



Perspectivas filogenéticas del uso de la mano, asimetría cerebral y capacidad de lecto-escritura (1)

Ratti S. G., Rearte S. N., Alvarez, E. O.

Área de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. I.U.C.S. Fundación H. Barceló. Sede La Rioja.

Palabras clave: uso de la mano, asimetría cerebral, desórdenes cognitivos, gen HSR.

Key words: handedness, brain asymmetry, cognitive disorders, HSR gene.

(1) Parte de este artículo se presentó en una conferencia en el Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Brasilia, Brasilia, Brasil, Mayo de 2006.

Resumen

Las respuestas que se generan a partir de cuestionamientos del origen del hombre nos permitirán especular hacia dónde evolucionará como especie. Los grandes saltos evolutivos que diferencian a los primates humanos de los no humanos, se podrían describir entre otras características por una eficiente memoria para el uso de herramientas, la dominancia para el uso de la mano junto al desarrollo de la oposición del pulgar y el lenguaje. Se ha descrito un gen, el HSR que expresa para la dominancia para el uso de la mano derecha, habilidades cognitivas relacionadas con el lenguaje y asimetría cerebral en humanos. Este es un gen imprimentado, es decir, que se hereda su expresión según el origen parental y cuya expresión está regulada por factores epigenéticos. Estos factores, modifican la expresión del gen sin afectar la estructura primaria del ADN. Se ha estudiado la expresión fenotípica del gen HSR en una población de niños escolarizados de La Rioja, dividida en dos regiones (Región 1 y Región 2). Los resultados obtenidos, que muestran una alteración de las proporciones fenotípicas del gen en la Región 2, apoyan fuertemente la posibilidad de que un factor ambiental estaría condicionando el epigenotipo del gen HSR. Se piensa que el estudio de estos mecanismos regulatorios en estos genes recientemente adquiridos por la evolución y blanco de funciones también recientemente adquiridas, podría dar información de hacia dónde la evolución del hombre podría proyectarse en el futuro.

Abstract

Answers generated after questioning about the origin of man will permit to speculate to where evolution of man is addressed. The major evolution steps that separate human primates from non-human primates can be described among many others by an efficient memory to use tools, dominance for hand use and opposition of thumb, and language. Recently it has been described a gene, HSR (Hand Skill Relative) that expresses for the dominance of right hand, cognitive abilities related to language, and brain asymmetry in humans. This gene is imprinted, i.e. it is inherited as parental origin and its expression is regulated by epigenetic factors. These factors modify the expression of the gene without altering the primary structure of DNA. In a population of school children of La Rioja province the HSR gene has been studied in two regions of the province (Region 1 and Region 2). Results so far obtained showing an altered proportion of the phenotypic expression of the gene in Region 2, support the idea that an environmental factor should be conditioning the epigenotype of the HSR gene. It is thought that the study of the regulatory

mechanisms of these genes recently appeared in the evolution could provide information to where the evolution of man is projected into the future.

Introducción

La pasión por la búsqueda del origen del hombre refleja la necesidad de nuestra especie de contestar preguntas sobre nuestro origen y nuestra evolución. Tal vez, las respuestas permitirán especular hacia dónde evolucionaremos como especie. Muchos antropólogos consideran a los pitecántropos el eslabón perdido entre el hombre y el mono antropoide, concepción inadecuada ya que el homo sapiens no evolucionó de un mono sino que comparte con ellos un antepasado común (1).

Los grandes saltos evolutivos, que diferencian a los primates no humanos de los humanos, se podrían describir por algunas características -entre otras- la memoria, la dominancia para el uso de la mano con el desarrollo completo de la oposición del pulgar y el lenguaje (1). Vale la pena mencionar también el dominio del fuego, conquista de los pitecántropos y característica exclusivamente humana (1).

Muchos autores elaboran hipótesis acerca del posible origen de la dominancia para el uso de una mano sobre la otra en los primeros homínidos (2-4). Basan sus especulaciones en el resultado obtenido en experiencias con prueba de destreza manual en distintos grupos de monos (2). Se cree que la imperiosa necesidad de usar palos y piedras para aumentar los recursos defensivos condujo a los homínidos primitivos a la bipedestación (2-4). En ejemplos de trabajos experimentales con monos baboos, los mismos mostraron simetría en la preferencia manual si la tarea propuesta era unimanual pero se observó preferencia en el uso de la mano derecha en tareas bimanuales. Al igual que la especie humana los grandes monos muestran ser diestros en el 90% de la población (5).

Algunos autores como Corballis (6) argumentan que los primeros homínidos en un principio se comunicaron gestualmente y que este tipo de comunicación compitió con el uso de las herramientas hace 1.4-1.9 millones de años. Otros autores agregan en sus hipótesis que la especialización de los hemisferios cerebrales para el lenguaje y la manipulación en los homínidos fue el resultado de una presión de selección que favoreció la asimetría para el uso de las herramientas (7). Las diferencias volumétricas de los lóbulos frontales y occipitales dejan su impresión en la calota de los monos antropomorfos o grandes monos, en cambio, no es así en los primates inferiores (8). Estas mismas impresiones pudieron ser observadas en fósiles de pitecántropos y hombres de Pekín. Es interesante destacar que estas diferencias volumétricas se observan en nuestra especie en el feto de 31 semanas. En la presente discusión se intentará analizar el posible significado de los fenómenos de lateralidad, asimetría y ciertas capacidades cognitivas bajo el punto de vista filogenético tratando de especular una posible coherencia que justifique estas propiedades en el hombre actual.

Lateralidad y asimetría: La experiencia de lateralidad es cotidiana (9). El 90% de la población humana tiene mayor habilidad en funciones motoras de ejecución con la mano derecha que se corresponde con áreas del hemisferio cerebral izquierdo, mientras que la otra mano complementa la función ejecutiva con la precisión (9-11). En el mismo hemisferio izquierdo la mayoría de la población presenta funciones lingüísticas (12), y la combinación de ambas en el acto de escribir. Las funciones lingüísticas estudiadas en el hemisferio cerebral izquierdo son generalmente simbólicas. En esta discusión, se distinguirá "lateralidad" de "asimetría" desde el punto de vista del cerebro. Lateralidad es un concepto funcional. Asimetría es un concepto volumétrico.

Pautas madurativas del desarrollo motor grueso, fino y del lenguaje en el niño: El desarrollo de las capacidades cognitivas y la habilidad motora en el niño sigue una pauta interesante de estudiar. Desde el nacimiento hasta el primer año de edad, el niño presenta las siguientes características:

- 1) Gira sobre sí mismo.
- 2) Puede sentarse solo sin ayuda.
- 3) Consigue ponerse de pie por sí mismo.
- 4) Dice mamá y papá empleando los términos adecuadamente.
- 5) Es capaz de tomar una taza.
- 6) Camina sin apoyo.

Desde el primer año hasta los 3 años de edad:

- 1) Emplea aprox. 1000 palabras y entiende órdenes sencillas.
- 2) Puede caminar hacia atrás.
- 3) Emplea la cuchara para comer.
- 4) Imita el lenguaje de otros, repitiendo palabras.
- 5) Pedalea un triciclo.
- 6) Es capaz de dibujar una línea (cuando se le muestra una).

Desde los 3 a los 6 años:

- 1) Es capaz de dibujar un círculo.
- 2) Comienza a reconocer palabras escritas y a tener habilidad en la lectura.
- 3) Tiene mejor equilibrio y puede comenzar a andar en bicicleta.
- 4) Salta en un pie.
- 5) Entiende los conceptos de tiempo.
- 6) Le gustan las rimas y el juego de palabras.
- 7) El niño comienza a escribir con mayúsculas al final del cuarto año de vida.

Connolly y Dalglish (13) en estudios comparativos entre chimpancés y humanos del uso de la mano y la adquisición del lenguaje observaron que los infantes humanos usaban preferentemente la mano derecha hacia el primer año de vida. Para la misma etapa el chimpancé infante exhibe una fuerte tendencia en el uso de la mano derecha en los primeros aprendizajes del uso de las herramientas (13). Sin embargo, en los humanos posteriormente se pasa a un período de indiferenciación para luego volver a manifestar preferencia manual hacia cualquiera de las dos manos (2). La especialización para el uso de las herramientas, que requieren más destreza, se correlaciona con el desarrollo del lenguaje y el desarrollo de ínter conectividad neuronal.

Métodos y Resultados

Dominancia para el uso de la mano, lenguaje y genética: El estudio de la dominancia del uso de la mano y la capacidad de lecto-escritura en el humano ha parecido razonable hacerlo en un modelo donde estas habilidades se combinan y se practican en una parte importante del tiempo en la vida diaria común. Por esta razón, en nuestro laboratorio nos pareció apropiado seleccionar una muestra de estudiantes primarios. La provincia de La Rioja registra uno de los índices de fracaso escolar más elevado del país. Estos datos fueron aportados por registros del Ministerio de Cultura y Educación de la Nación, Secretaría de Programación y Evaluación Educativa y por la Dirección General de Planeamiento, Unidad Evaluación, La Rioja, Secretaría de Educación de La Rioja, período 1993-2000. Si bien es cierto que el fracaso escolar tiene causas multifactoriales, éstas La Rioja las comparte con otras provincias que no tienen un índice de fracaso tan elevado. Nosotros decidimos estudiar si una de estas causas podría explicarse a la luz de la genética. Varios autores coinciden que el dominio del uso de la mano y algunas capacidades cognitivas parecen estar relacionadas con el gen HSR (Hand Skill Relative, OMIM 139900). Por esta razón, se seleccionó este gen, que se ubica en un locus en el cromosoma 2p21-q34 del genoma humano. El fenotipo de este gen expresa para funciones cognitivas relacionadas con el lenguaje, dominancia para el uso de la mano derecha y asimetría cerebral (14, 15). Así la alteración de este gen predice la pérdida de la dominancia para el uso de la mano derecha, alteración en la habilidad para el aprendizaje de lecto-escritura y pérdida de la asimetría cerebral, manteniendo los sujetos afectados por alteraciones de este gen un coeficiente intelectual normal.

Este gen estaría imprintado (14). Los genes sujetos a mecanismo de imprinting presentan una forma de regulación en la expresión de los genes que es diferencial según el origen parental a través de la incorporación de un grupo metilo en el promotor o regulador del gen (16-18). De esta forma, el gen se mantiene silenciado para la expresión quedando activo sólo el homólogo al que no se le incorporó el grupo metilo. El mecanismo de imprinting es un fenómeno epigenético que modifica la expresión de un gen en forma heredable y que no altera la estructura primaria del ADN. Después de establecer el baremo para la medición del coeficiente intelectual de los niños en la provincia de La Rioja se seleccionaron pruebas que pondrían en evidencia el fenotipo del gen HSR y a su vez permitieran descartar todos los demás factores que pudieran condicionar el fracaso escolar. Los niños escolarizados tenían edades comprendidas entre 10 y 12 años. En un estudio preliminar de estos niños, todos se examinaron con tres pruebas psicológicas, la Prueba proyectiva de los colores de Lüscher (19), que evalúa presencia de alteraciones psicopatológicas; Prueba proyectiva del dibujo de Wartegg (20), que evalúa maduración emocional y la Prueba de Raven que evalúa coeficiente intelectual (21). También, se utilizó la Prueba para la detección de trastornos de lecto-escritura de Cantú et al (22). Además, todos ellos fueron evaluados por el Inventario para el uso de las manos de Edimburgo (23). Esta prueba consta de 12 exámenes en donde se le pide al evaluado que escriba, dibuje, borre con una goma de borrar, corte un papel con una tijera, golpee la mesa con un matamoscas, se cepille los dientes con un cepillo de dientes, prenda un fósforo, arroje una pelota, ataje una pelota con una paleta, corte un mazo de barajas, enhebre una aguja con un hilo de coser y utilice los cubiertos para comer (se evalúa la utilización del cuchillo). Existe un consenso que la lateralidad en el uso de la mano está relacionada con la asimetría cerebral (11). A su vez, como se describe en los textos de semiología de genética médica, el giro del remolino del cabello expresa en forma externa los distintos movimientos que se producen durante el desarrollo gestacional, debido a las migraciones y a la paulatina aparición de las circunvoluciones cerebrales (24-25). Por lo tanto, pareció razonable considerar a esta característica como un indicador aproximado externo de asimetría cerebral. Esta aproximación tiene un respaldo genético (9). Se agregó a las pruebas anteriormente mencionadas la inspección del giro del remolino de los niños estudiados. Finalmente, por características geológicas diferenciales de la provincia de La Rioja, ésta se dividió en 2 regiones, una ubicada al SE de características áridas (Región 1) y otra ubicada al NO de características montañosas y rica en minas metalíferas (Región 2). Como se muestra en las figuras 1-3 en una muestra preliminar representativa, se observaron diferencias en las proporciones de niños con las características fenotípicas atribuibles al gen HSR entre las dos regiones (26-28).

Con el fin de dar luz a la discusión que distintos grupos de investigación sostienen acerca de si el origen de la dominancia para el uso de la mano es genético o cultural, Klar (9) estudió la relación entre la dominancia para el uso de la mano y el sentido del giro del remolino. Sus resultados mostraron que cuando un individuo es diestro, el 90% presenta giro del remolino en sentido horario. Cuando el individuo es no diestro, el sentido del giro del remolino es al azar. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que la dominancia para el uso de la mano sería el resultado de la expresión de un gen de características mendelianas, dominante para el uso dominante de la mano derecha y con penetrancia completa. El homocigoto recesivo de este gen se correspondería con una pérdida de la funcionalidad del alelo correspondiente dando como resultado ausencia de la dominancia para el uso de la mano derecha, de tal manera que los individuos homocigotos recesivos se distribuyen al azar entre los que usan la mano derecha, la izquierda o ambas, presentando también al azar el patrón del sentido del giro del remolino central del cabello. Como se muestra en las figuras, nuestros resultados no apoyan totalmente la observación de Klar (9). Se podría explicar la discrepancia porque la selección de la población a estudiar fue distinta, así como los objetivos del estudio. Francks y colaboradores (14) han determinado por análisis de ligamiento microsatélites que identifican un

locus en el cromosoma 2 del genoma humano para trastornos de lectoescritura y pérdida de la dominancia para el uso de la mano derecha. Los sujetos estudiados presentaban pérdida de la habilidad para la lectura y eran en su mayoría zurdos; en menor proporción ambidiestros. Sobre la base de lateralidad cerebral para el lenguaje y la pérdida de esa lateralidad en individuos que no usan como dominante la mano derecha, este grupo de investigadores se propuso estudiar por análisis de ligamiento a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos. Esta asociación se realizó sobre la base de estudios por RNM de cerebros post-mortem de estos pacientes en donde se evidencian anormalidades morfológicas de la asimetría cerebral en distintas estructuras cerebrales. En esta publicación (15) no sólo asocian la pérdida de la dominancia para la escritura con la mano derecha con estas patologías sino que definen el tipo de ligamiento consistente con el de un gen imprimentado en el alelo materno por lo que sólo se expresaría el alelo paterno.

En nuestro estudio desde los primeros resultados se especuló que se trataba de un gen de características no mendelianas discrepando con las hipótesis de Annett (28) y Klar (9, 29), basándonos en la proporción de niños afectados que no se corresponden con un carácter dominante, recesivo o ligado al sexo para la expresión del gen. Sin embargo, también se encontraron resultados diferentes a los publicados por Francks (14). Dos explicaciones hipotéticas surgieron a partir de estas discrepancias.

En la primera hipótesis se especula que si este gen presentara hipofunción, el fenotipo que se expresa es consistente con pérdida de la dominancia para el uso de la mano derecha, pudiendo el sujeto examinado ser zurdo o ambidiestro. Pero si el gen tiene ausencia total de su función, la dominancia para el uso de la mano pasaría a estar bajo el comando de otros genes con distintas funcionalidades motoras. Así, pareciera que la habilidad motora de la que se ocupa el gen HSR podría estar referida específicamente al acto de escribir como una función integral y coordinada del lenguaje.

La otra hipótesis es que, como se mencionó, en el desarrollo de la dominancia del uso de la mano en el niño se suceden tres etapas: una primera en donde se manifiesta diestro, una segunda indiferenciada y una tercera en donde se determina dominancia de la mano derecha, la izquierda o ambas. Si cada una de estas etapas tuvieran distintas formas de regulación en el tiempo y/o si además variara la regulación con el tiempo; sabiendo particularmente que los fenómenos epigenéticos son también el resultado de la interacción del genoma con el entorno; distintos ambientes (geográficos, culturales, alimentarios), podrían originar diferentes expresiones fenotípicas para los genes imprimentados. Se piensa que el gen HSR tiene una función sutil de coordinación para funciones separadas, cuyos genes se ubican en distintas partes del genoma, tales como habilidades cognitivas, capacidad del desarrollo para la lectura y la escritura, habilidades motoras para distintas ejecuciones, etc.

En una visión más global se sabe que estos genes, los imprimentados, son escasos en el genoma, siendo sólo 50 de los 30000 genes codificantes, que se describen participando en funciones de crecimiento, desarrollo del cerebro y conducta (30) y sólo se manifiestan en mamíferos superiores. Es decir es una forma de regulación génica recientemente adquirida por la evolución. Se piensa que el estudio de esta forma de regulación nos dará información, una clave o una pista de cómo la evolución operó hasta ahora y también hacia dónde adaptativamente podría proyectarse en el futuro.

Conclusiones

- 1) Con respecto a la destreza manual, la ontogenia repite la filogenia, como lo demuestran los estudios comparativos entre chimpancés y humanos.
- 2) La posibilidad de interpretar la palabra y procesar esta información junto a otras funciones para el acto de escribir es la última habilidad que el niño adquiere.

3) La asociación entre uso de la mano y alteraciones cognitivas permiten especular que se trata de funciones integradas y coordinadas del lenguaje, estando estas características expresadas en el fenotipo del gen HSR.

4) El lenguaje es expresión de los últimos estadios de la evolución y pareciera que estas adquisiciones recientes son blanco para las regulaciones también recientemente adquiridas como el imprinting.

Reconocimientos

Los autores agradecen profundamente la excelente buena voluntad de los niños y sus padres, así como el apoyo de las autoridades locales de la provincia de La Rioja, que permitieron desarrollar el muestreo del presente estudio. También, un especial reconocimiento por sus aportes en las discusiones durante la preparación de este trabajo a la antropóloga Dra. Graciela Pechersky.

Este trabajo contó con el apoyo de los subsidios Fundación H Barceló, Instituto de Ciencias de la Salud de La Rioja y Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Cuyo.

Figuras

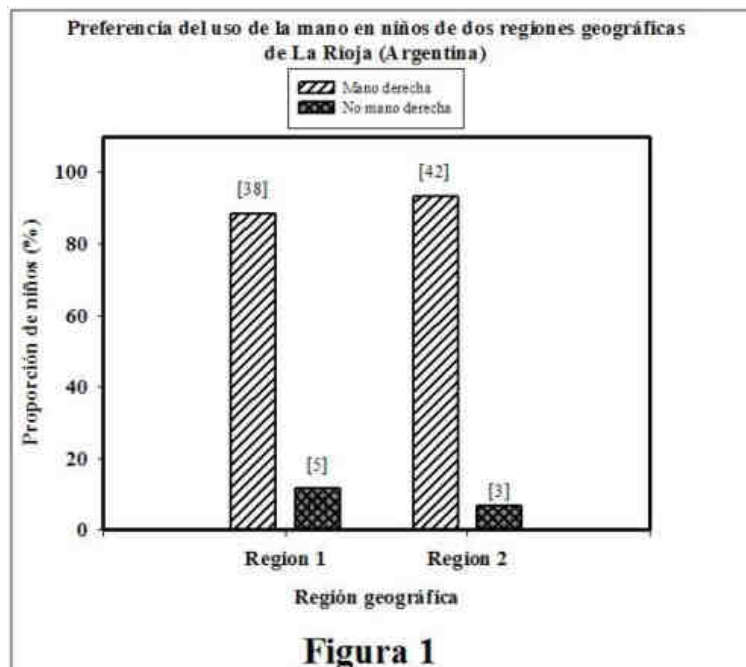


Figura 1. En esta figura se muestra la proporción de niños que mostraron preferencia por utilizar una de las dos manos en las dos regiones en estudio de la provincia de La Rioja. En esta muestra preliminar (43 chicos en la Región 1 y 45 chicos en la Región 2) los números entre paréntesis indican la cantidad de niños que cumplen la característica bajo estudio. A pesar que en la Región 2 se encontró un 4.9% más de niños que usan la mano derecha, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

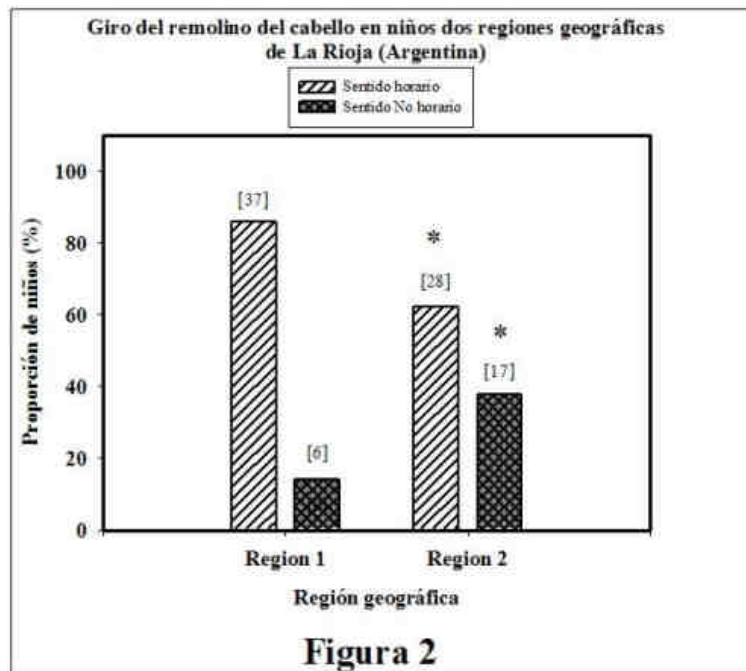


Figura 2. En esta figura se muestra la proporción de niños que tienen el giro del remolino en un sentido o en sentido contrario en la misma muestra de 43 chicos en la Región 1 y 45 chicos en la Región 2 de la Figura 1. El análisis estadístico muestra que la diferencia en proporciones de niños con "giro horario" y "no horario" entre ambas regiones es estadísticamente significativa ($p < 0.05$, Prueba de χ^2 con 1 grado de libertad, $\chi^2 = 6.46$, * $p < 0.05$).

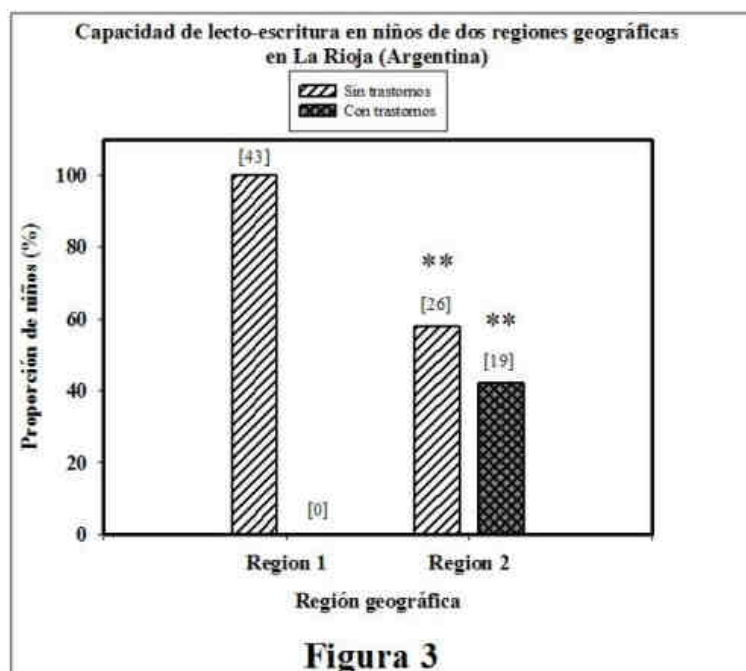


Figura 3. En esta figura se muestra la capacidad de lecto-escritura de los niños de la Región 1 y la Región 2 de La Rioja, comparando las proporciones de niños con y sin alteraciones de escritura en ambas regiones. El análisis estadístico muestra que la diferencia de proporciones de chicos sin y con trastornos de escritura entre la Región 1 y la 2, son estadísticamente significativas ($p < 0.01$, $\chi^2 = 23.15$ con 1 grado de libertad, ** $p < 0.01$).

Bibliografía

1. Leakey RE, en: El origen de la humanidad, Editorial Debate, Madrid, 2000.
2. Westergaard GC, Suomi SJ. Hand preference for stone artefact production and tool-use by monkeys: possible implications for the evolution of right-handedness in hominids. *J Hum Evol* 1996; 30:291-298.
3. Frost GT. Tool Behavior and the origins of laterality. *J Hum Evol* 1980; 9:447-459.
4. Kimura D. Neuromotor mechanisms in the evolution of human communication. En: *Neurobiology of Social Communication in Primates*, Steklis HD, Raleigh MJ (editores), pp197-219, San Diego, Academic Press, 1979.
5. Vauclair J, Meguerditchian A, Hopkins WD. Hand preferences for unimanual and coordinated bimanual tasks in baboons. *Cogn Brain Res* 2005; 25:210-216.
6. Corballis MC. *The lopsided ape: Evolution of the Generative Mind*, Oxford University Press, 1991.
7. Weestergaard GC, Suomi SJ. A simple stone-tool technology in monkeys. *J Hum Evol*. 1994; 27:399-404.
8. Hecaen H. La dominance cérébrale. *La Recherche* 1977; 8:238-244.
9. Klar AJS. Human handedness and scalp hair-whorl direction develop from a common genetic mechanism. *Genetics* 2003; 165:269-276.
10. Hammond G. Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 285-292.
11. Crow TJ. Handedness, language lateralization and anatomical asymmetry: relevance of protocadherin XY to hominid speciation and the etiology of psychosis. *Br J Psych* 2002; 181:295-297.
12. Geschwind N, Levitsky W. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 1968; 161:186-187.
13. Connolly K, Dalglish M. The emergence of tool-using skill in infancy. *Develop Psychol* 1989; 25:894-912.
14. Francks C, Maegawa S, McAuley EZ, Richardson AJ et al. A novel imprinted locus on chromosome 2p12 associated with relative hand skill in humans. XIIth World Congress of Psychiatric Genetics, Burlington Hotel, Dublin, Ireland 9-13th October, 2003.
15. Francks C, DeLisi LE, Shaw SH, Fischer SE et al. Parent-of-origin effects of handedness and schizophrenia susceptibility on chromosome 2p12-q11. *Human Mol. Genetics* 2003; 12:3225-3230.
16. Pearce GP, Spencer HG. Population genetic models of genomic imprinting. *Genetics* 1992; 130:899-907.
17. Holliday R, Ho T. DNA methylation and epigenetic inheritance. *Methods* 2002; 27:179-183.
18. Isles AR, Wikilson LS. Imprinted genes, cognition and behaviour. *Trends Cogn Sci* 2000; 4:309-318.
19. Lüscher M. *Test de los Colores* Ed. Paidós Buenos Aires, 1974.

20. D'Alfonso P and Biedma C. El lenguaje del dibujo Ed. Kapelusz Buenos Aires, 1960.
21. Raven JC. Test de las matrices progresivas para la medición del coeficiente intelectual
Ed. Paidos Buenos Aires, 1974.
22. Cantú G, Di Scala M, Pistoia M. TLI. Test psicopedagógico de lectoescritura, Buenos Aires, Facultad de Psicología, UBA, 1998.
23. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory *Neuropsychologia* 1971; 9:97-113.
24. Smith DW, Gong BT. Scalp hair pattering as a clue to early fetal brain development : *J Pediatr* 1973; 83:374-380.
25. Smith DW, Gong BT. Scalp-hair pattering: its origin and significance relative to early brain and upper facial development. *Teratology* 1974; 9:17-34.
26. Ratti SG, Rearte S, Colla MI, Fuenzalida R, Miranda L et al. Estudio de la expresión fenotípica del gen HSR (HAND SKILL RELATIVE) en una muestra de niños con escolaridad primaria en La Rioja. *Medicina* 2004; 64(Supl II):353.
27. Ratti SG, Rearte S, Alvarez EO. Phenotypic characterization attributable to the HSR gene in children from La Rioja (Argentina): expression by gender. *Biocell* 2005; 29:376.
28. Ratti S, Rearte S, Alvarez EO. Handedness, Brain asymmetry, and writing capacity in children from 2 regions of La Rioja (Argentina): an association analysis. *Biocell* 2005; 29:376.
29. Annett M. Laterality and types of dyslexia. *Neurosc Biobehav Rev* 1996; 20:631-636.
30. Klar A. Genetics models for handedness, brain lateralization, schizophrenia, and maniac-depression. *Schizophrenia* (1999) 39:207-218.
31. Walter J, Paulsen M. Imprinting and disease. *Cell Developmental Biol* 2003; 14:101-110.