

## SIAMO DAVVERO LIBERI? IL COMPORTAMENTO TRA GENI E CERVELLO

### 1. INTRODUZIONE

Il comportamento criminale per anni è stato oggetto di studio soprattutto della psicologia e della psichiatria. Si intuisce, perciò, perché l'attenzione sia stata a lungo incentrata principalmente sulla personalità, il profilo morale e le capacità cognitive di ogni individuo autore di un crimine.

Da un po' di tempo, tuttavia, si è fatta strada l'ipotesi che anche fattori genetici possano giocare un qualche ruolo nel comportamento criminale, agendo in particolare su alcuni aspetti di esso, quali l'aggressività. Il comportamento aggressivo, infatti, sebbene non favorisca di per sé l'aggregazione sociale, può essere considerato un tratto vantaggioso da un punto di vista evolutivo, dal momento che rappresenta un importante predittore di successo in ambiente competitivo (Craig e Halton 2009). Non è difficile comprendere come una certa dose di aggressività nei maschi possa risultare utile per garantire risorse e aumentare quindi il successo riproduttivo, mentre nelle femmine possa essere utile per la difesa della prole. Proprio questo suo significato evolutivo potrebbe render conto della base genetica dell'aggressività, che pur costituisce una strategia ad alto rischio che può compromettere l'integrità dell'individuo fino alla morte stessa (Alper 1998).

Da qui è sorto il dilemma, che da tempo accende il dibattito etico e filosofico e che, più di recente, coinvolge anche il mondo neuroscientifico, se e in che misura il comportamento criminale possa essere ricondotto al profilo genetico che un individuo eredita dai propri genitori al momento del concepimento, o se è invece esclusivamente il prodotto dell'ambiente in cui quell'individuo è cresciuto e con cui si trova ad interagire ogni giorno. Più in generale, quanto pesa il bagaglio genetico nello sviluppo della nostra personalità e del nostro comportamento?

## 2. GENI E COMPORAMENTO

Al di là di alcuni preconcetti difficili da abbattere, dovuti ad un'errata interpretazione del quesito, che tendono a stigmatizzare l'influenza genetica sul comportamento come un mero tentativo di negare il libero arbitrio, esistono ormai pochi dubbi sul fatto che i geni giochino un ruolo nel modulare il comportamento umano sia normale sia patologico e, di conseguenza, anche il comportamento criminale. Nell'ultimo decennio, infatti, numerose varianti genetiche, ovvero forme diverse dei geni presenti in individui diversi, sono state messe in relazione con caratteristiche comportamentali umane quali l'empatia, l'estroversione, il *sensation seeking*, l'altruismo, il senso di giustizia, il talento musicale, il comportamento economico e addirittura l'orientamento politico (Ebstein *et al.* 2010).

La strategia sperimentale per identificare queste relazioni tra geni e tratti comportamentali prevede l'utilizzo degli studi di associazione casi-controlli, in cui la frequenza di una particolare variante genetica in un gruppo di «casi», ad esempio un gruppo di individui con una specifica caratteristica comportamentale, viene confrontata con quella di un gruppo di controlli, cioè individui il più possibile simili ai «casi», tranne che per la caratteristica in esame. Se la variante genetica studiata è più frequente nel gruppo dei casi rispetto a quello dei controlli, si può ipotizzare che contribuisca al fenotipo comportamentale che caratterizza questi individui (per un approfondimento si veda Pellegrini 2009).

Sebbene nessuno studio abbia dimostrato finora che esiste un effetto *causativo* dei geni sul comportamento, intendendo per causativa una variante genetica che porti inevitabilmente allo sviluppo del fenotipo ad essa associato, oltre un centinaio di lavori condotti confrontando tra loro gemelli e fratelli adottivi forniscono chiara evidenza che circa il 50% della variabilità nel comportamento è attribuibile ad influenze genetiche (Moffitt 2005).

### 2.1. Varianti genetiche e comportamento aggressivo

I primi studi di genetica molecolare sull'aggressività, condotti ormai quindici anni fa, dimostrarono che topi *knock-out*, vale a dire topi modificati in laboratorio in cui era stato inattivato il gene che codifica la monoamino ossidasi A (MAOA), il principale enzima deputato al metabolismo delle catecolamine – molecole che agiscono come neurotrasmettitori nel sistema nervoso –, mostravano un comportamento particolarmente aggressivo che veniva completamente invertito dal ripristino della copia funzionante del gene (Cases *et al.* 1995). L'interesse per il gene MAOA in relazione al comportamento aggressivo si è accentuato da quando è stato riscontrato che i maschi di una famiglia

olandese con una pesantissima storia di comportamento antisociale possedevano una mutazione a carico del gene MAOA che lo inattivava completamente. Poiché questo gene è localizzato sul cromosoma X che, come noto, è presente in singola copia nel maschio, coloro che avevano questa mutazione non producevano alcun enzima MAOA, praticamente l'equivalente umano di un *knock-out* animale (Brunner *et al.* 1993). E infatti, proprio come il topo *knock-out* per il gene MAOA, gli individui con questa variante del gene erano estremamente aggressivi e violenti. Questa mutazione così grave è estremamente rara, ma ha aperto la strada allo studio del significato funzionale dei polimorfismi di questo gene.

Il promotore del gene MAOA, ad esempio, esiste in ben quattro varianti, a causa di una sequenza ripetuta di 30 nucleotidi che può essere presente in 3, 3.5, 4 e 5 copie (Sabol, Hu e Hamer 1998). Le forme con 3.5 e 4 ripetizioni (High-MAOA) comportano una maggiore espressione del gene stesso e quindi una maggiore attività dell'enzima, quelle con 3 e 5 ripetizioni (Low-MAOA) invece determinano una ridotta espressione e quindi una ridotta attività enzimatica (Sabol *et al.*, 1998). Si è visto che la tendenza a sviluppare comportamenti violenti è relativamente bassa e non differisce tra gli individui che hanno un'alta attività enzimatica (High-MAOA) e coloro che hanno un'attività enzimatica ridotta (Low-MAOA), a patto che siano cresciuti in un ambiente psico-sociale sano e protettivo. Per contro, se l'ambiente è caratterizzato da situazioni di grave disagio sociale e familiare, la percentuale di coloro che manifestano comportamento antisociale cresce in entrambi i gruppi ma in maniera significativamente maggiore nel gruppo Low-MAOA, dove una qualche forma di comportamento antisociale è stata riscontrata in ben l'85% dei soggetti (Caspi *et al.* 2002). Dunque, possedere la variante a bassa attività di per sé non determina lo sviluppo di un comportamento aberrante, ma costituisce un fattore di maggior vulnerabilità ad eventi esterni avversi, che può risultare nello sviluppo di un comportamento anormale (Gerra *et al.* 2004; Volavka, Bilder e Nolan 2004; Nilsson *et al.* 2006; Craig 2007). In particolare, recentemente è stato dimostrato che i portatori di Low-MAOA mostrano un'aumentata sensibilità nei confronti di esperienze socio-emotive negative, come l'esclusione sociale (Eisenberger *et al.* 2007), e un'aggressività ancora maggiore in seguito a provocazione (McDermott *et al.* 2009).

Considerazioni analoghe possono essere fatte riguardo ad altri geni coinvolti nella regolazione dei neurotrasmettitori. L'allele Short del polimorfismo 5HTTLPR (*serotonin-transporter-linked promoter region*), ad esempio, è responsabile di una ridotta espressione, pari al 30-40%, del trasportatore della serotonina, che causa un dimezzamento nell'efficienza di trasporto di questo neurotrasmettitore (Heils *et al.* 1996). Numerosi studi riportano un'associazione tra l'allele Short del promotore del trasportatore della serotonina e una maggiore predisposizione al comportamento antisociale violento ed impulsivo (Virkkunen *et al.*

1995; Sakai *et al.* 2006; Haberstick, Smolen e Hewitt 2006), soprattutto in associazione con l'abuso di alcool (Hallikainen *et al.* 1999) e di droghe, in particolare eroina (Gerra *et al.* 2004). Questa vulnerabilità al comportamento aggressivo sembra accentuarsi in presenza di condizioni ambientali stressanti (Caspi *et al.* 2002).

Sempre riguardo al gene che codifica per il trasportatore della serotonina (SCL6A4), il polimorfismo STin2 è rappresentato da tre alleli costituiti rispettivamente da 9, 10 e 12 ripetizioni di una sequenza di 17 nucleotidi, presente nell'introne 2 (Ogilvie *et al.* 1996). Si ritiene che l'allele con 12 ripetizioni funzioni come sequenza *enhancer*, determinando una maggiore efficienza di trascrizione del gene (MacKenzie e Quinn 1999). L'allele 12 è stato associato con una maggiore suscettibilità alla schizofrenia (Fan e Sklar 2005), al disturbo ossessivo-compulsivo (Baca-Garcia *et al.* 2007), all'ansia (Ohara *et al.* 1999).

La sostituzione dell'aminoacido Valina con l'aminoacido Metionina nel polimorfismo Val158Met del gene COMT (catecol-O-methyl transferase) è causa di una riduzione pari a quattro volte dell'attività dell'enzima e, di conseguenza, di un'inattivazione più lenta delle catecolamine, essendo COMT responsabile della catalisi del primo passaggio di degradazione delle catecolamine (Lachman *et al.* 1996). L'allele a bassa attività (L-low) Met è stato associato con un maggior comportamento aggressivo sia in modelli animali, sia in pazienti psichiatrici (Volakva *et al.* 2004; Strous *et al.* 2003, Kotler *et al.* 1999).

Infine, un altro esempio conosciuto è quello del gene che codifica per il recettore D4 della dopamina, che contiene nell'esone 3 un polimorfismo costituito da ripetizioni in tandem a numero variabile di una sequenza di 48 nucleotidi. L'allele più frequente è quello con 4 ripetizioni, mentre quello con 7 ripetizioni, che sembra essere evolutivamente più recente (Ding *et al.* 2002), è stato riportato in associazione con un comportamento aggressivo ed iperattivo, a prescindere dal quoziente intellettivo degli individui (DeYoung 2006), così come con un comportamento di maggiore impulsività in risposta agli stimoli esterni e di ricerca continua di nuove sensazioni (Ebstein *et al.* 1996).

In sintesi, appare chiaro già da questi esempi che possedere una variante allelica piuttosto che un'altra di uno o più geni coinvolti nella codifica di neurotrasmettitori può essere associato ad una probabilità statisticamente diversa di sviluppare un determinato comportamento, in particolare se esposti a condizioni ambientali non favorevoli. In altri termini, alcune varianti alleliche comportano una maggiore vulnerabilità a fattori ambientali avversi.

### 3. DAI GENI AL CERVELLO

Il quesito che immediatamente ne deriva è «*Come queste varianti*

*genetiche influenzano i meccanismi cerebrali che sottendono il comportamento antisociale?».* L'ipotesi più accreditata prevede che alcune varianti genetiche siano associate a variazioni morfologiche e/o funzionali del cervello che a loro volta possono sottendere disfunzioni emotive, cognitive o comportamentali. Uno studio condotto con Risonanza Magnetica Strutturale ha dimostrato che soggetti con disturbi di personalità di tipo antisociale mostravano una riduzione dell'11% della sostanza grigia nella corteccia prefrontale, parallelamente ad una ridotta attività del sistema nervoso autonomo in risposta a stimoli stressanti che normalmente provocano vergogna, imbarazzo e senso di colpa (Raine *et al.* 2000). Uno studio sempre con risonanza magnetica ha dimostrato che individui maschi con l'allele a bassa attività del gene MAOA (Low-MAOA) avevano una riduzione dell'8% del volume dell'amigdala, del cingolo anteriore e della corteccia orbitofrontale (Meyer-Lindenberg *et al.* 2006). Queste strutture cerebrali rivestono un ruolo fondamentale nella risposta a stimoli emotivi e nella modulazione del comportamento e dell'aggressività, come indicato dai risultati convergenti degli studi negli animali, dalle osservazioni cliniche in pazienti con lesioni traumatiche o degenerative a carico della corteccia dei lobi frontali e dai recenti studi di esplorazione funzionale del cervello (Butter, Snyder e McDonald 1970; Damasio, Tranel e Damasio 1990; Elliott, 1990; Grafman *et al.* 1996).

Con la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) o la Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) è possibile esaminare l'attività cerebrale nell'uomo *in vivo* misurando le variazioni di flusso sanguigno nelle diverse aree cerebrali (Pietrini, Furey e Guazzelli 1999; Pietrini 2003a, b). Questo afflusso di sangue è regolato dalla richiesta, da parte dei neuroni in attivo funzionamento, di glucosio e ossigeno il cui metabolismo produce l'energia necessaria al funzionamento dei neuroni stessi. Pertanto, il flusso ematico aumenta nelle zone cerebrali dove aumenta l'attività neuronale-sinaptica e diminuisce laddove la stessa attività diminuisce. Le misurazioni del flusso ematico cerebrale costituiscono pertanto un indice attendibile dell'attività delle singole strutture cerebrali in relazione alle diverse funzioni mentali. Uno studio PET in individui giovani e sani, che non avevano alcuna storia di disturbi del comportamento, ha dimostrato che l'evocazione di scenari a contenuto aggressivo, seppure a livello immaginifico, rispetto all'evocazione di scenari emotivamente neutri, si associava ad una significativa riduzione del flusso ematico in aree della corteccia prefrontale, suggerendo che per la messa in atto di comportamenti aggressivi è necessaria una sorta di «inibizione funzionale» dell'attività di queste aree prefrontali (Pietrini *et al.* 2000). È interessante notare che, a parità di condizioni, questa inibizione prefrontale era più intensa nelle donne rispetto agli uomini, il che appare in accordo con la minore inclinazione del sesso femminile ad esprimere comportamenti apertamente aggressivi. In accordo con questi dati è stato riscontrato un ridotto metabolismo del glucosio nella corteccia prefrontale di indivi-

dui condannati per omicidio (Raine, Buchsbaum e Lacasse 1997). Una ridotta funzionalità prefrontale è stata osservata anche in soggetti con discontrollo degli impulsi e dell'aggressività, suggerendo che la corteccia prefrontale possa agire come una sorta di «freno inibitore» che modula la risposta istintiva, quasi automatica, a stimoli emotivi (Pietrini *et al.* 2000; ~~Bambini e Pietrini~~, 2009). La corteccia prefrontale, tuttavia, non è la sola area cerebrale compromessa negli individui con comportamento antisociale. Numerosi studi riportano deficit funzionali del cingolo, della corteccia temporale, del giro angolare, dell'amigdala e dell'ippocampo (Raine e Yang 2006).

Con l'ausilio di queste moderne metodiche di esplorazione funzionale del cervello è oggi possibile verificare direttamente ipotesi sui meccanismi neurali attraverso cui le varianti alleliche possono influenzare il comportamento. I pattern di attivazione cerebrale costituiscono, infatti, dei marcatori biologici quantitativi che rappresentano dei fenotipi intermedi o «*endofenotipi*», con i quali diventa più semplice identificare possibili associazioni genetiche rispetto al fenotipo comportamentale complesso. Utilizzando la Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI), Buckholz e Meyer-Lindenberg (2008), ad esempio, hanno osservato, nei soggetti maschi con genotipo Low-MAOA, un'aumentata connettività funzionale tra amigdala e corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC). Questa osservazione inaspettata, considerata la relativa scarsità di connessioni anatomiche dirette tra vmPFC e amigdala (Ongur e Price, 2000), ha indotto a ipotizzare che un'altra regione, connessa direttamente sia all'amigdala sia alla vmPFC, il cingolo anteriore perigenuale, potesse mediare la relazione osservata. La vmPFC, pertanto, regolerebbe l'attivazione dell'amigdala indirettamente, attraverso la corteccia del cingolo perigenuale, che ha afferenze inibitorie sull'amigdala. Questa regione della corteccia è particolarmente sensibile alla serotonina (5-HT), dal momento che presenta la più alta densità di recettori serotoninergici nella corteccia umana. L'aumento dei livelli di 5-HT e NE (norepinefrina) nei portatori dell'allele Low-MAOA durante una finestra temporale critica per lo sviluppo dei circuiti corticolimbici renderebbe questo network, fondamentale per la regolazione delle emozioni e il controllo degli impulsi, più labile. Di conseguenza, i soggetti Low-MAOA diventerebbero più vulnerabili alle esperienze negative della vita. In un ambiente protettivo, questa aumentata vulnerabilità rimane contenuta nell'ambito di variazioni del temperamento da normale a subclinico. Queste stesse caratteristiche, invece, in un ambiente avverso che espone l'individuo ad abusi, minacce e alla mancanza di modelli comportamentali sani durante l'infanzia, possono favorire lo sviluppo di comportamento aggressivo e impulsivamente violento nella vita adulta (Buckholz e Meyer-Lindenberg, 2008).

#### 4. INTERAZIONE GENI-AMBIENTE

Da quanto detto finora deriva, quindi, che l'influenza dei geni sul comportamento debba essere inquadrata in un fenomeno multifattoriale, che attribuisce un ruolo fondamentale anche all'ambiente. Quello che gli studi scientifici indicano, infatti, è che possedere una o più delle varianti alleliche discusse, si associa ad un rischio statisticamente maggiore di manifestare comportamento aggressivo, impulsivo o antisociale in coloro che sono cresciuti in ambienti non protettivi durante l'infanzia rispetto a coloro che non hanno le suddette varianti alleliche. In altre parole, possedere una o più di queste varianti genetiche non è condizione *necessaria* né *sufficiente* perché l'individuo manifesti un comportamento antisociale, ma rappresenta un fattore di maggior rischio che ciò possa avvenire. Dallo studio di Caspi *et al.* (2002) si evince che i soggetti con Low-MAOA esposti a maltrattamenti in età infantile hanno un rischio 3 volte maggiore dei soggetti High-MAOA esposti anch'essi a maltrattamenti e quasi 5 volte maggiore dei High-MAOA non maltrattati di sviluppare comportamento antisociale.

##### 4.1. *Geni, ambiente e libero arbitrio*

È giusto allora, alla luce delle osservazioni appena descritte, suggerire che tali spiegazioni genetiche del comportamento tendono a ridurre la responsabilità dell'individuo nei confronti delle proprie azioni? Questo è un punto molto delicato sul quale è importante fare chiarezza. Come già ribadito in precedenza, allo stato attuale delle conoscenze non esiste alcuna variante genetica che sia stata messa in relazione causale con il comportamento aggressivo o antisociale, cioè non esiste alcuna variante genetica che *determini* in maniera assoluta la presenza di un certo comportamento. L'influenza dei geni sul comportamento non ha valenza deterministica più di quanto non ne abbia l'ambiente. Alper, già nel 1998, concludeva, infatti, che «ogni argomentazione riguardante la genetica nel giustificare un comportamento criminale è ugualmente applicabile all'influenza dell'ambiente sullo stesso comportamento».

L'essere cresciuto in un contesto familiare e sociale deprivato è contemplato dal codice penale come condizione limitante la capacità di fare altrimenti dell'individuo e come tale può essere preso in considerazione nel computo della pena (art. 133 Codice Penale). Questo deriva dalla constatazione che la probabilità di diventare un criminale è maggiore tra coloro che sono cresciuti in ambienti malsani rispetto a coloro che sono stati allevati in un ambiente familiare e sociale protettivo. Anche in questo caso non esiste alcun netto determinismo, nel senso che non tutti coloro che sono cresciuti in un ambiente malsano diventano necessariamente criminali né, per contro, non tutti coloro che sono cresciuti

in un ambiente favorevole e protettivo diventano persone per bene. In altri termini, l'ambiente malsano non è condizione né necessaria né sufficiente per diventare criminale, ma ne aumenta significativamente il rischio.

#### 4.2. *Implicazioni in ambito forense*

Quindi, se fattori ambientali sfavorevoli quali l'essere cresciuti in condizioni di marcato disagio sociale e familiare, possono costituire dei fattori in qualche modo limitanti la libera scelta dell'individuo, il possedere un profilo genetico che è stato dimostrato essere associato con una maggiore intrinseca vulnerabilità agli eventi esterni, può essere tenuto in considerazione nello stabilire il grado di responsabilità criminale di un individuo?

Una prima indicazione in questo senso viene da una recente sentenza (sentenza n°5 del 1.10.2009 della Corte di Assise e di Appello di Trieste), in cui il giudice, per la prima volta in Europa, ha deciso di considerare, insieme a tutti gli altri elementi riportati nella perizia psichiatrica, anche il profilo genetico dell'imputato (vedasi anche Codognotto e Sartori in questo stesso numero di «Sistemi Intelligenti»). L'analisi del DNA del soggetto periziato ha preso in esame le cinque varianti genetiche discusse sopra, quelle appunto per le quali esiste documentata evidenza in letteratura scientifica dell'associazione con un comportamento aggressivo ed antisociale. Per tutti i polimorfismi esaminati, l'imputato possedeva almeno uno se non entrambi gli alleli nella variante «sfavorevole», cioè quella riscontrata significativamente associata con un maggior rischio di comportamento antisociale, impulsivo e violento. Queste osservazioni, unite ai risultati degli esami psichiatrici e neuropsicologici, hanno portato a concludere che l'imputato avesse una capacità di intendere e di volere grandemente scemata in virtù della quale si è visto riconoscere la riduzione di un terzo della pena.

Questa sentenza ha suscitato notevole interesse negli ambienti forense e scientifico anche a causa di un fuorviante clamore da parte della stampa internazionale che è arrivata a definirla impropriamente «*sentenza genetica*». Quello che molte testate giornalistiche hanno scritto, «*Non è colpa mia, è colpa dei miei geni*» non riflette, tuttavia, le conclusioni della perizia. Niente di quanto riportato dai due periti, prof. Giuseppe Sartori e prof. Pietro Pietrini, infatti, sostiene l'esistenza di alcun determinismo tra profilo genetico e comportamento (Pietrini 2010; Sartori 2010; Codognotto e Sartori, 2010).

## 5. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Il determinismo genetico, secondo cui le nostre azioni dipenderebbero esclusivamente dal nostro DNA e non da una libera scelta, non è un concetto assolutamente sostenibile sulla base dei dati della moderna genetica comportamentale. Come più volte ribadito, infatti, gli effetti dei geni sul comportamento sono di tipo probabilistico. La questione non è se la predisposizione genetica giochi un ruolo causale o meno, ma se sia tale da aumentare, in determinate circostanze, il rischio di certi comportamenti.

L'obiezione, sollevata da alcuni, che non tutti gli individui con l'allele Low-MAOA, ad esempio, si macchiano di atti criminali non contraddice ma, al contrario, è in linea con quanto discusso sopra. Il fatto che un singolo individuo abbia una certa caratteristica, ma questa non si traduca in un determinato fenotipo, infatti, non significa dimostrare che tra quella caratteristica e quel fenotipo non esiste alcuna relazione significativa. Sarebbe come se un fumatore incallito negasse la relazione tra fumo e rischio di tumore al polmone solo perché a lui il tumore non è (ancora) venuto (Pietrini 2010).

Gli avanzamenti delle conoscenze nel settore della genetica comportamentale, quindi, a nostro avviso non pongono cambiamenti sostanziali alla nozione di responsabilità già applicata al contesto legale, ma permettono di spostare la nostra capacità di osservazione ad un livello ulteriore, andando oltre a quello che è possibile vedere ad occhio nudo. In epoca antecedente i grandi sviluppi della genetica e della biologia molecolare, cioè prima della decodifica del genoma umano, completata nel 2003, e della messa a punto di sofisticate metodologie per lo studio dei geni e delle loro varianti alleliche, gli studi delle interazioni tra fattori genetici ed ambientali sullo sviluppo della personalità e del comportamento, come pure la suscettibilità alle patologie, si limitavano all'esame di ciò che si poteva percepire letteralmente ad occhio nudo, vale a dire alle osservazioni della trasmissione di determinati fenotipi all'interno della stessa famiglia, nei gemelli identici verso i gemelli dizigoti o negli individui adottati e cresciuti pertanto in ambienti familiari diversi da quello biologico. Oggi lo studio dei complessi rapporti tra geni e ambiente si avvale di strumenti nuovi che, in Medicina, stanno portando ad una vera e propria rivoluzione nella diagnosi e nella terapia in pressoché tutte le patologie. Allo stesso modo, è auspicabile che questi studi possano portare ad una più approfondita conoscenza dei meccanismi che sono alla base delle nostre funzioni mentali, compresa la capacità di intendere e di volere (Pietrini 2003b). Questo potrà contribuire a ridurre il grado di soggettività che spesso caratterizza le perizie in ambito psichiatrico, fornendo al giudice strumenti più oggettivi su cui poter basare una sentenza, come pure allo sviluppo di strategie (ri)-educative più mirate.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Alper J.S. (1998), *Genes, free will, and criminal responsibility*, in «Social Science & Medicine», 46, pp. 1599-1611.
- Baca-Garcia E., Vaquero-Lorenzo C., Diaz-Hernandez M., Rodriguez-Salgado B., Dolengevich-Segal H., Arrojo-Romero M., Botillo-Martin C., Ceverino A., Piqueras J.F., Perez-Rodriguez M.M. e Saiz-Ruiz J. (2007), *Association between obsessive-compulsive disorder and a variable number of tandem repeats polymorphism in intron 2 of the serotonin transporter gene*, in «Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry», 31, pp. 416-420.
- Brunner H.G., Nelen M., Breakeweld X.O., Ropers H.H. e Van Oost B.A. (1993), *Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A*, in «Science», 262, pp. 578-580.
- Buckholtz J.W. e Meyer-Lindenberg A. (2008), *MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression*, in «Trends in Neurosciences», 31, pp. 120-129.
- Butter C.M., Snyder D.R. e McDonald J.A. (1970), *Effects of orbital frontal lesions on aversive and aggressive behaviors in rhesus monkeys*, in «Journal of Comparative & Physiological Psychology», 72, pp. 132-144.
- Cases O., Seif I., Grimsby J., Gaspar P., Chen K., Pournin S., Muller U., Aguet M., Babinet C. e Shih J.C. (1995), *Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA*, in «Science», 268, pp. 1763-1766.
- Caspi A., McClay J., Moffitt T.E., Mill J., Martin J., Craig I.W., Taylor A. e Poulton R. (2002), *Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children*, in «Science», 297, pp. 851-854.
- Codognotto S. e Sartori G. (2010), *Neuroscienze in tribunale: la sentenza di Trieste*, in «Sistemi Intelligenti», XXII, 2, pp.
- Craig I.W. (2007), *The importance of stress and genetic variation in human aggression*, in «BioEssays», 29, pp. 227-236.
- Damasio A.R., Tranel D., Damasio H. (1990), *Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli*, in «Behavioural Brain Research», 41, pp. 81-94.
- DeYoung C.G., Peterson J.B., Seguin J.R., Mejia J.M., Pihl R.O., Beitchman J.H., Jain U., Tremblay R.E., Kennedy J.L. e Palmour R.M. (2006), *The dopamine D4 receptor gene and moderation of the association between externalizing behavior and IQ*, in «Archives of General Psychiatry», 63, pp. 1410-1416.
- Ding Y.C., Chi H.C., Grady D.L., Morishima A., Kidd J.R., Kidd K.K., Flodman P., Spence M.A., Schuck S., Swanson J.M., Zhang Y.P. e Moyzis R.K. (2002), *Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus*, in «PNAS», 99, pp. 309-314.
- Ebstein R.P., Novick A., Umansky R., Priel B., Osher Y., Blaine D., Bennett E.R., Nemanov L., Katz M. e Belmaker R.H., (1996), *Dopamine D4 receptor (DRD4) Exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking*, in «Nature Genetics», 12, pp. 78-80.
- Ebstein R.P., Israel S., Chew S.H., Zhong S. e Knato A. (2010), *Genetics of human social behavior*, in «Neuron», 65, pp. 831-844.

- Eisenberger N.I., Way B.M., Taylor S.E., Welch W.T. e Lieberman M.D. (2007), *Understanding genetic risk for aggression: Clues from the brain's response to social exclusion*, in «Biological Psychiatry», 61, pp. 1100-1108.
- Elliott F.A. (1990), *Neurology of aggression and episodic dyscontrol*, in «Seminars in Neurology», 10, pp. 303-312.
- Fan J.B., Sklar P. (2005), *Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia*, in «Molecular Psychiatry», 10, pp. 928-938.
- Gerra G., Garofano L., Santoro G., Bosari S., Pellegrini C., Zaimovic A., Moi G., Bussandri M., Moi A., Brambilla F. e Donnini C. (2004), *Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: Behavioral and personality correlates*, in «American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics», 126B, pp. 37-42.
- Grafman J., Schwab K., Warden D., Pridgen A., Brown H.R. e Salazar A.M. (1996), *Frontal lobe injuries, violence, and aggression: A report of the Vietnam Head Injury Study*, in «Neurology», 46, pp. 1231-1238.
- Haberstick B.C., Smolen A. e Hewitt J.K. (2006), *Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children*, in «Biological Psychiatry», 59, pp. 836-843.
- Hallikainen T., Saito T., Lachman H.M., Volavka J., Pohjalainen T., Ryyanen O.P., Kauhanen J., Syvalahti E., Hietala J. e Tiihonen J. (1999), *Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset of alcoholism with habitual impulsive violent behaviour*, in «Molecular Psychiatry», 4, pp. 385-388.
- Heils A., Teufel A., Petri S., Stober G., Riederer P., Bengel D. e Lesch K.P. (1996), *Allelic variation of human serotonin transporter gene expression*, in «Journal of Neurochemistry», 66, pp. 2621-2624.
- Kotler M., Barak P., Cohen H., Averbuch I.E., Grinshpoon A., Gritsenko I., Nemanov L. e Ebstein R.P. (1999), *Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity*, in «American Journal of Medical Genetics», 88, pp. 628-633.
- Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L. e Weinshilboum R.M. (1996), *Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders*, in «Pharmacogenetics», 6, pp. 243-250.
- MacKenzie A. e Quinn J. (1999), *A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo*, in «Proceedings of the National Academy of Science USA», 96, pp. 15251-15255.
- McDermott R., Tingley D., Cowden J., Frazzetto G. e Johnson D.D.P. (2009), *Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation*, in «Proceedings of the National Academy of Science USA», 106, pp. 2118-2123.
- Meyer-Lindenberg A., Buckholtz J.W., Kolachana B., Hariri A., Pezawas L., Blasi G., Wabnitz A., Honea R. e Verchinski B. (2006), *Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans*, in «Proceedings of the National Academy of Science USA», 103, pp. 6269-6274.

- Moffitt T.E. (2005), *The new look of behavioral genetics in developmental psychopathology: Gene-environment interplay in antisocial behaviours*, in «Psychological Bulletin», 131, pp. 533-554.
- Nilsson K.W., Sjöberg R.L., Damberg M., Leppert J., Öhrvick J., Alm P.O., Lindström L. e Orelund L. (2006), *Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity*, in «Biological Psychiatry», 59, pp. 121-127.
- Ogilvie A.D., Battersby S., Bubb V.J., Fink G., Harmar A.J., Goodwin G.M. e Smith C.A. (1996), *Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression*, in «Lancet», 347, pp. 731-733.
- Ohara K., Suzuki Y., Ochiai M., Tsukamoto T., Tani K. e Ohara K. (1999), *A variable-number-tandem-repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorders*, in «Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry», 23, pp. 55-65.
- Ongur D. e Price J.L. (2000), *The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans*, in «Cerebral Cortex», 10, pp. 206-219.
- Pellegrini S. (2009), *Il ruolo dei fattori genetici nella modulazione del comportamento: le nuove acquisizioni della biologia molecolare genetica*, in *Manuale di Neuroscienze Forensi*, Milano, Giuffrè, pp. 69-90.
- Pietrini P. (2003a), *Emozioni e sentimenti: come il cervello anima la nostra esistenza*, in G. Lanzavecchia e E. Colombo (a cura di), *La società infobiologica*, Milano, Libri Scheiwiller, pp. 321-330.
- Pietrini P. (2003b), *Toward a biochemistry of mind? (Editorial)*, in «American Journal of Psychiatry», 160, pp. 1907-1908.
- Pietrini P. (2010), *BrainFactor intervista Pietro Pietrini*, in «BrainFactor», <http://brainfactor.it/index.php>.
- Pietrini P. e Bambini V. (2009), *Homo ferox: The contribution of functional brain studies to understanding the neural bases of aggressive and criminal behaviour*, in «International Journal of Law and Psychiatry», 32, pp. 259-265.
- Pietrini P., Furey M.L. e Guazzelli M. (1999), *In vivo biochemistry of the brain in understanding human cognition and emotions: Towards a molecular psychology*, in «Brain Research Bulletin», 50, pp. 417-418.
- Pietrini P., Guazzelli M., Basso G., Jaffe K. e Grafman J. (2000), *Neural correlates of imaginal aggressive behavior assessed by positron emission tomography in healthy humans*, in «American Journal of Psychiatry», 157, pp. 1772-1781.
- Raine A. (2008), *From genes to brain to antisocial behavior*, in «Current Directions in Psychological Science», 17, pp. 323-328.
- Raine A., Buchsbaum M. e Lacasse L. (1997), *Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography*, in «Biological Psychiatry», 42, pp. 495-508.
- Raine A., Lencz T., Bihrlé S., Lacasse L. e Colletti P. (2000), *Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder*, in «Archives of General Psychiatry», 57, pp. 119-127.
- Raine A. e Yang Y. (2006), *Neural foundations to moral reasoning and antisocial behaviour*, in «Social, Cognitive, and Affective Neuroscience», 1, pp. 203-213.

- Sabol S.Z., Hu S. e Hamer D. (1998), *A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter*, in «Human Genetics», 103, pp. 273-279.
- Sakai J.T., Young S.E., Stallings M.C., Timberlake D., Smolen A., Stetler G.L. e Crowley T.J. (2006), *Case-control and within-family tests for an association between conduct disorder and 5HTTLPR*, in «American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics», 141, pp. 825-832.
- Sartori G. (2010), *BrainFactor intervista Giuseppe Sartori*, in «BrainFactor», <http://brainfactor.it/index.php>.
- Strous R.D., Nolan K.A., Lapidus R., Diaz L., Saito T. e Lachman H.M. (2003), *Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: A replication study*, in «American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics», 120, pp. 29-34.
- Virkkunen M., Goldman D., Nielsen D. e Linnoila M. (1995), *Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5H-IAA) and impulsive violence*, in «Journal of Psychiatry and Neuroscience», 20, pp. 271-275.
- Volavka J., Bilder R. e Nolan K. (2004), *Catecholamines and aggression: The role of COMT and MAO polymorphisms*, in «Annals of the New York Academy of Sciences», 1036, pp. 393-398.

*Silvia Pellegrini, Dipartimento di Patologia Sperimentale, Biotecnologie Mediche, Infettivologia ed Epidemiologia, Università di Pisa Via Roma 67, 56126 Pisa E-mail: [silvia.pellegrini@bioclinica.unipi.it](mailto:silvia.pellegrini@bioclinica.unipi.it)*

*Pietro Pietrini, Direttore, Dipartimento di Medicina di Laboratorio e Diagnostica Molecolare, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Via Roma 67, 56126 Pisa. E-mail: [pietro.pietrini@med.unipi.it](mailto:pietro.pietrini@med.unipi.it)*

