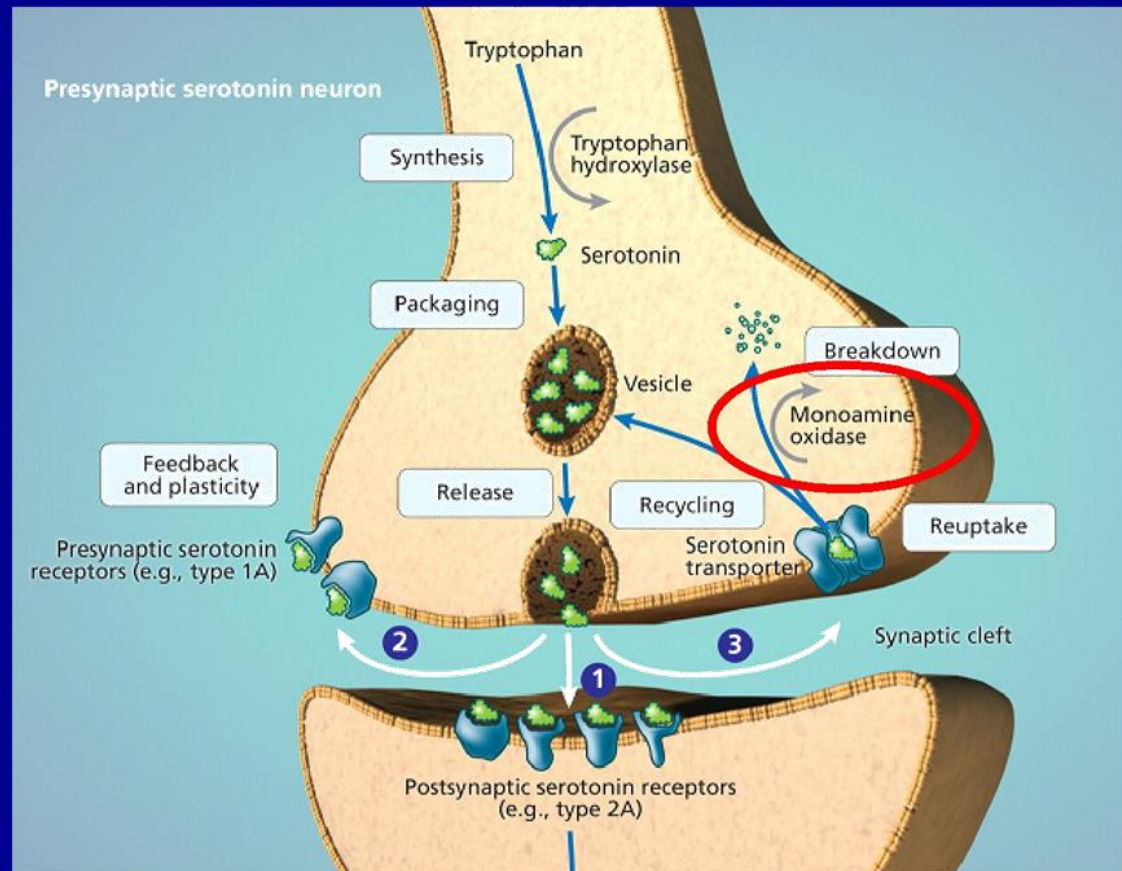


Comportamento antisociale umano



MAOA (monoamino ossidasi)

A) Il gene “guerriero”

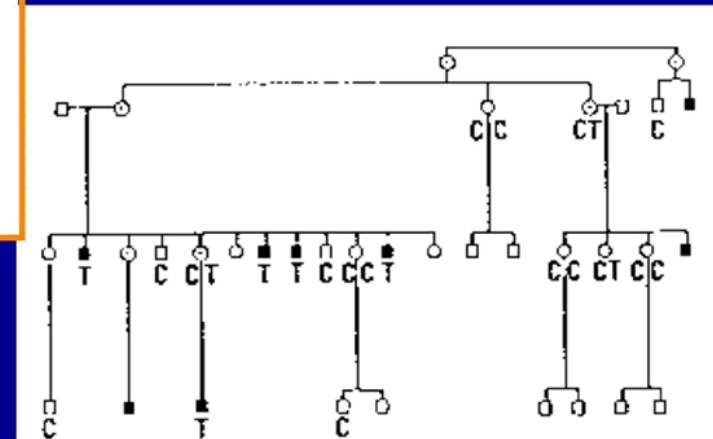


(aan het Rot et al., 2009)

Prima evidenza sperimentale di un legame tra mutazione del gene MAOA e aggressività

Abnormal Behavior Associated with a Point Mutation in the Structural Gene for Monoamine Oxidase A

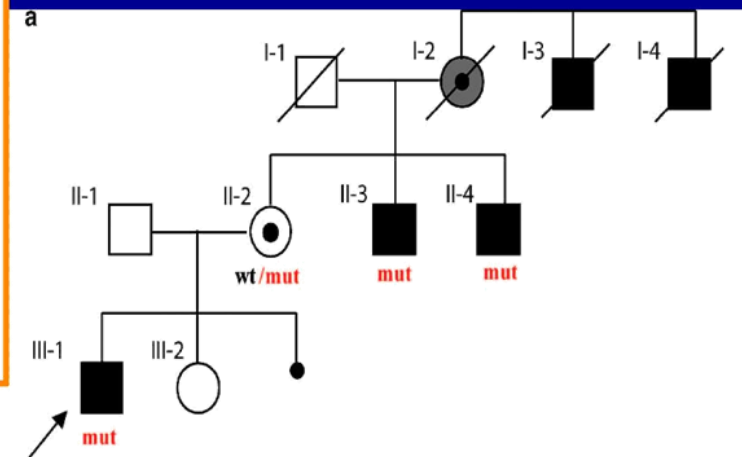
H. G. Brunner,* M. Nelen, X. O. Breakefield, H. H. Ropers, B. A. van Oost



European Journal of Human Genetics (2013), 1–8
 & 2013 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1018-4813/13
www.nature.com/ejhg

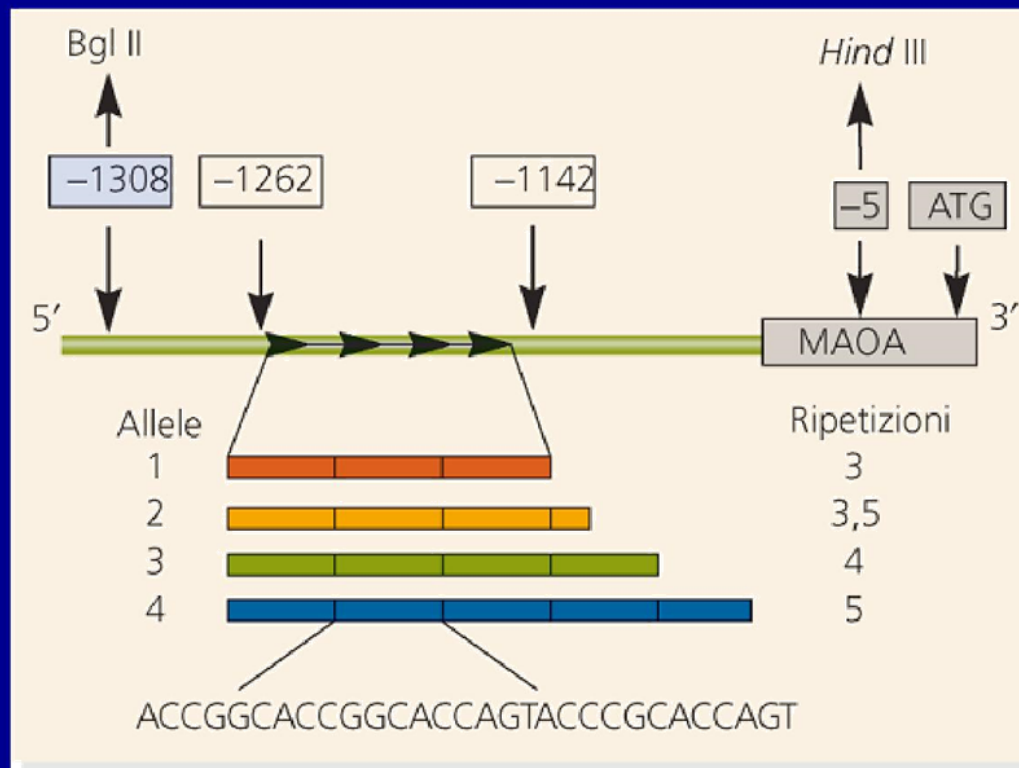
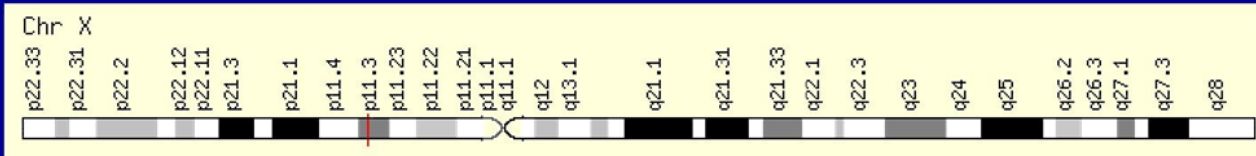
20 ans après: a second mutation in MAOA identified by targeted high-throughput sequencing in a family with altered behavior and cognition

Amélie Piton^{1,2,10}, Héle`ne Poquet^{3,4,10}, Claire Redin^{1,2}, Alice Masurel³, Julia Lauer⁵, Jean Muller^{1,5}, Julien Thevenon^{3,6}, Yvan Herenger⁵, Sophie Chancenotte^{3,7}, Marle`ne Bonnet⁷, Jean-Michel Pingot⁴, Fre`de`ric Huet³, Christel Thauvin-Robinet^{3,8}, Anne-Sophie Jaeger⁵, Ste`phanie Le Gras⁸, Bernard Jost⁸, Be`ne`dicte Ge`rard⁵, Katell Peoc'h⁹, Jean-Marie Launay⁹, Laurence Faivre^{3,6,10} and Jean-Louis Mandel^{1,2,5,10}



MAOA uVNTR (Variable Number of Tandem Repeat) variante presente nella popolazione generale

Cromosoma Xp11.3



ATTIVITA':

H (high) alta → 3,5 o 4 ripetizioni

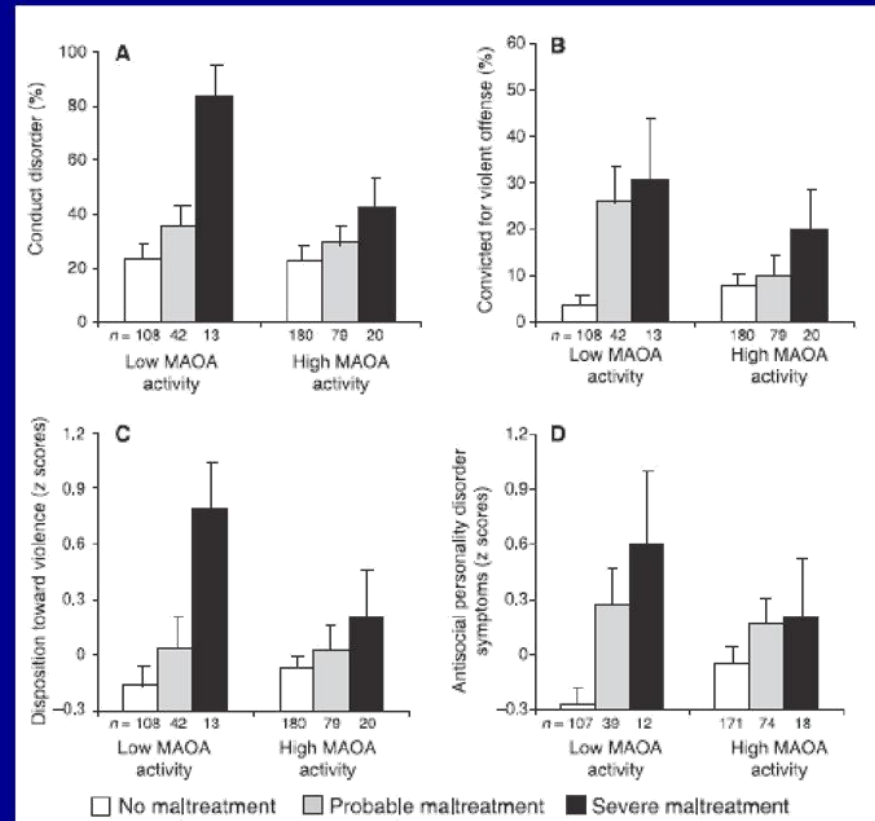
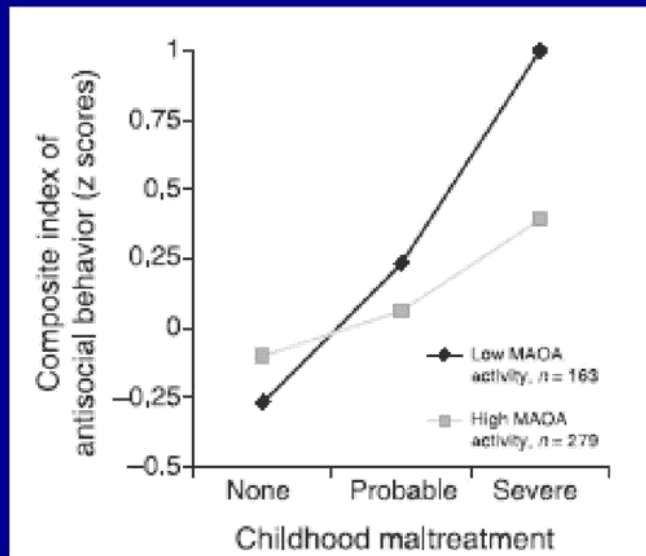
L (low) bassa → 2, 3 o 5 ripetizioni

(Sabol et al., 1998)

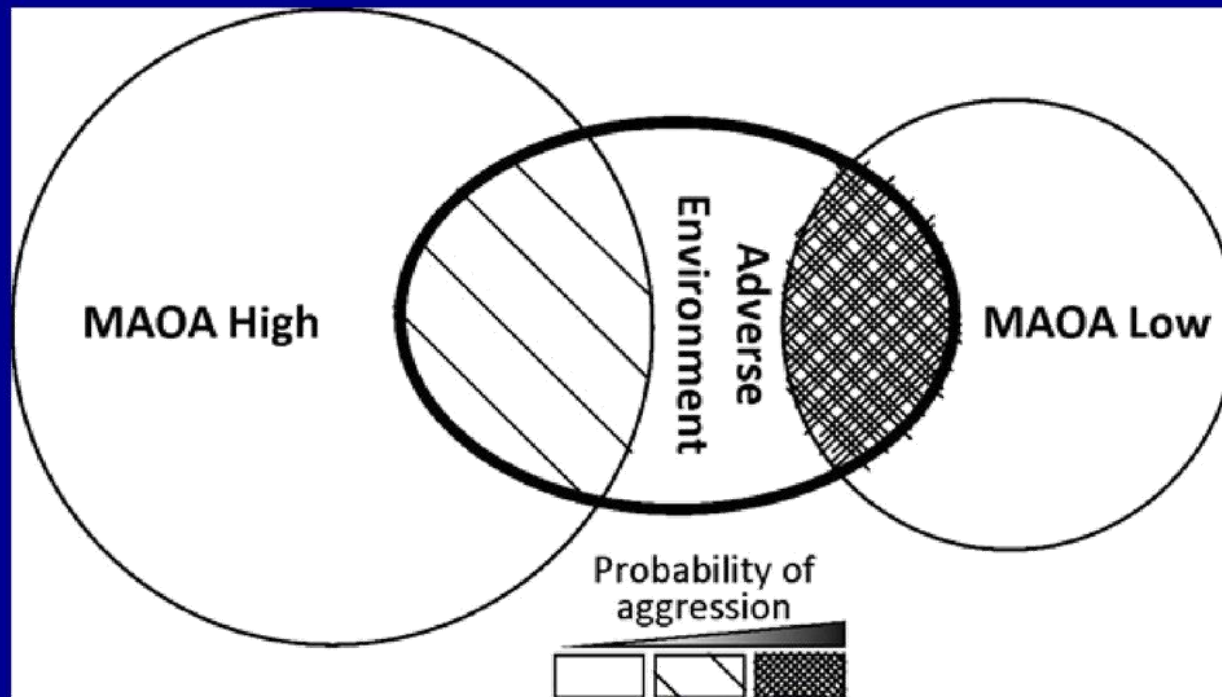
- **MAOA-uVNTR**
- Gli alleli con 2, 3 o 5 ripetizioni riducono l'efficienza dell'enzima, mentre quelli con 3,5 e 4 ripetizioni mostrano un'attività più alta (Sabol et al, 1998). Gli alleli a bassa attività sono stati associati con un comportamento violento ed aggressivo ma sempre in associazione con un ambiente sfavorevole (Gerra et al, 2004, Volava et al, 2004, Reif et al, 2007, Craig, 2007).

Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children

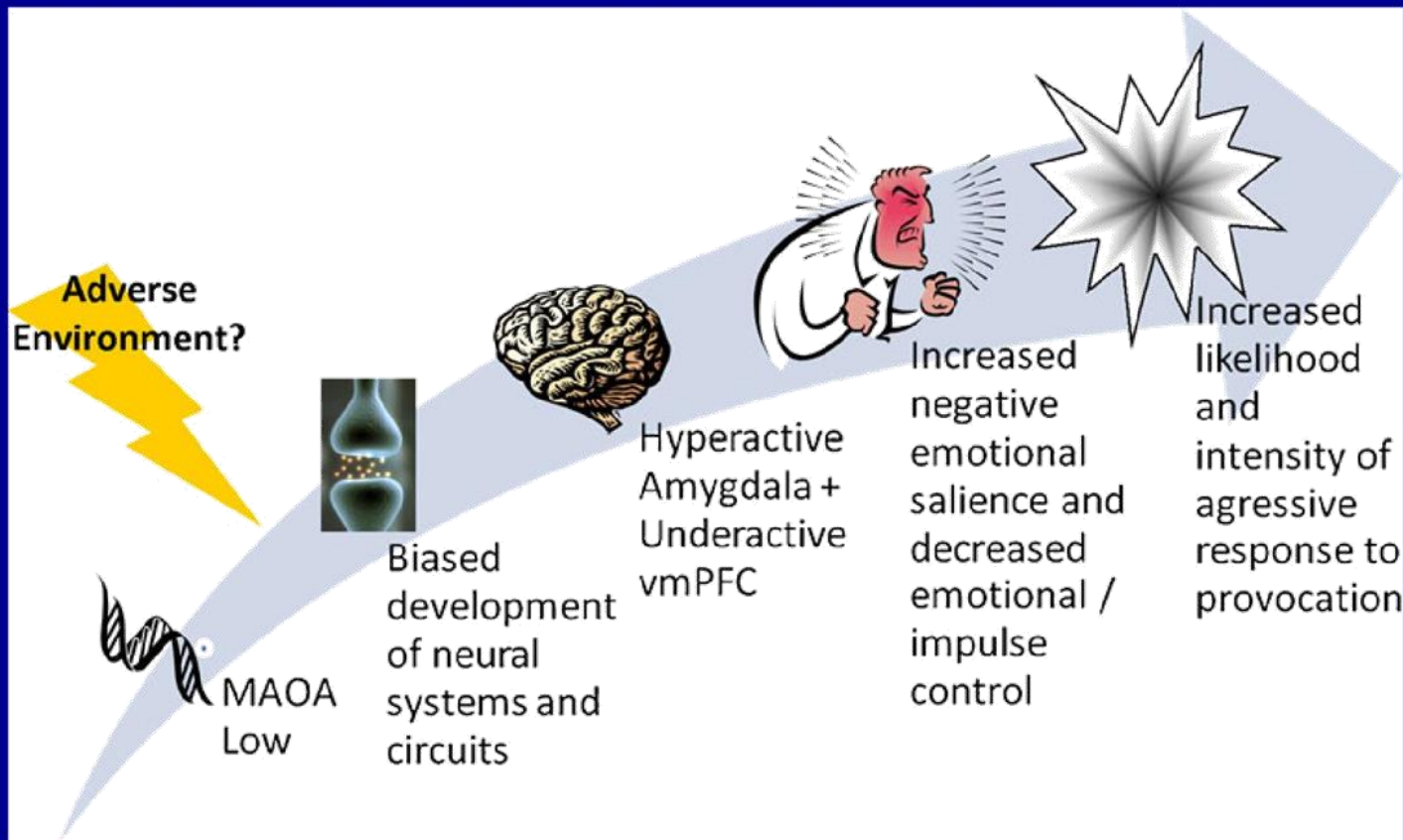
Avshalom Caspi,^{1,2} Joseph McClay,¹ Terrie E. Moffitt,^{1,2*}
Jonathan Mill,¹ Judy Martin,³ Ian W. Craig,¹ Alan Taylor,¹
Richie Poulton³



Interazione gene-ambiente



L'ipotesi biologica riguardo all'influenza del genotipo MAOA sul comportamento



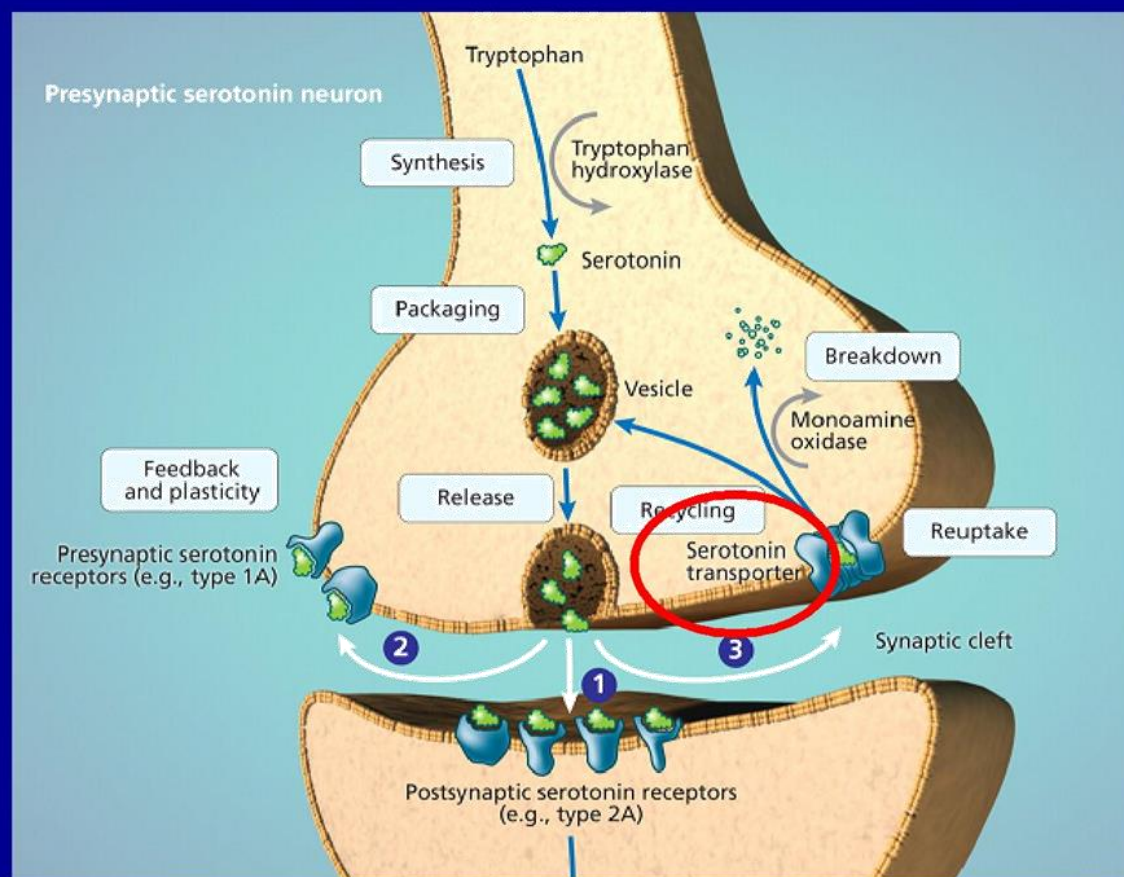
... ma altre varianti genetiche si associano al comportamento antisociale



- *SLC6A4* 5HTTLPR
- *DRD4* VNTR I-II
- *DRD4* rs_1800955
- *COMT* rs 4680 (Val/Met)

SLC6A4 (solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 4)

Trasportatore della serotonina



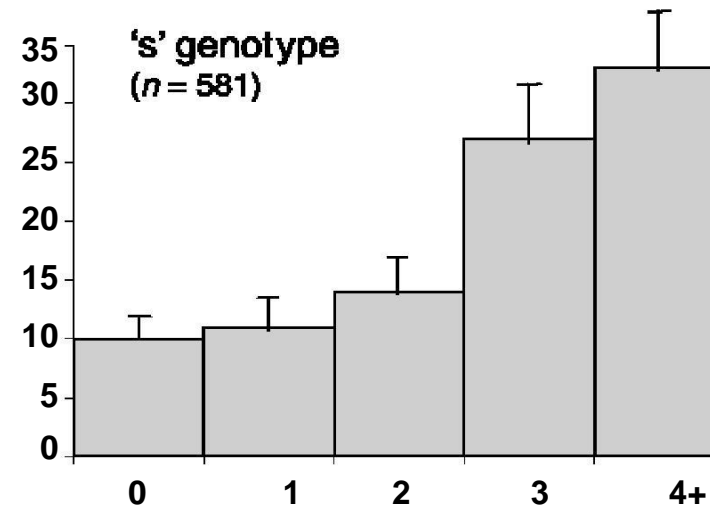
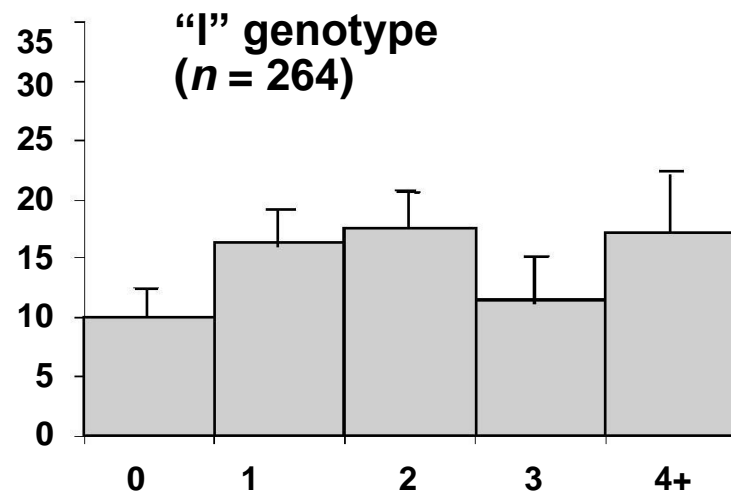
L (long) lungo → 16 ripetizioni
S (short) corto → 14 ripetizioni
Attività ridotta

(Heils et al., 1996, Hu et al., 2006)

Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene

Avshalom Caspi,^{1,2} Karen Sugden,¹ Terrie E. Moffitt,^{1,2*}
Alan Taylor,¹ Ian W. Craig,¹ HonaLee Harrington,²
Joseph McClay,¹ Jonathan Mill,¹ Judy Martin,³
Antony Braithwaite,⁴ Richie Poulton³

Major depression episodes (%)

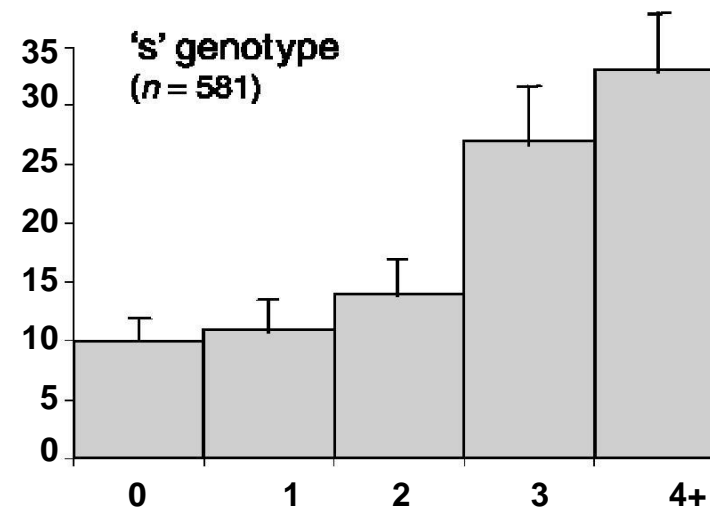
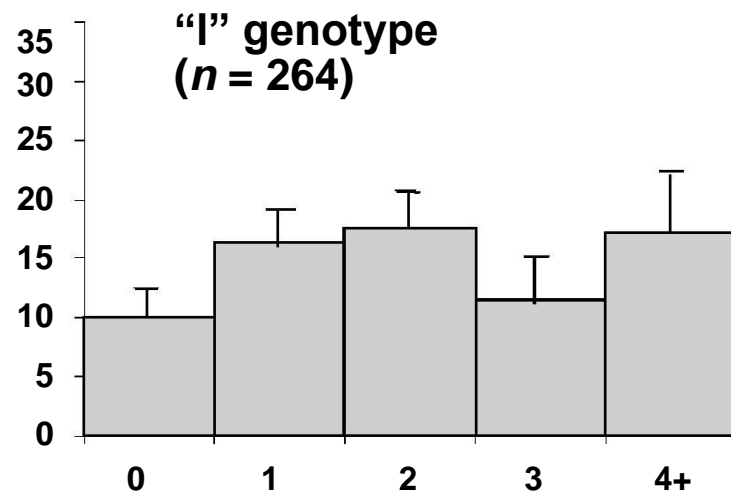


Gruppi di individui che hanno subito un numero diverso di eventi avversi

Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene

Avshalom Caspi,^{1,2} Karen Sugden,¹ Terrie E. Moffitt,^{1,2*}
Alan Taylor,¹ Ian W. Craig,¹ HonaLee Harrington,²
Joseph McClay,¹ Jonathan Mill,¹ Judy Martin,³
Antony Braithwaite,⁴ Richie Poulton³

Major depression episodes (%)

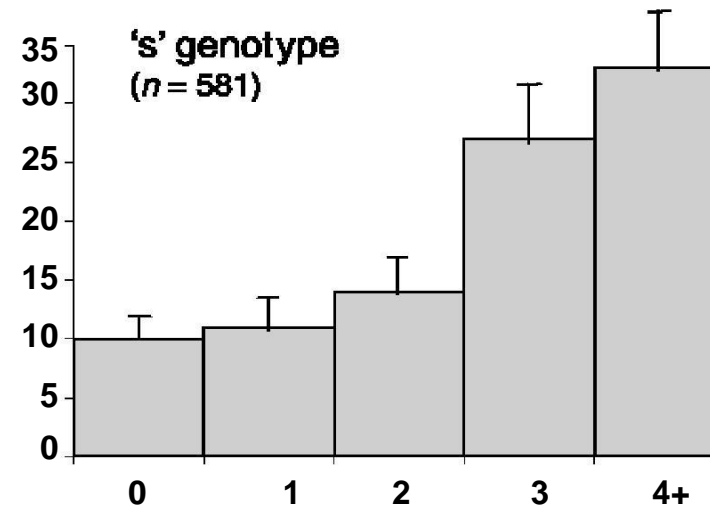
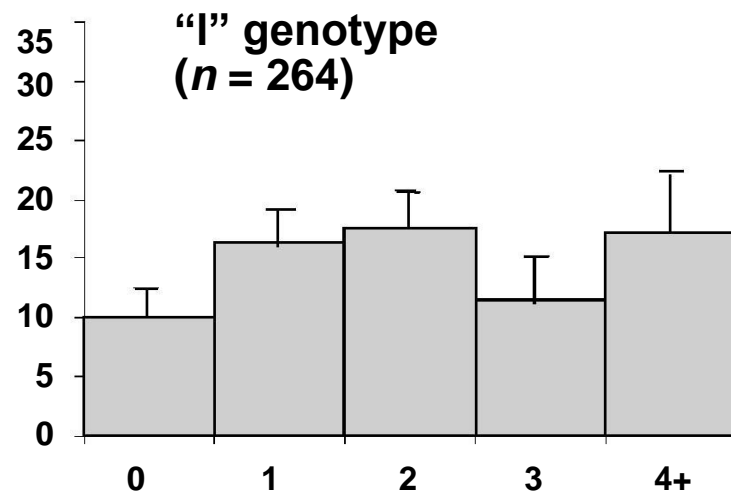


Gruppi di individui che hanno subito un numero diverso di eventi avversi

Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene

Avshalom Caspi,^{1,2} Karen Sugden,¹ Terrie E. Moffitt,^{1,2*}
Alan Taylor,¹ Ian W. Craig,¹ HonaLee Harrington,²
Joseph McClay,¹ Jonathan Mill,¹ Judy Martin,³
Antony Braithwaite,⁴ Richie Poulton³

Major depression episodes (%)

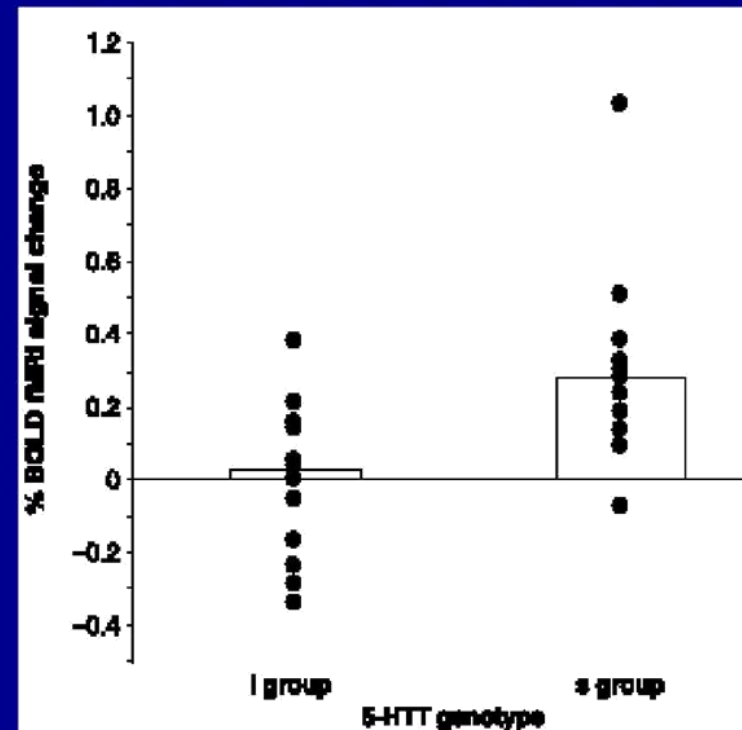
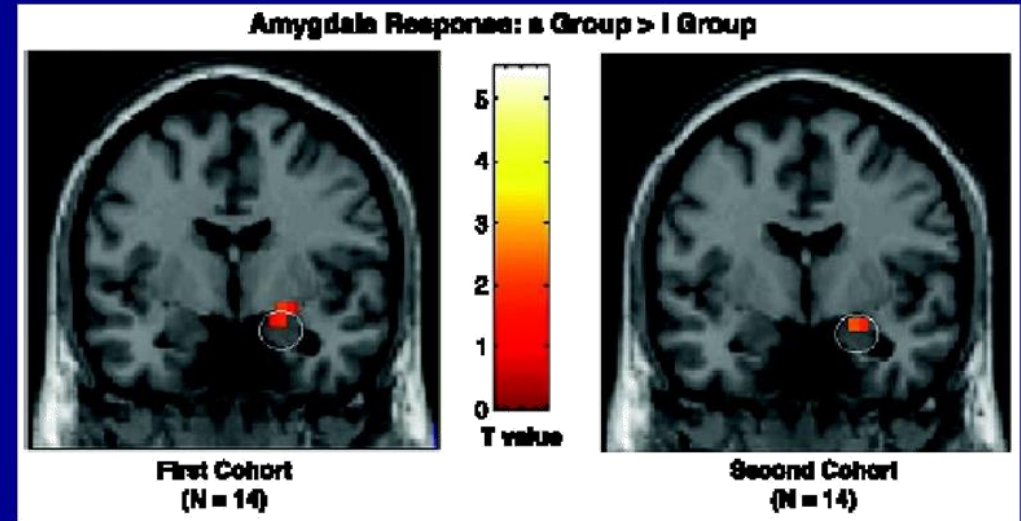


Gruppi di individui che hanno subito un numero diverso di eventi avversi

Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala

Ahmad R. Hariri,¹ Venkata S. Mattay,¹ Alessandro Tessitore,¹ Bhaskar Kolachana,¹ Francesco Fera,¹ David Goldman,² Michael F. Egan,¹ Daniel R. Weinberger^{1*}

Individui con una o due copie dell'allele corto (S) del trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) mostrano una maggiore attivazione dell'amigdala in risposta a stimoli di paura rispetto agli individui omozigoti per l'allele L

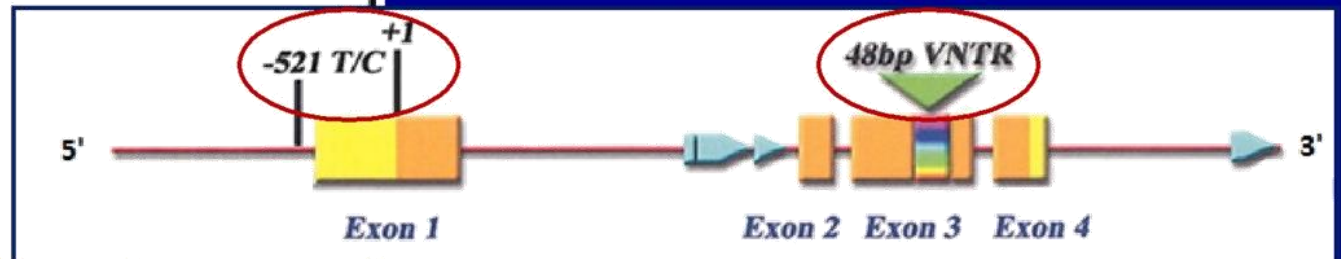
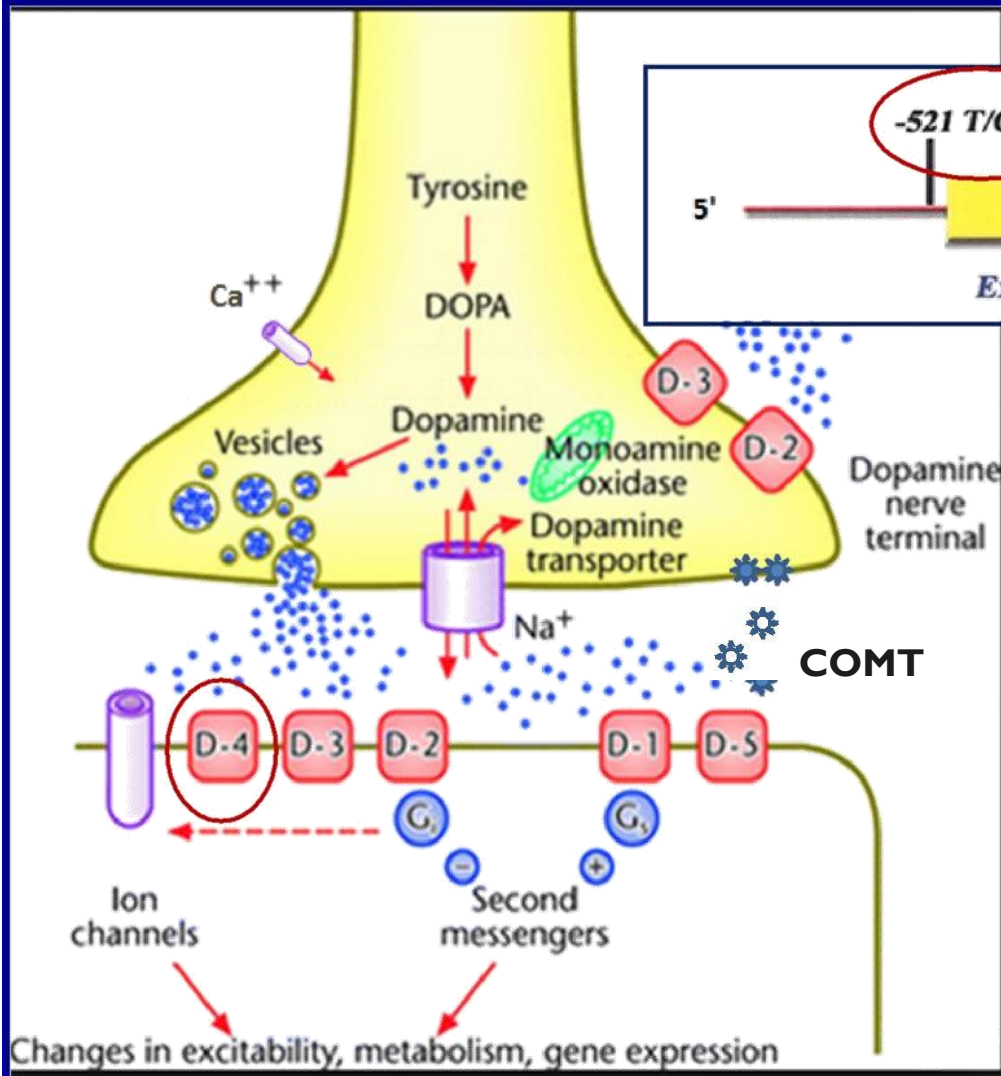


5HTTLPR

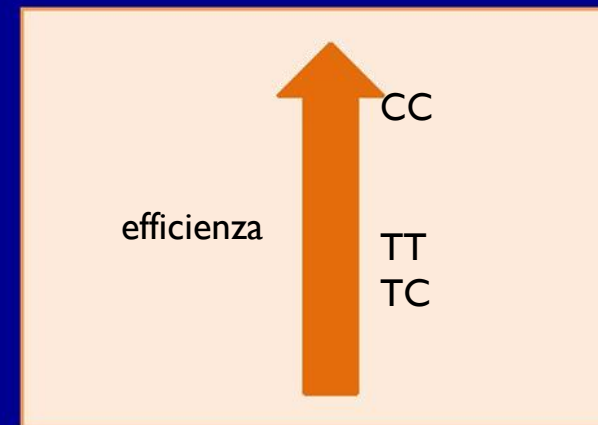
- Numerosi studi riportano un'associazione tra l'allele Short del promotore del trasportatore della serotonina e una maggiore predisposizione al comportamento antisociale violento ed impulsivo (Virkkunen et al, 1995, Sakai et al, 2006, Haberstick et al, 2006), soprattutto in associazione con l'abuso di alcool (Hallikainen, 1999) e di droghe, in particolare eroina (Gerra et al, 2004).

Recettore D4 della dopamina

DRD4 gene



rs1800955 -> C/T

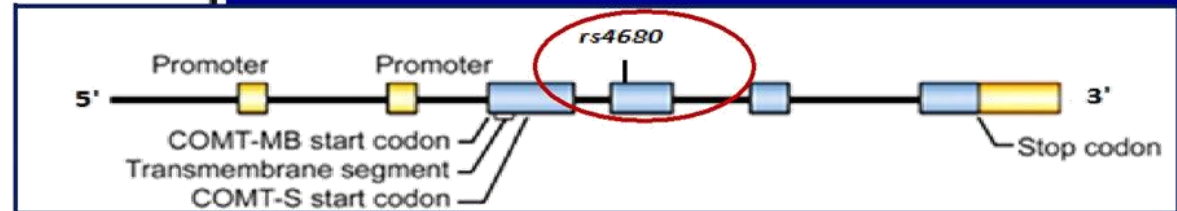
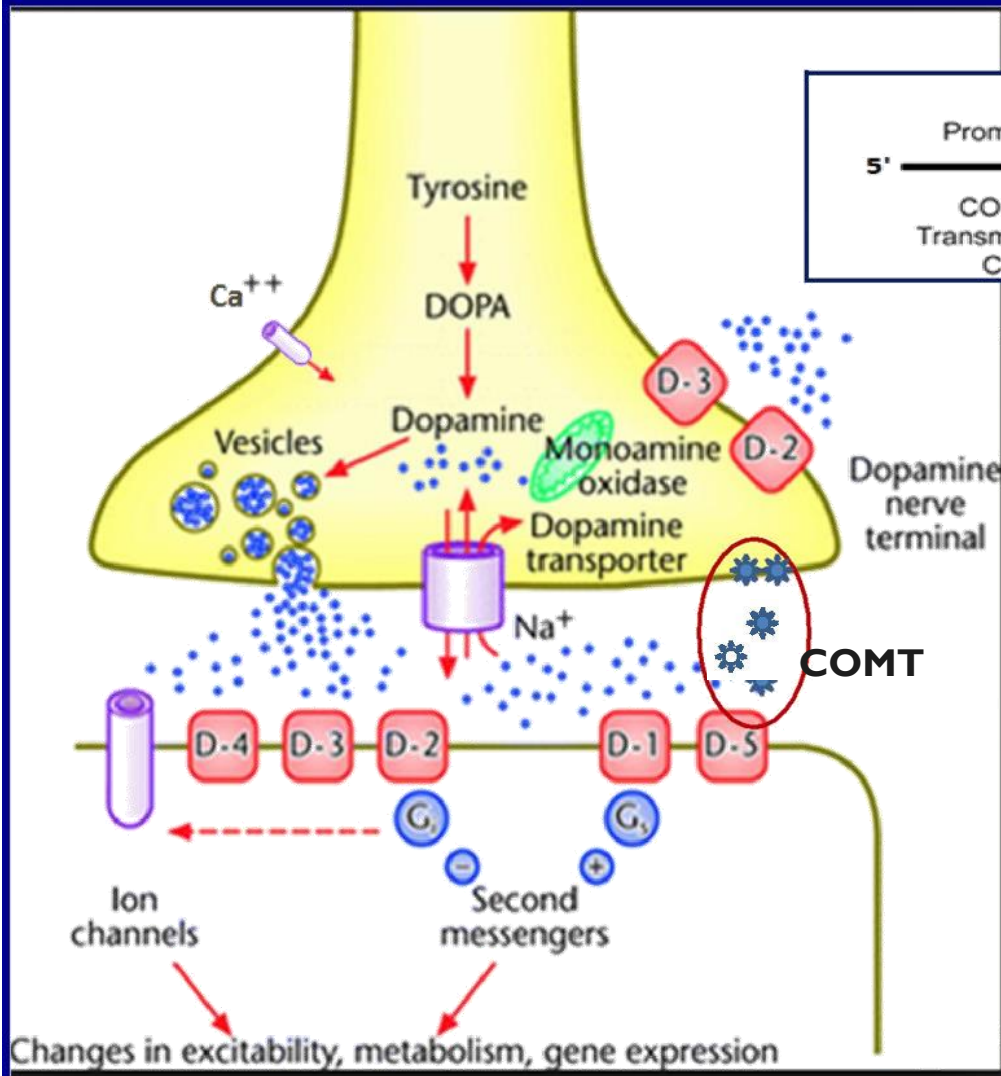


DRD4

- Gli alleli con 2 o 7 ripetizioni e il genotipo CC sono stati riportati 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).

Catechol O-metiltrasferasi

COMT gene



COMT rs4680 →

G>A

GTG → Val-158

ATG → Met-158

Attività
enzima

↑
Val/Val (G/G)

Val/Met (G/A)

Met/Met (A/A)

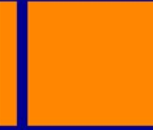
COMT

- L'allele a bassa attività (L-low) Met è stato associato con un maggior comportamento aggressivo sia in modelli animali, che in pazienti psichiatrici (Volava et al, 2004, Strous et al, 2003, Kotler et al, 1999).

Comportamento aggressivo e geni

Polimorfismo	Descrizione
5HTTLPR (SLC6A4)	Inserzione (allele L, Long)/delezione (allele S, Short) di una sequenza di 44 paia di basi (Heils et al, 1996)
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)
MAOA-uVNTR	Numero variabile (2, 3, 3.5, 4, 5) di ripetizioni in tandem di una sequenza di 30 paia di basi (Sabol et al, 1998)
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)
Rs1800955 (DRD4)	SNP con cambio T/C nel promotore del gene codificante DRD4 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1800955)

Pellegrini S. et al.,
2008 in **Manuale di
Neuroscienze
Forensi** , a cura di
Bianchi, Gulotta,
Sartori, ediz. Giuffrè



Molecular genetics and antisocial behavior: Where do we stand?

Caterina Iofrida, Sara Palumbo and Silvia Pellegrini

Laboratory of Molecular Biology, Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and of Critical Care, University of Pisa, Pisa I-56126, Italy

Corresponding author: Silvia Pellegrini. Email: silvia.pellegrini@med.unipi.it

Experimental Biology and Medicine 2014; 0: 1–9. DOI: [10.1177/1535370214529508](https://doi.org/10.1177/1535370214529508)

Are Criminals BAD or MAD?





How neuroscience and behavioral genetics improve psychiatric assessment: report on a violent murder case

Daive Rigoni^{1*}, Silvia Pellegrini², Veronica Mariotti², Arianna Cozza², Andrea Mechelli³, Santo Davide Ferrara⁴, Pietro Pietrini² and Giuseppe Sartori⁵

Table 3 | Genotypes identified in J.F.

Polymorphism	J.F.'s genotype	
5HTTLPR	L (Long) S (Short)	Heterozygote
STin2 (SCL6A4)	STin2-10 STin2-12	Heterozygote
rs4680 (COMT)	A (Met) A (Met)	Homozygote
MAOA-uVNTR	MAOA-4 MAOA-4	Homozygote
DRD4-2/11	DRD4-4 DRD4-7	Heterozygote

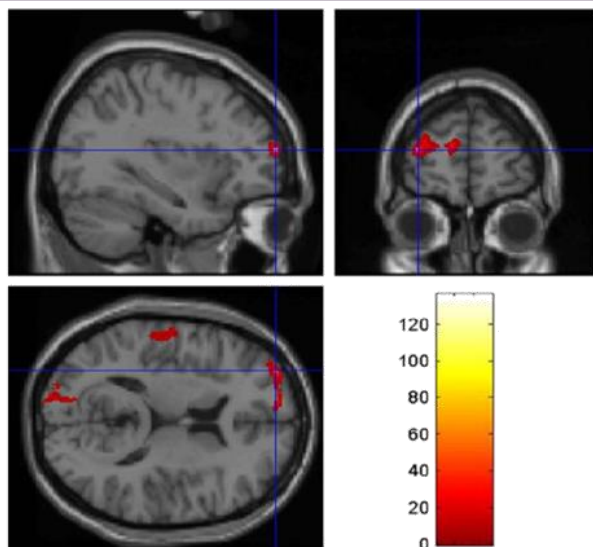


FIGURE 1 | Region of the left middle frontal gyrus showing reduced gray matter density in J.F. relative to healthy controls, at $p < 0.05$ (corrected for multiple comparisons).

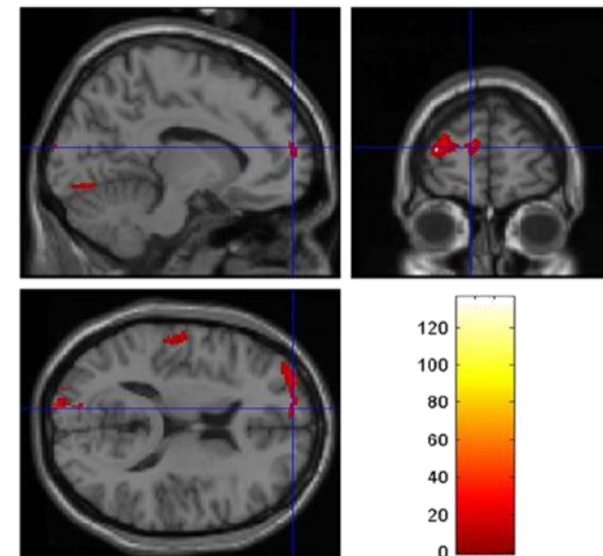


FIGURE 2 | Region of the left superior frontal gyrus showing reduced gray matter density in J.F. relative to healthy controls, at $p < 0.05$ (corrected for multiple comparisons).

La genetica molecolare in tribunale

- 2009. La Corte di Appello di Trieste **ha ridotto di 1 anno** la pena di Abdelmalek Bayout, portatore degli alleli di rischio per MAOA,

SLC6A4, COMT e DRD4.

From The Times

November 17, 2009

The Get Out of Jail Free gene

The sentence of one killer in Italy has been reduced as he possesses a 'violent gene'. Can DNA be used as a defence?

Anjana Ahuja A

MONDE 28/10/2009 À 10H10

Un juge italien découvre le gène du meurtre

Un tribunal de Trieste a invoqué une «vulnérabilité génétique» prédisposant à la violence pour accorder une réduction de peine d'un an à un meurtrier d'origine algérienne

[Strafmilderung wegen "schlechter Gene" - science.ORF.at - \[Traduci questa pagina \]](#)

2. Nov. 2009 ... Abdelmalek Bayout, ein algerischer Staatsbürger, der seit 1993 in Italien lebt, hatte am 10. März 2007 den Kolumbianer Walter Felipe Novoa ...

Lighter sentence for murderer with 'bad genes' : Nature News

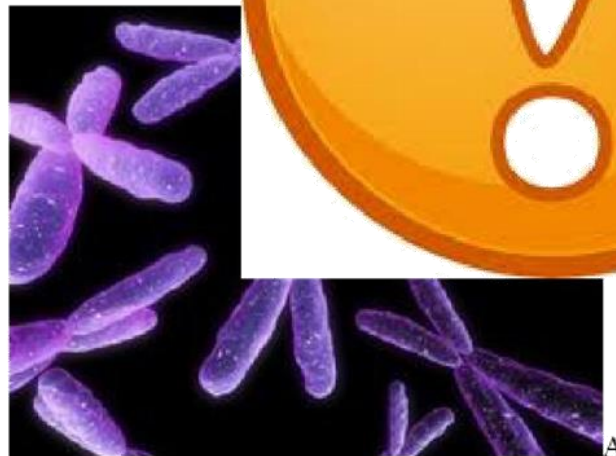
Published online 30 October 2009 | Nature | doi:10.1038/news.2009.1050

News

Lighter s

Italian court reduc

Emiliano Feresin



with 'bad genes'

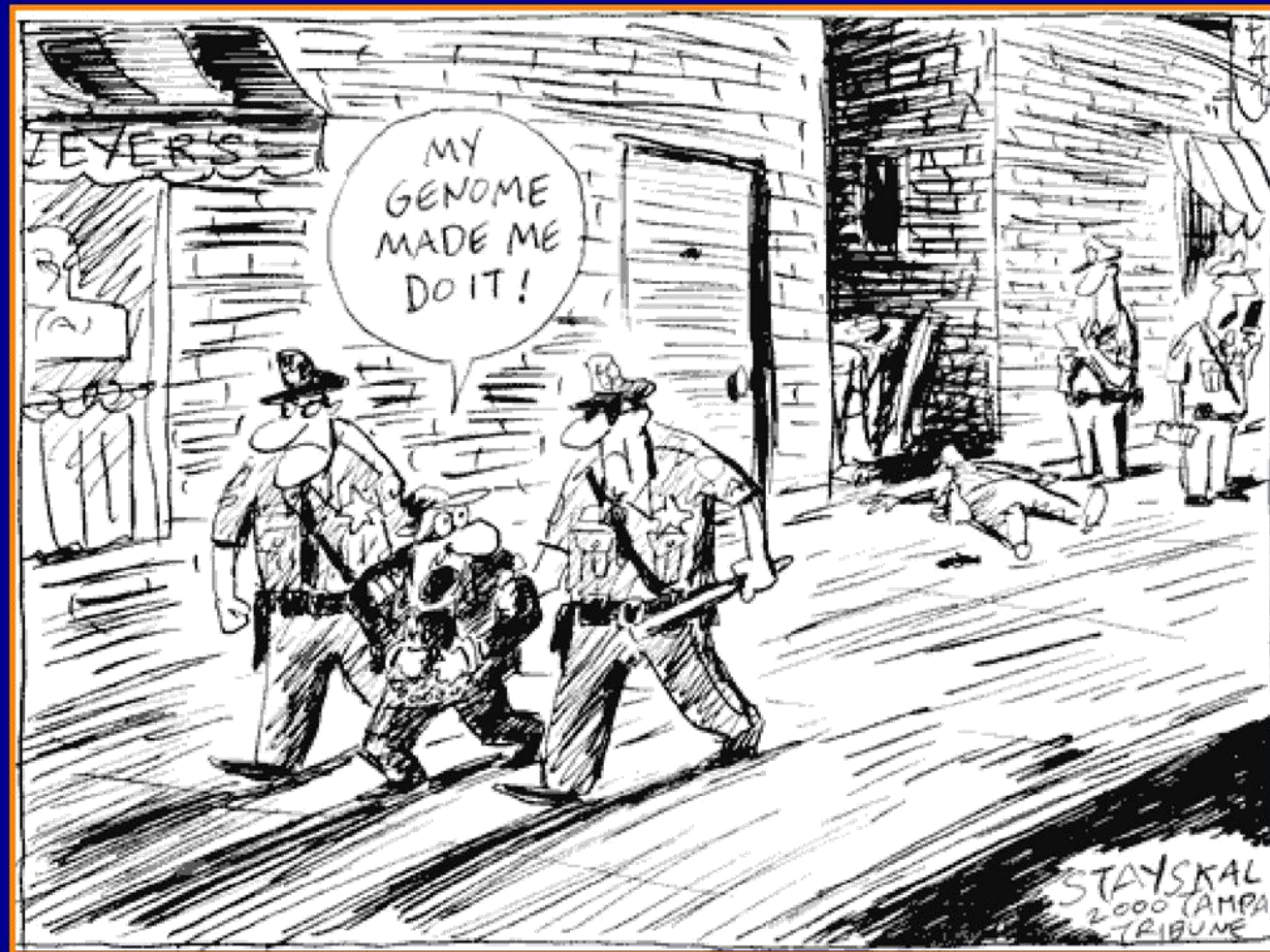
olent behaviour.

court in Italy has cut a prisoner's jail term because he has genes associated with aggressive behaviour. Ingram Publishing

Retaggi culturali del passato...



Un'interpretazione errata...



Caso giudiziario reale - Sentenza Corte di Appello di Trieste, 2009

Perizia Psichiatrica:

- Anamnesi
- Colloqui psichiatrici comprensivi di testistica psicopatologica

Pietrini, Pellegrini & Sartori,
2009; Pietrini, www.brainfactor.it
Sartori, www.brainfactor.it

Caso giudiziario reale - Sentenza Corte di Appello di Trieste, 2009

Perizia Psichiatrica:

- Anamnesi
- Colloqui psichiatrici comprensivi di testistica psicopatologica
- **Esame neuropsicologico comprensivo di test standardizzati**
- **Esame morfologico-strutturale del cervello mediante risonanza magnetica cerebrale**
- **Esame attività cerebrale mediante fMRI**
- **Esame fattori di vulnerabilità genetica**

Pietrini, Pellegrini & Sartori, 2009;

Pietrini, www.brainfactor.it

Sartori, www.brainfactor.it

La genetica molecolare in tribunale

- 2009. La Corte di Appello di Trieste **ha ridotto di 1 anno** la pena di Abdelmalek Bayout, portatore degli alleli di rischio per MAOA, SLC6A4, COMT e DRD4.
- 2011. Il tribunale di Como **ha ridotto da 30 a 20 anni, preceduti da 3 anni in ospedale psichiatrico**, la condanna di Stefania Albertani, portatrice degli alleli di rischio per MAOA, SLC6A4, COMT e DRD4
2011, in *State v. Waldroup* (WL 5051677, at *1, 2011). **La Corte di Appello del Tennessee ha esonerato dalla pena di morte Bradley Waldroup**, portatore di un allele a bassa attività di MAOA.

Casi criminali

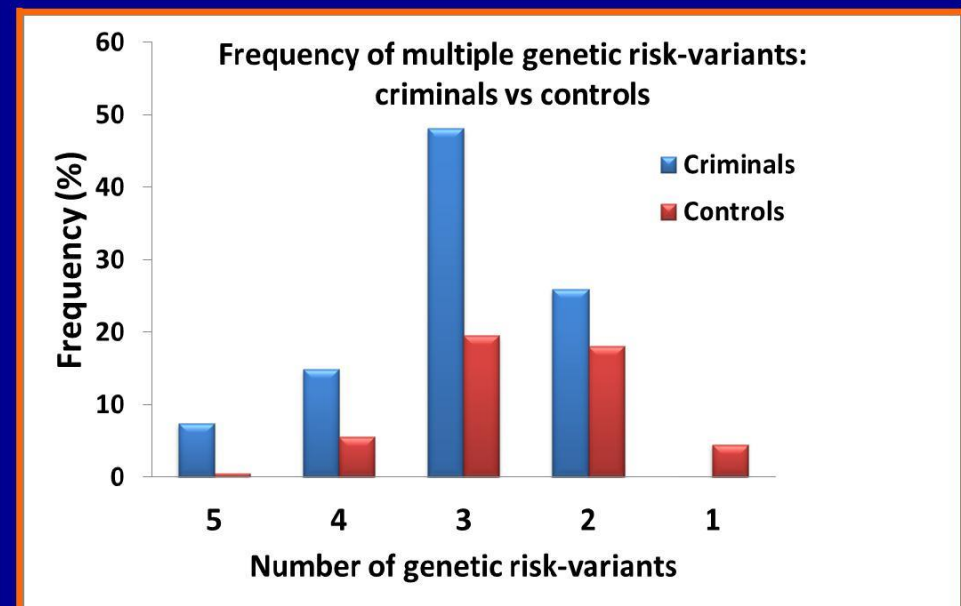
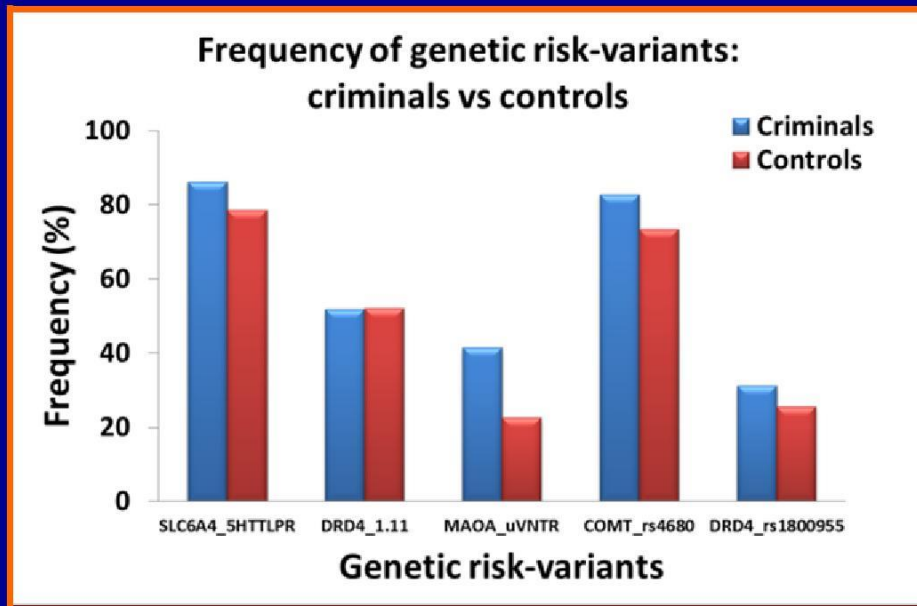
campione n°	SESSO	SLC6A4_5HTTLPR	DRD4_1.11	MAOA_uVNTR	COMT rs4680	DRD4 rs1800955
C1	F	SS	4/7	3/4	G/A	T/T
C2	M	LS	7/7	3	G/A	C/C
C3	M	LS	7/7	3	A/A	T/C
C4	M	LL	4/2	3	G/A	T/T
C5	M	LL	4/4	3	G/G	C/C
C6	F	LS	4/7	4/4	A/A	T/C
C7	M	LS	4/7	4	G/A	C/C
C8	M	LS	2/4	4	A/A	T/T
C9	M	SS	4/7	3	G/A	C/C
C10	M	SS	4/4	4	G/A	T/T
C11	M	LS	3/7	4	G/A	C/C
C12	M	LS	4/4	4	G/A	C/C
C13	M	LS	4/4	3	G/A	T/C
C14	M	LL	4/4	4	G/G	T/T
C15	M	SS	4/4	3	G/A	T/T
C16	M	SS	4/4	3	G/A	T/T
C17	M	LS	4/4	4	G/A	T/T
C18	M	LL	4/4	3	G/A	T/C
C19	M	LS	4/7	4	G/G	C/C
C20	M	LS	2/2	4	A/A	C/C
C21	M	LS	2/4	3	G/G	
C22	M	LS	3/4	4	G/A	C/C
C23	M	LS	3/4	3	A/A	T/C
C24	M	SS	4/7	4	G/G	T/C
C25	M	LS	4/4	3	G/A	T/C
C26	M	LS	4/4	4	G/A	T/C
C27	M	LS	4/7	4	A/A	T/T
C28	M	LS	4/4	4	G/A	T/T
C29	M	LS	4/7	4	G/A	T/T

In rosso gli alleli associati con il comportamento impulsivo e antisociale

Confrontando i criminali con soggetti di controllo

Campioni: 27 criminali maschi accusati di omicidio di primo grado

Controlli: studenti con nessuna storia di comportamento criminale

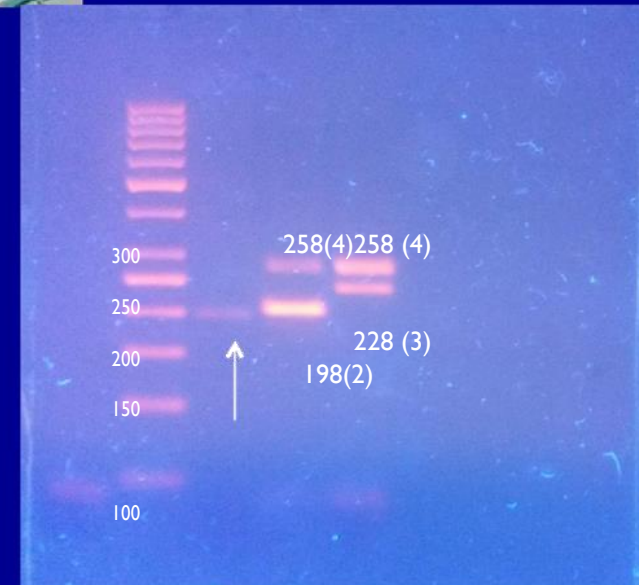


La frequenza delle varianti di rischio di comportamento antisociale è maggiore tra i criminali che nei soggetti di controllo

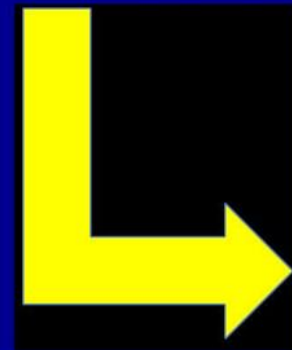
Giovanni Dalle Bande Nere



MAOA-uVNTR
2 ripetizioni



Genotipo x ambiente negativo



Comportamento antisociale

Genotipo x ambiente positivo



Comportamento prosociale

Il concetto di geni di plasticità

Journal of Child Psychology and Psychiatry 52:5 (2011), pp 619–626

doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02327

Cumulative-genetic plasticity, parenting and adolescent self-regulation

Jay Belsky¹ and Kevin M. Beaver²

¹Institute for the Study of Children, Families and Social Issues, Birkbeck University of London, UK; ²College of Criminology and Criminal Justice, Florida State University, USA

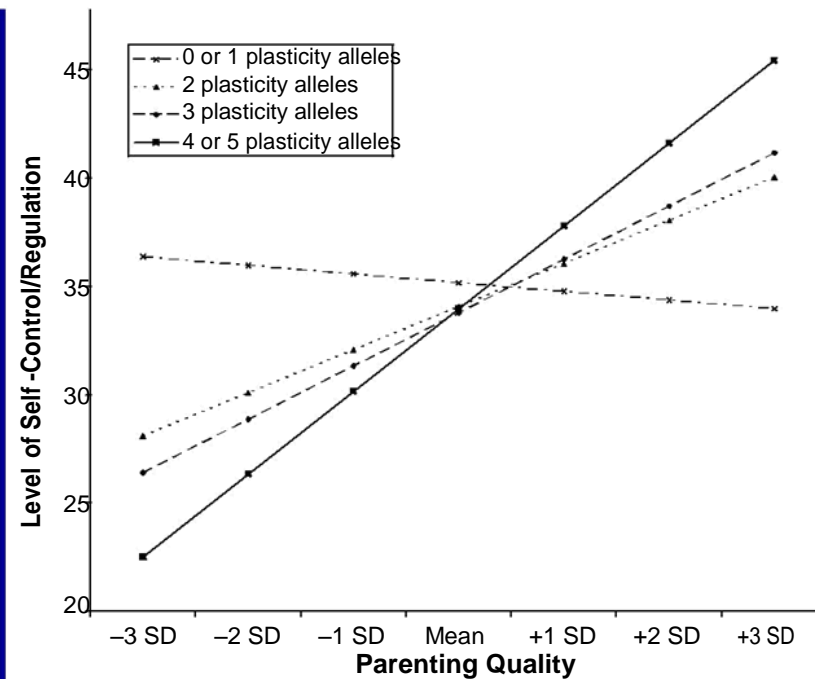


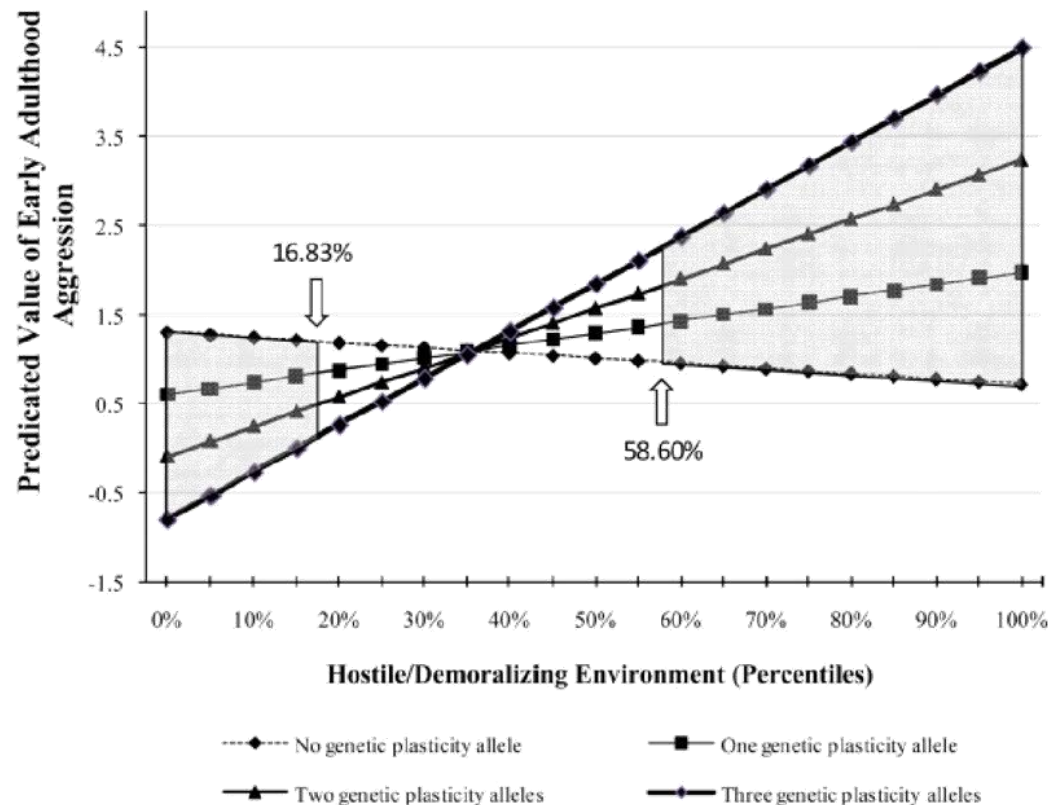
Figure 1 Interaction between cumulative genetic plasticity and parenting quality in the prediction of self-regulation for males

Il concetto di geni di plasticità

Published in final edited form as:

Youth Violence Juv Justice. 2012 January 1; 10(1): 3–24. doi:10.1177/1541204011422087.

SOCIAL ADVERSITY, GENETIC VARIATION, STREET CODE, AND AGGRESSION: A GENETICALLY INFORMED MODEL OF VIOLENT BEHAVIOR



(Simons et al., 2012)

- I geni non hanno alcun effetto deterministico
- Parlare di varianti genetiche di rischio può essere riduttivo
- E' più corretto parlare di geni di plasticità che rendono i portatori più suscettibili sia ad un ambiente negativo che ad uno positivo
- Pensiamo all'importanza dell'ambiente in senso sia educativo che riabilitativo
- Esattamente l'opposto del concetto di eugenetica