

**Il Ruolo di Fattori Genetici nella Modulazione del Comportamento: le Nuove
Acquisizioni della Biologia Molecolare Genetica**

Silvia Pellegrini

Laboratorio di Biologia Molecolare, Dipartimento di Patologia Sperimentale,
Biotecnologie Mediche, Infettivologia ed Epidemiologia
Università degli Studi di Pisa

In

Manuale di Neuroscienze Forensi
di Guglielmo Gulotta
Giuffrè Editore 2009

Decifrare le basi biologiche e genetiche del comportamento è uno degli obiettivi principali dell'attuale ricerca neurobiologica e psichiatrica. In seguito agli importanti avanzamenti nel settore della genetica e della biologia molecolare derivanti dal completamento di un progetto ambizioso come il sequenziamento dell'intero genoma umano, molti ricercatori stanno tentando di localizzare geni specifici associati a tratti comportamentali e di comprendere la complessa interazione che esiste tra geni e ambiente. Come è noto, infatti, il comportamento è il risultato finale dell'interazione tra il patrimonio genetico che ognuno eredita dai propri genitori al momento del concepimento e l'ambiente in cui si trova a crescere e a vivere. La "genetica comportamentale" (Behavioural Genetics) studia il comportamento, e in particolar modo alcuni aspetti della personalità umana quali l'intelligenza, l'introversione e l'estroversione, l'orientamento sessuale, il comportamento aggressivo e antisociale, la ricerca continua di nuove sensazioni, l'abuso di alcool o di droghe, nel tentativo di individuare i geni che possano giocare un ruolo nel determinare l'espressione di tali tratti.

Questo settore della ricerca genetica rappresenta un'area molto complessa con molteplici implicazioni etiche ed anche giuridiche che negli ultimi tempi hanno dato vita a correnti di pensiero contrastanti e a dibattiti che vedono coinvolti non solo scienziati, ma anche filosofi, teologi, giuristi. Lo studio dei fattori genetici che possono contribuire allo sviluppo di un determinato comportamento viene spesso infatti ridotto al mero tentativo di negare, o perlomeno limitare, il libero arbitrio. In altre parole, la domanda che viene spesso sollevata è: come possiamo pensare di essere veramente liberi di scegliere, se avere o meno un determinato gene può influenzare le nostre azioni? La questione, come sappiamo, non è nuova e non è certo sorta con gli studi genetici. Supporre l'esistenza di un'entità divina onnipotente, creatore dell'Universo intero, pone lo stesso dilemma sul quale, appunto, filosofi e teologi discettano da sempre. Vedremo che, per quanto riguarda le conoscenze apportate dalle neuroscienze e dalla genetica, la domanda è malposta, perché le cose, perlomeno per quanto ne sappiamo oggi, stanno diversamente. Lo studio delle basi genetiche del comportamento con le moderne e potentissime metodologie della biologia molecolare è un argomento affascinante perché dimostra, neppure ce ne fosse bisogno, che la forza evolutiva della specie sta proprio nella grande diversità che esiste, a partire fin dal DNA, tra i singoli individui. Possedere individui con caratteristiche diverse, infatti, per la specie significa potersi adattare a qualsiasi ambiente e a qualsiasi variazione di esso, ma, mentre pensare che geni diversi determinino diverse caratteristiche fisiche è ormai un fatto acquisito universalmente (si pensi alle caratteristiche fisiche della pelle e della sua pigmentazione tra chi vive al circolo polare artico e chi ai tropici),

meno immediato è accettare che ciò valga anche per caratteristiche più elusive, quali possono essere gli aspetti della personalità e del comportamento. L'esistenza in una popolazione, di individui con tratti di personalità e del carattere che potrebbero essere considerati al limite della norma per gli standard comuni, come coloro che sono alla ricerca continua di nuovi stimoli e di sensazioni intense, è stata e continua ad essere verosimilmente la spinta più forte per l'uomo ad andare oltre ciò che già conosce, a cercare di superare i propri limiti. Quanto è lontano dalla verità ipotizzare che Colombo, Magellano e tutti gli altri esploratori fossero dei "sensation seeker", se pensiamo che a bordo di una caravella hanno deciso di affrontare per mesi interi il mare ignoto, alla ricerca di nuovi mondi, fidandosi di una semplice intuizione che descriveva la terra come rotonda?

STRATEGIE PER LO STUDIO DEI FATTORI GENETICI DEL COMPORTAMENTO

Nel settore della genetica comportamentale, le prime perplessità nascono a proposito della validità delle metodologie di studio applicate. Definire e misurare il fenotipo¹ in maniera esatta, ad esempio, è uno dei prerequisiti fondamentali di qualunque studio di tipo genetico e caratterizzare i fenotipi comportamentali può essere difficile. Non esiste, inoltre, alcuna evidenza dell'esistenza di correlazioni semplici del tipo un gene² - un tratto comportamentale, ma, piuttosto, d'interazioni complesse tra più geni e fattori ambientali, che concorrono a determinare la suscettibilità di un individuo ad un certo tratto.

Un'altra complicazione è data dal fatto che ogni gene, o gruppo di geni, può influire su più di un tratto fenotipico ed il contributo di ciascun gene può essere piccolo e difficile da identificare. Ogni prodotto genico, infatti, può essere coinvolto in vie metaboliche diverse, intervenendo così in meccanismi molecolari distinti. Un modo per semplificare questi aspetti è considerare le varianti genetiche che influenzano il comportamento relativamente ai sistemi neurali che perturbano, anziché rispetto al fenotipo comportamentale complessivo. Mettere in relazione con la componente genetica gli endofenotipi (Gottesman and Gould, 2003), vale a dire componenti quantificabili di tipo neurofisiologico, biochimico o neuropsicologico, anziché i fenotipi comportamentali complessi, aumenta la probabilità di individuare associazioni significative con i geni.

¹ Il fenotipo descrive ogni caratteristica osservata di un organismo, come la sua morfologia, il suo sviluppo e il suo comportamento

² un gene è un tratto di DNA codificante per proteine. Ogni gene costituisce un'unità ereditaria di un organismo vivente

Le strategie con cui i ricercatori possono studiare il contributo dei fattori genetici al comportamento umano sono diverse.

Un primo approccio è quello degli studi osservazionali, che prevedono il confronto tra gemelli e fratelli comuni, sia biologici che adottivi, cresciuti nello stesso ambiente o in ambienti diversi. Questo tipo di studi, proprio della genetica quantitativa, ha lo scopo di definire quanto un certo tratto comportamentale è ereditabile. Le adozioni e i gemelli, infatti, possono essere considerati “situazioni sperimentali” spontanee, che consentono di valutare l’influenza relativa dei geni e dell’ambiente sul comportamento. Le adozioni fanno sì che coppie di individui geneticamente simili o addirittura identici (nel caso dei gemelli monozigoti) crescano in ambienti familiari diversi, o che individui geneticamente diversi condividano lo stesso ambiente familiare. Il grado di somiglianza dei primi dà una stima del contributo genetico allo sviluppo del comportamento. Il livello di somiglianza tra i fratelli adottivi, invece, dà una stima del contributo ambientale.

La genetica quantitativa si avvale di metodi statistici per valutare questi contributi, anche se gli effetti dei geni e dell’ambiente non sempre sono facili da valutare separatamente. Geni ed ambiente, infatti, possono avere un’influenza reciproca. Gli effetti sull’individuo dovuti alle avversità ambientali, ad esempio, sono molto più marcati in presenza di una vulnerabilità genetica (Caspi and Moffit, 2006; Craig, 2007; Reif et al, 2007), così come la genetica può influenzare il grado di ereditabilità di certe situazioni. Gli eventi della vita che non sono sotto il controllo diretto dell’individuo come, ad esempio, la morte del coniuge, le calamità naturali o simili, non sono ovviamente ereditabili, ma gli eventi che possono dipendere, almeno in certa misura, dal comportamento dell’individuo, come il divorzio, la perdita del lavoro, incidenti stradali, sono almeno in parte ereditabili (Kendler et al, 1999; Plomin et al, 1990). In sostanza, l’influenza genetica sull’ambiente si spiega con il fatto che i geni influiscono sulla personalità dell’individuo e, di conseguenza, sulla sua capacità di rispondere agli stimoli ambientali o di causare particolari situazioni. Ad esempio, così come i geni possono influenzare comportamenti socialmente scorretti o inaccettabili, allo stesso modo esperienze di comportamento antisociale possono influenzare la distribuzione di questi geni nella popolazione. Uomini e donne si accoppiano sulla base della propria somiglianza nel comportamento sociale e capita spesso che coppie in cui entrambi i partner hanno un comportamento antisociale tendano ad avere più figli della norma. Questo fa sì che di generazione in generazione, quei geni che sono rilevanti per quel dato fenotipo, si presentino con una frequenza maggiore in queste famiglie di quanto non lo sarebbero se gli accoppiamenti tra individui fossero del tutto casuali (Krueger et al, 1998).

IL GENOMA UMANO E LE VARIANTI ALLELICHE

Oggi sappiamo che il nostro genoma è composto da poco più di 20.000 geni, molti meno di quanto si fosse ipotizzato all'inizio (quando si pensava che se ne sarebbero trovati almeno 100.000!), e cominciamo anche a comprendere quale sia la funzione di determinati geni e quali siano gli effetti che possono essere associati a variazioni, talvolta minuscole – anche una sola lettera del DNA - del codice genetico. Nella maggior parte dei casi, le variazioni genetiche sono alla base della grande diversità fenotipica che ben conosciamo – colore degli occhi, dei capelli, ma non solo tratti fisici. E' indubbio che i geni concorrono a determinare anche il nostro carattere, la nostra personalità, la nostra vulnerabilità ad agenti ambientali. Ed è proprio la questione di quanto i geni determinano ciò che siamo e ciò che diventiamo che è al centro della discussione tra neuroscienze, etica, filosofia e legge. Nessuno metterebbe in discussione l'osservazione che i tratti somatici sono legati in gran parte a fattori genetici trasmessi ai figli dal padre e dalla madre, anche se sappiamo quanto un ambiente salubre e ricco di stimoli e un'alimentazione ricca e completa siano importanti per sviluppare una corporatura sana. Via via che ci allontaniamo da caratteristiche meramente fisiche il discorso appare più complicato e controverso. Infatti, se è accettato che i geni possano giocare un certo ruolo nel determinare se diventeremo introversi piuttosto che estroversi, riflessivi piuttosto che impulsivi, se è documentato che il rischio di andare incontro ad alcolismo o depressione, per esempio, è maggiore in coloro che abbiano un familiare di primo grado affetto da queste patologie anche quando siano stati adottati in tenera età da famiglie sane – ed abbiano quindi annullato l'effetto ambientale - certamente non possiamo pensare che certi comportamenti aberranti, violenti o addirittura criminali siano la diretta, automatica conseguenza dell' avere uno o più geni di un certo tipo.

Ma al contempo non possiamo neppure ignorare ciò che i risultati di studi recenti ci mostrano e cioè che avere uno o addirittura entrambi gli alleli³ mutati per un certo gene, magari implicato nel metabolismo di un neurotrasmettitore cerebrale, aumenta notevolmente il rischio di diventare un grave impulsivo o un sensation-seeker, qualcuno che cerca sempre le situazioni estreme, o addirittura una persona violenta che infrange la legge.

³ Gli alleli sono sequenze che occupano la stessa posizione (locus) su due cromosomi omologhi (es. le due copie dello stesso gene su due cromosomi omologhi).

In medicina, quando si prendono in considerazione le basi genetiche delle patologie, si fa distinzione tra *geni causativi* e *geni di suscettibilità*. I *geni causativi* sono quelli che, se presenti in forma alterata (allele mutato), portano inevitabilmente allo sviluppo della patologia ad essi associata. Questo è il caso, ad esempio, della Corea di Huntington, malattia neurologica dell'età adulta legata appunto alla forma mutata di un gene autosomico dominante, o di certe forme familiari di demenza di Alzheimer (solo il 5% dei casi è legato a mutazioni di geni conosciuti), per cui la presenza dell'allele mutato è condizione necessaria e sufficiente a sviluppare la patologia. Nel caso dei *geni di suscettibilità*, invece, la presenza di una determinata variante di un gene non significa che l'individuo svilupperà necessariamente quella patologia, ma solo che avrà una probabilità maggiore rispetto agli individui senza quell'allele di svilupparla. Per essere chiari: si può avere l'allele mutato di quel gene e non ammalarsi mai di quella malattia e ci si può ammalare di quella malattia anche senza avere quell'allele. Tuttavia, se si va a vedere qual è la frequenza di quell'allele mutato tra gli ammalati e tra i sani, si nota che nei primi l'allele mutato è molto più frequente che nei secondi. Si parla pertanto di variante allelica di un gene che aumenta la suscettibilità o vulnerabilità a quella determinata patologia. E' evidente che altri fattori, genetici o ambientali, concorreranno a far sì che alcuni individui sviluppino la patologia mentre altri no. Questo è il caso ad esempio, dell'allele epsilon 4 del gene dell'APOE che è stato visto essere più frequentemente presente in pazienti con malattia di Alzheimer sporadica (cioè in quei pazienti che rendono conto del 95% dei casi di Alzheimer) ma che è presente anche in individui sani che non andranno mai incontro ad Alzheimer nella loro vita. In questi casi, la presenza di quell'allele mutato non è condizione necessaria nè sufficiente perchè si manifesti la malattia.

APPROCCI METODOLOGICI PER LO STUDIO DEI FATTORI GENETICI DI SUSCETTIBILITA'

Sono proprio i geni di suscettibilità al centro dell'interesse della ricerca sulla genetica del comportamento. Due sono le strategie generalmente utilizzate per individuare gli alleli di suscettibilità: gli studi di linkage e quelli di associazione.

Gli studi di linkage mettono in relazione, in famiglie di individui, l'ereditarietà dei tratti di interesse con quella di marcatori genetici⁴ polimorfici. La co-ereditarietà di un dato tratto e di un allele polimorfico⁵ consente di ipotizzare che quel tratto è influenzato, almeno in parte, da una variante genetica localizzata in prossimità del sito polimorfico studiato, vale a dire “in linkage” con esso. Questo tipo di studi consente di individuare con successo i tratti cromosomici implicati nello sviluppo di un fenotipo, dopodiché, con un'analisi più dettagliata di quella regione cromosomica spesso è possibile identificare il gene o i geni responsabili. Studi di questo tipo condotti in famiglie molto numerose hanno portato all'identificazione di geni causativi di diverse malattie monogenetiche, ma per lo studio di tratti complessi che non segregano in modo dominante⁶ o recessivo⁷ come, appunto, il comportamento, è preferibile utilizzare gli studi di associazione.

Gli studi di associazione confrontano la frequenza di una particolare variante genetica in un gruppo di “casi”, ad esempio un gruppo di individui con una particolare caratteristica comportamentale, con quella di un gruppo di controlli, cioè individui il più possibile simili ai “casi”, tranne che per la caratteristica in esame. Gli studi di associazione, rispetto a quelli di linkage sono molto più potenti nell'individuare alleli di suscettibilità di piccolo effetto, come quelli che generalmente influenzano il comportamento ed, inoltre, richiedono un campione di soggetti molto più semplice da collezionare.

Un punto debole degli studi di associazione, tuttavia, è dato dalla possibilità che esistano sottili differenze tra le popolazioni di casi e di controlli, che potrebbero riflettere un substrato evolutivo diverso piuttosto che differenze realmente associate al tratto fenotipico in esame. Si parla in questo caso di stratificazione della popolazione. Un modo per ovviare a questo problema è introdurre genitori o fratelli nel disegno sperimentale ed esaminare le differenze nella frequenza con cui gli alleli parentali vengono trasmessi alla progenie (Transmission Disequilibrium Test, TDT). Questo approccio rappresenta una via di mezzo tra gli studi di linkage e quelli di associazione.

Un altro problema legato agli studi di associazione è dato dai falsi positivi, dovuti al rilevamento di associazioni spurie, semplicemente casuali. Il modo migliore per neutralizzare questo effetto è replicare i dati in gruppi indipendenti di campioni, studiati da laboratori diversi in popolazioni distinte.

⁴ Un marcatore genetico è una sequenza di DNA nota, che può essere identificata con un saggio sperimentale semplice

⁵ Alleli polimorfici: alleli che esistono sotto forme diverse. Le differenze possono essere dovute anche al cambiamento di un solo nucleotide nella sequenza.

⁶ alleli dominanti: quelli per cui una sola copia è sufficiente a determinare il fenotipo

⁷ alleli recessivi: quelli in grado di determinare il fenotipo solo se presenti in duplice copia

Le varianti con cui valutare le associazioni con il fenotipo possono essere selezionate o in geni candidati, il cui significato funzionale è noto o presunto, o nel maggior numero possibile di geni (whole genome scans), senza che sia necessaria in questo caso un'ipotesi guida di partenza (Plomin et al, 2001). In entrambi i casi, per riuscire ad identificare delle associazioni significative è necessario studiare un numero elevato di polimorfismi⁸ e di campioni. A questo fine, un valido aiuto viene dalle tecnologie più recenti di biologia molecolare, quali ad esempio i microarray⁹, che rappresentano sistemi estremamente flessibili per la genotipizzazione di molti polimorfismi a singolo nucleotide o SNP (Single Nucleotide Polymorphism, in cui a cambiare è una sola base della sequenza) in grado di ridurre enormemente il tempo impiegato per la ricerca degli alleli di suscettibilità (Cozza et al, 2007; Baner et al, 2003).

Mentre un tempo era possibile genotipizzare¹⁰ un solo campione di DNA per un singolo polimorfismo alla volta, oggi si possono genotipizzare decine di migliaia di SNP contemporaneamente con un solo esperimento microarray, così com'è possibile conoscere la sequenza di centinaia di migliaia di basi di DNA in pochissimo tempo. Questo progredire enorme delle tecnologie ha consentito di sequenziare i genomi interi di numerosi organismi e di collezionare un numero elevatissimo di informazioni genetiche da inserire nelle banche dati biologiche, accessibili all'intera comunità scientifica.

Un'ulteriore possibilità di individuare i geni responsabili di tratti comportamentali viene dall'utilizzo di modelli animali. Questi possono essere creati con sistemi diversi che vanno dall'allevamento selettivo alla manipolazione diretta di geni specifici. In quest'ultimo caso si procede con l'inattivazione di un gene di interesse nelle cellule staminali embrionali¹¹ dell'animale, in modo da ottenere individui "knock out" per quel gene, vale a dire individui in cui quel gene è stato inattivato. L'osservazione del fenotipo di tali animali, può essere utile per formulare ipotesi sulla funzione di quel gene.

I modelli animali, pur essendo molto utili perché permettono di fare delle manipolazioni sperimentali per ovvie ragioni non realizzabili sull'uomo, per lo studio del comportamento devono essere usati con cautela. Le espressioni comportamentali umane, infatti, sono molto più complesse di quelle animali e anche se molti geni sono conservati evolutivamente, in realtà

⁸ polimorfismi: varianti genetiche

⁹ microarray: vetrini delle dimensioni dei vetrini da microscopio ottico su cui sono attaccate migliaia di corte sequenze di DNA a singolo filamento in grado di ibridizzarsi (legarsi) con sequenze ad essi complementari presenti nel campione biologico in esame

¹⁰ genotipizzare: definire il genotipo di un individuo relativamente ad una o più varianti genetiche

¹¹ Cellule staminali embrionali: cellule primitive non specializzate dotate della capacità di differenziarsi in qualunque altro tipo di cellula del corpo

possono esserci delle differenze considerevoli nella loro espressione per cui la semplice osservazione dell'animale potrebbe condurre ad un'interpretazione errata della loro funzione nell'uomo (Keverne, 1997). Il vantaggio degli studi sui modelli animali sta nel fatto di poter valutare l'espressione dei geni nelle varie fasi di sviluppo dell'organismo, aumentando così la probabilità di comprenderne fino in fondo i meccanismi funzionali.

Ottimi modelli per gli studi di associazione genetica si stanno rivelando i cani. Le razze pure derivano dall'accoppiamento ripetuto di soggetti consanguinei al fine di ottenere la selezione di tratti fenotipici specifici. Le famiglie canine sono composte da numerosi soggetti con genealogie ben documentate e ciò semplifica enormemente lo sforzo di identificazione di varianti genetiche che causano malattie o sono alla base di tratti fenotipici quali la taglia, il colore del mantello o il comportamento. I cani, inoltre, vivono nello stesso ambiente dell'uomo, perciò ne condividono i fattori di rischio ambientale. Questo è il motivo per cui i cani, oltre ad essere i migliori amici dell'uomo, stanno diventando anche i "migliori amici" dei genetisti (Pennisi, 2007). Una volta identificata una variante genetica nel cane che si associa ad un certo tratto fenotipico, si può ricercare nelle banche dati genomiche la sequenza umana che ha la più alta omologia con quella del cane e cercare al suo interno la presenza di varianti genetiche associabili anche nell'uomo con lo stesso tratto.

GENI E COMPORTAMENTO

Lo sviluppo del cervello è sotto controllo genetico. Non sappiamo moltissimo su come e in che misura questo avvenga ma cominciamo a capire meglio alcuni meccanismi. Al contempo, è fuor di dubbio che il cervello viene plasmato anche dall'ambiente che lo circonda e dall'esperienza. Basti pensare che le connessioni nervose tra neurone e neurone – chiamate sinapsi – sono molto più numerose in un topolino che cresce in un ambiente arricchito (gabbietta piena di ruote su cui correre, labirinti e così via) rispetto al topolino che viene allevato in una gabbietta spoglia. Una situazione molto simile si ha se il piccolo cresce con la madre presente o se invece ne viene allontanato anche per periodi relativamente brevi. Per quanto queste osservazioni siano state ottenute nell'animale da laboratorio, è facile intuire le implicazioni per il cervello umano e immaginare gli effetti potenzialmente deleteri che ambienti malsani e carenti possono esercitare sullo sviluppo del bambino.

Torniamo dunque alla questione del rapporto tra geni e comportamento normale e patologico.

Allo stato attuale delle conoscenze si può affermare che non esista alcun gene in grado di causare direttamente lo sviluppo di un determinato comportamento, sia esso normale o deviante. Non vi è, in altre parole, alcun *gene causativo* che porti a comportamenti violenti o criminali. Possedere qualsiasi combinazione allelica dei geni finora studiati non è condizione sufficiente né peraltro necessaria per lo sviluppo di un comportamento deviante.

La domanda forse potrebbe essere meglio formulata in altri termini: quanto di ciò che pensiamo sia frutto della nostra libera scelta in realtà è modulato dal possedere determinati geni invece che altri? Se esistono geni di suscettibilità allo sviluppo di comportamenti illeciti, qual è il ruolo dell'ambiente in cui viene allevato l'individuo nel determinare il risultato fenotipico finale? Quali implicazioni (e quali rischi) comportano queste conoscenze per la società e per i singoli? Perché alleli che sembrano essere sfavorevoli per l'individuo non vengono eliminati dalla natura nella selezione naturale? Infine, se ammettiamo che possedere o meno un determinato assetto genetico possa essere associato, anche solo in misura relativa, al rischio di sviluppare certe caratteristiche di personalità e di mettere in atto comportamenti illeciti, che implicazioni ha tutto questo nello stabilire la responsabilità dell'individuo?

Gli studi condotti negli ultimi anni cominciano a dare indicazioni per rispondere a queste domande. Si è visto che il possedere una variante allelica invece di un'altra di geni che regolano il metabolismo di neurotrasmettitori coinvolti nella modulazione del tono dell'umore, nel controllo degli impulsi e nei meccanismi di gratificazione e punizione può essere associato ad un maggior rischio di sviluppo di comportamenti anormali e socialmente inaccettabili.

Interessante è il caso del gene che codifica l'enzima monoamino ossidasi A (MAO-A) – enzima centrale nel metabolismo della serotonina, un importante neurotrasmettitore coinvolto nella regolazione del tono dell'umore e nella modulazione del comportamento (Caspi et al, 2002). Questo gene esiste in ben quattro varianti alleliche, due che comportano una maggiore espressione del gene stesso e quindi una maggiore attività enzimatica e due che invece hanno una ridotta espressione e quindi una ridotta attività dell'enzima. Si è visto che la tendenza a sviluppare comportamenti violenti è scarsa sia per gli individui che hanno un'alta attività enzimatica sia per gli individui che hanno un'attività enzimatica ridotta, se l'ambiente in cui sono cresciuti è un ambiente psico-sociale sano e protettivo. Se invece questi individui sono cresciuti in un ambiente malsano, che li ha esposti ad abusi e maltrattamenti fin dall'età infantile, ebbene i soggetti con la variante del gene che codifica per l'enzima a bassa attività mostrano una frequenza di comportamenti violenti significativamente maggiore degli individui

con normale attività enzimatica (Caspi et al, 2002; Nilsson et al, 2006). Dunque possedere la variante allelica 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.

Considerazioni simili possono essere fatte riguardo a molti altri geni coinvolti nella regolazione dei neurotrasmettitori nel sistema nervoso. L'allele Short del polimorfismo 5HTTLPR 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 et al, 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. Allo stesso modo la presenza dell'allele S sembra determinare una maggiore vulnerabilità all'ansia e alla depressione, soprattutto in condizioni ambientali sfavorevoli (Serretti et al, 2006). Per questo motivo, i soggetti con genotipo S/L o S/S sembrano essere maggiormente inclini a manifestare aggressività e a sviluppare ansia di fronte ad eventi di vita particolarmente stressanti (Craig, 2007, Reif et al, 2007, Stein et al, 2007).

Allo stesso modo la sostituzione dell'aminoacido Valina con l'aminoacido Metionina nel polimorfismo Val158Met del gene COMT 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 (Volava et al, 2004, Strous et al, 2003, Kotler et al, 1999).

Un altro esempio ben 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 paia di basi. 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).

La Tabella 1 riporta i risultati dei principali studi genetici con l'indicazione del gene studiato, dei polimorfismi identificati e dei fenotipi comportamentali e personologici per i quali è stata riscontrata un'associazione significativa con la variante allelica indicata.

Polimorfismo	Descrizione	Associazioni fenotipiche riscontrate
5HTTLPR	Inserzione (allele L, Long)/delezione (allele S, Short) di una sequenza di 44 paia di basi (Heils et al, 1996)	Associazione tra l'allele S e una maggiore predisposizione al comportamento antisociale violento ed impulsivo (Virkkunen et al, 1995, Sakai et al, 2006, Haberstick et al, 2006). L'allele S predispone ad una maggiore vulnerabilità all'ansia e alla depressione, soprattutto in condizioni ambientali sfavorevoli (Serretti et al, 2006, Craig, 2007, Reif et al, 2007, Stein et al, 2007).
rs4680 (COMT)	SNP G/A causante cambio aminoacidico non sinonimo (Val/Met) in posizione 158 della proteina (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=4680)	Associazione tra l'allele a bassa attività (L-low) Met e un maggior comportamento aggressivo (Volava et al, 2004, Strous et al, 2003, Kotler et al, 1999).
MAOA	Numero variabile (2, 3, 4, 5) di ripetizioni in tandem di una sequenza di 30 paia di basi (Sabol et al, 1998)	Le varianti alleliche a bassa attività (MAO-A 3 e 5) non determinano da sole lo sviluppo di un comportamento aberrante ma rappresentano fattori di maggior vulnerabilità ad eventi esterni avversi che possono risultare nello sviluppo di un comportamento anormale (Caspi et al, 2002; Nilsson et al, 2006).
DRD4-2/11	Numero variabile (da 2 a 11) di ripetizioni in tandem di una sequenza di 48 paia di basi (Lichter et al., 1993)	DRD4-7 è stato associato ad un comportamento maggiormente aggressivo (DeYoung, 2006, Ebstein et al, 1996)

IMPLICAZIONI ETICHE DELLE CONOSCENZE GENETICHE

Le possibili implicazioni etiche e giuridiche degli studi di genetica, non solo di quelli che riguardano il comportamento umano, sono molteplici e tutte di grande rilevanza. Più in generale, la questione principale è rappresentata dal rischio che l'identificazione di fattori genetici di sviluppo di comportamento deviante, come pure di una qualsiasi altra malattia, possa portare alla discriminazione sociale della persona.

Ad esempio, le informazioni genetiche sui tratti comportamentali potrebbero essere utilizzate dalle compagnie di assicurazione per stimare il rischio relativo e stabilire polizze assicurative su misura; potrebbero essere utilizzate dai datori di lavoro per escludere a priori quei lavoratori con caratteristiche non desiderabili; potrebbero essere utilizzate per indirizzare gli individui, fin da piccoli, verso iter formativi diversi, creando così soggetti privati già in partenza della possibilità di frequentare le scuole migliori o di indirizzarsi verso carriere di successo; potrebbero essere usate dai futuri genitori per selezionare i propri embrioni o manipolarli geneticamente, in modo da ottenere solo figli con tratti desiderabili (magari anche semplicemente più estroversi che introversi). Sebbene tutto questo possa, ad oggi, sembrare solo argomento di film di fantascienza come il celebre GATTACA del 1997, dove i soggetti non geneticamente ingegnerizzati erano relegati negli strati più bassi della società, non c'è dubbio che l'idea di migliorare la qualità della "razza umana" sulla base di incroci selettivi abbia costituito, nella storia, il principio ispiratore di atti di genocidio.

Anche se la moderna genetica comportamentale non è in alcun modo guidata da finalità eugenetiche, studi di questo tipo richiedono una regolamentazione dettagliata, che garantisca il rispetto della privacy e la confidenzialità delle informazioni, al fine di evitare una stigmatizzazione di quegli individui con tratti genetici non desiderabili (Nuffield Council in Bioethics, 2002).

Nel loro insieme, i risultati degli studi genetici stanno dando nuovo vigore, come dicevamo, al millenario dibattito intorno al libero arbitrio: siamo davvero liberi nelle nostre scelte oppure ciò che siamo e facciamo è geneticamente predeterminato?

Come è noto, coloro che sostengono l'esistenza del libero arbitrio, gli *indeterministi*, ritengono che esista un fattore – sia esso l'anima, lo spirito o la mente – che non è soggetto alle leggi della fisica ma che, al contrario, opera per consentirci di prendere le nostre decisioni indipendentemente dal mondo esterno. Al contrario, i *deterministi*, sostengono che viviamo in un mondo preordinato, regolato da rigide leggi della fisica, e che tutto ciò che facciamo è predeterminato, sia questo opera di fattori genetici o del destino o di un volere onnipotente.

Appare evidente che il concetto di responsabilità individuale assume, nelle due teorie, significati opposti. Se ognuno di noi può in piena libertà decidere se compiere una certa azione oppure no, è evidente che sarà pienamente responsabile del gesto compiuto. Se ciò che fa è invece completamente preordinato, è altrettanto evidente che non potrà essere ritenuto responsabile del gesto compiuto. Tra queste due opposte visioni, sulle quali i filosofi discutono

da millenni, ne esiste una più moderata. Ed è proprio in virtù di questa nuova visione che, riteniamo, le recenti e continue scoperte delle ricerche neuroscientifiche possono contribuire al dibattito.

Alla luce di tutte queste considerazioni viene spontaneo chiedersi se l'identificazione di fattori di vulnerabilità genetica possa essere utile per valutare in maniera più consapevole la responsabilità legale di individui colpevoli di atti criminali o violenti, aggiustando il grado della pena sulla base di eventuali "attenuanti genetiche". E' lecito pensare che una predisposizione su base genetica al comportamento criminale annulli la responsabilità dell'individuo? Certamente no. Il determinismo genetico, secondo cui le nostre azioni dipendono esclusivamente dal nostro DNA e non dal libero arbitrio, come abbiamo visto non è un concetto assolutamente sostenibile sulla base della moderna genetica comportamentale. E' concetto comune, invece, che gli effetti dei geni sul comportamento siano 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. Gli avanzamenti delle conoscenze nel settore della genetica comportamentale non pongono, quindi, cambiamenti sostanziali alla nozione di responsabilità già applicata al contesto legale, a meno della scoperta di associazioni chiaramente inequivocabili tra particolari varianti genetiche e comportamento antisociale, che ad oggi, come già più volte affermato, non si conoscono. Tuttavia, comprendere le implicazioni complessive dei meccanismi genetici potrebbe modificare, in qualche modo, il concetto di colpa e, di conseguenza, quello di giusta pena da infliggere. Se fattori ambientali negativi quali la povertà, l'essere stati abbandonati da piccoli o cresciuti da genitori violenti, costituiscono delle attenuanti ad un comportamento antisociale in età adulta, possedere un assetto genetico che è stato dimostrato essere associato con una maggiore vulnerabilità agli eventi esterni può costituire un parametro da considerare nello stabilire il grado di colpevolezza dell'individuo?

A questo proposito riportiamo l'esempio reale del caso di una giovane donna accusata di aver ucciso il proprio figlio subito dopo la nascita. L'analisi del profilo genetico di questa donna, effettuata nel nostro laboratorio, mostra che ella possiede numerosi alleli (COMT Met/Met, DRD4-7, l'allele S del promotore del trasportatore della Serotonina) che sono stati riscontrati conferire un significativo aumento del rischio di sviluppo di comportamento aggressivo, impulsivo (socialmente inaccettabile) e di varie forme psicopatologiche, in particolare disturbi d'ansia e depressione.

La tabella 2 mostra il riepilogo del genotipo della suddetta in relazione ai polimorfismi studiati:

Polimorfismo	Genotipo Richiedente
5HTTLPR	L (Long) S (Short) eterozigote
rs4680 (COMT)	A (Met) A (Met) omozigote
MAOA- uVNTR	MAOA-4 MAOA-4 omozigote
DRD4-2/11	DRD4-4 DRD4-7 eterozigote

Considerato il fatto che tale “vulnerabilità genetica” risulta avere un peso ancor più significativo nel caso in cui l’individuo sia cresciuto in un contesto familiare e sociale non positivo e sia stato, specialmente nelle prime decadi della vita, esposto a fattori ambientali sfavorevoli, psicologicamente traumatici o negativi, come nel caso della donna in questione, quale peso deve avere il profilo genetico evidenziato nello stabilire il grado di colpevolezza?

Abbiamo visto nelle pagine precedenti che in un ambiente sano gli individui con attività MAO normale e quelli con attività ridotta hanno il medesimo limitato rischio di sviluppare un comportamento violento mentre, in un ambiente sfavorevole, il rischio per i secondi è di gran lunga maggiore. Può una bassa attività enzimatica, geneticamente determinata, essere considerata un’attenuante? Si potrebbe obiettare, a ragione, che non tutti gli individui con MAO ridotta si macchiano di atti criminali. Ma neppure coloro che sono cresciuti nel degrado più marcato diventano necessariamente tutti malviventi, però l’essere cresciuti in un ambiente avverso viene considerato un’attenuante.

La questione, come si vede, è delicata e complessa. Il compito dell’uomo di scienza è quello di espandere le conoscenze e di metterle a disposizione della società. Le implicazioni che queste conoscenze possono avere per la società sfuggono alle competenze dello scienziato. I progressi della medicina negli ultimi 50 anni hanno portato ad un notevole allungamento della durata media della vita. Questo è senza dubbio un bene che al contempo solleva tuttavia serie questioni sociali, non ultima quella del sistema pensionistico. Così come il piano pensionistico non può essere compito del medico, non spetta allo scienziato stabilire se e quanto delle nuove

acquisizioni della ricerca neuroscientifica e genetica debba essere preso in considerazione dal sistema giudiziario.

Non è passato molto tempo da quando i disturbi mentali venivano distinti in *organici* (es. demenza) e *funzionali* (es. depressione o psicosi) a seconda che presentassero o meno evidenti alterazioni della struttura cerebrale. Questa distinzione rifletteva semplicemente la nostra incapacità di andare al di là di ciò che potevamo vedere ad occhio nudo (Pietrini, 2003). La nostra impressione è che l'avanzamento della scienza stia spostando sempre più il livello di osservazione, fornendo una base oggettiva, documentabile a ciò che fino a tempi recenti era solo basato sull'aspetto fenotipico, su ciò che poteva essere valutato, appunto, ad occhio nudo. In questo senso, rendere più oggettivo il livello di osservazione potrebbe contribuire a ridurre la discrezionalità inevitabilmente associata alla soggettività dell'interpretazione.

Referenze bibliografiche

- Baner J, Isaksson A, Waldenstrom E, Jarvius J, Landegren U, Nilsson M. Parallel gene analysis with allele-specific padlock probes and tag microarrays. *Nucleic Acids Res.* 31:e103, 2003.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297:851-854, 2002.
- Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 7(7):583-90, 2006.
- Cozza A, Morandin F, Galfre SG, Mariotti V, Marangoni R, Pellegrini S. TAMGeS: a Three-array Method for Genotyping of SNPs by a dual-colour approach. *BMC Genomics* 8:10, 2007.
- Craig IW. The importance of stress and genetic variation in human aggression. *BioEssays* 29:227–236, 2007.
- DeYoung CG, Peterson JB, Se´guin JR, Mejia JM, Pihl RO, Beitchman JH, Jain U, Tremblay RE, Kennedy JL, Palmour RM. The Dopamine D4 Receptor Gene and Moderation of the Association Between Externalizing Behavior and IQ. *Arch Gen Psychiatry* 63, 1410, 2006.
- Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK, Flodman P, Spence MA, Schuck S, Swanson JM, Zhang YP, and Moyzis RK. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *PNAS* 99 (1): 309–314, 2002.
- Ebstein RP, Novick A, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett ER, Nemanov L, Katz M and Belmaker RH. Dopamine D4 Receptor (DRD4) Exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Gen* 12: 78, 1996.
- Gerra G, Garofano L, Santoro G, Bosari S, Pellegrini C, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Moi A, Brambilla, F and Donnini C. Association Between Low-Activity Serotonin Transporter Genotype and Heroin Dependence: Behavioral and Personality Correlates. *Am J Med Gen Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 126B:37–42, 2004.
- Gottesman II, Gould TD. *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions.* *Am J Psychiatry* 160(4):636-45, 2003.
- Haberstick BC, Smolen A, Hewitt JK. Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children. *Biol Psychiatry* 59(9):836-43, 2006.
- Hallikainen T, Saito T, Lachman HM, Volavka J, Pohjalainen T, Ryyanen OP, Kauhanen J, Syvalahti E, Hietala J, Tiihonen J. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry* 4(4):385-8, 1999.
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 66(6):2621-2624, 1996.
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. The assessment of dependence in the study of stressful life events: validation using a twin design. *Psychol Med* 29(6):1455-60, 1999.
- Keverne EB. An evaluation of what the mouse knockout experiments are telling us about mammalian behaviour. *Bioessays* 19(12):1091-8, 1997.
- Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein RP. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet* 88(6):628-33, 1999.

- Krueger RF, Moffitt TE, Caspi A, Bleske A, Silva PA. Assortative mating for antisocial behavior: developmental and methodological implications. *Behav Genet* 28(3):173-86, 1998.
- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM: Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6:243–250., 1996.
- Nilsson KW, Sjöberg RL, Damberg M, Leppert J, Öhrvick J, Alm PO, Lindström L, Orelund L. Role of monoamino oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity. *Biol Psychiatry*, 59:121-127, 2006.
- Nuffield Council in Bioethics. *Genetics and Human behaviour: the Ethical Context*. (London, 2002). Available at: <http://www.nuffieldbioethics.org>
- Pennisi E. The genetist's best fiend. *Science*, 317:1668-1671, 2007.
- Pietrini P. Toward a biochemistry of mind? *Am J Psychiatry*, 160:1907-8, 2003.
- Plomin R, Lichtenstein P, Pedersen NL, McClearn GE, Nesselrode JR. Genetic influence on life events during the last half of the life span. *Psychol Aging* 5(1):25-30, 1990.
- Plomin R, Hill L, Craig IW, McGuffin P, Purcell S, Sham P, Lubinski D, Thompson LA, Fisher PJ, Turic D, Owen MJ. A genome-wide scan of 1842 DNA markers for allelic associations with general cognitive ability: a five-stage design using DNA pooling and extreme selected groups. *Behav Genet* 31(6):497-509, 2001.
- Reif A, Rosler M, Freitag CM, Schneider M, Eujen A, Kissling C, Wenzler D, Jacob CP, Retz-Junginger P, Thome J, Lesch KP, Retz W. Nature and Nurture Predispose to Violent Behavior: Serotonergic Genes and Adverse Childhood Environment. *Neuropsychopharmacology* 7, 2007. [Epub ahead of print]
- Sakai JT, Young SE, Stallings MC, Timberlake D, Smolen A, Stetler GL, Crowley TJ. Case-control and within-family tests for an association between conduct disorder and 5HTTLPR. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141(8):825-32, 2006.
- Serretti A, Calati R, Mandelli L, De Ronchi D. Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review. *Curr Drug Targets*. 2006 Dec;7(12):1659-69.
- Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. Gene-by-Environment (Serotonin Transporter and Childhood Maltreatment) Interaction for Anxiety Sensitivity, an Intermediate Phenotype for Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Apr 25; [Epub ahead of print]
- Strous RD, Nolan KA, Lapidus R, Diaz L, Saito T, Lachman HM. Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 120(1):29-34, 2003.
- Virkkunen M, Goldman D, Nielsen D, Linnoila M. Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5H-IAA) and impulsive violence. *J Psychiatry Neurosci* 20:271–275, 1995.
- Volavka J, Bilder R, Nolan K. Catecholamines and Aggression: The Role of COMT and MAO Polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci* 1036:393-8, 2004.