



## GENETICA DEL QI

L'intelligenza è difficile da definire (più facile è definire il ritardo mentale). Tuttavia è certo che l'intelligenza è ereditabile, controllata da molti geni, più di quanti ne siano stati individuati dallo studio dei ritardi non sindromici o dell'evoluzione umana. È meglio dunque cambiare il nome all'intelligenza e chiamarla "capacità cognitiva generale". Questa qualità, o fattore g dell'intelligenza, così definito da Spearman, si misura e viene definita da un numero, il cosiddetto quoziente intellettivo (QI), misurato in base al superamento di una serie di test non culturali, che esplorano le capacità verbali, le capacità spaziali, le capacità di memoria, la velocità di percezione, a loro volta suddivisibili in sotto-capacità, controllate mediante dei sotto-test specifici<sup>1-4</sup>.

Quale sia la base biologica del *fattore g*, nemmeno questo lo sappiamo. Sappiamo solo che, in genere, chi fa bene un test fa bene anche gli altri, anche se non necessariamente allo stesso livello. L'idea più semplice è che questo *fattore g* dipenda da una maggiore velocità di elaborazione dei dati a disposizione, come per i computer. E ci sono prove schiaccianti che questa capacità cognitiva generale, quali e quanti che siano i geni che la controllano, è ereditabile.

Le prove sono le solite: i gemelli identici raggiungono punteggi quasi identici se crescono assieme (correlazione media di 0,86%, come accade facendo due volte il test, a distanza di tempo, sulla stessa persona), e punteggi significativamente, ma di poco, diversi tra loro se crescono separati (correlazione media di 0,78% se l'adozione è relativamente recente, o di 0,72% se dura da anni). I gemelli dizigoti mostrano una correlazione per il *fattore g* di 0,60%, un po' più di quella che c'è tra fratelli cresciuti assieme. Tra genitori e figli il coefficiente di correlazione media è di 0,42% e tra fratelli è di 0,47%, più o meno lo stesso, un po' inferiore a quello dei gemelli dizigoti che, rispetto a loro, hanno inevitabilmente avuto un'educazione più simile e sono vissuti in un contesto più omogeneo. Se i fratelli sono adottati separatamente, il valore di correlazione sia tra di loro sia tra ciascuno e il suo genitore biologico scende a 0,24%<sup>5-13</sup>, sicuramente indicativo di una funzione "ereditata".

### Geni e ambiente

Da queste osservazioni si deduce direttamente la conclusione che, accanto alla genetica, l'ambiente interviene significativamente, modificando niente-po-po-di-meno che il QI: la cultura modifica un test non culturale; la cultura modifica il cervello (è lecito pensare che possa essere così). Alla fine genetica e ambiente risultano determinanti con parità di peso: 50 a 50.

*NB.* Questo tipo di ereditarietà vale anche per le capacità cognitive eccezionali (il 15% più alto della distribuzione di *g*). Anche qui la genetica dimostra di avere

un'influenza (ereditabilità) del 50% contro un 20% per l'ambiente condiviso.

*NB.* Dell'effetto ambientale sulle abilità cognitive (e operative) dell'uomo, ma anche, proprio, sulla microstruttura del cervello abbiamo un esempio, per alcuni versi sorprendente, fornito dalle neuro-immagini, sulle modificazioni quantitative, regionali, della sostanza bianca che l'esercizio produce nei pianisti<sup>14</sup>.

*NB.* L'effetto dell'ambiente muta nel corso della vita. Studi longitudinali sui fratelli e sui gemelli dimostrano significative modificazioni degli indici di correlazione in due punti di passaggio critico: il passaggio dall'infanzia alla prima fanciullezza, sui 2-3 anni, e il passaggio dalla prima alla media fanciullezza, attorno ai 7 anni, per l'entrata in gioco di nuove influenze genetiche, che si rendono attive in corrispondenza di quei passaggi di età. Corrispondentemente, muta anche lo spessore della corteccia prefrontale, un fenomeno strettamente legato alla maturazione della corteccia.

I topi "intelligenti" e i topi "stupidi" vengono distinti in base ad alcune capacità, come quella di muovere una leva per ottenere qualcosa o di uscire da un labirinto. Accoppiando tra di loro da una parte topi intelligenti e dall'altra topi stupidi (accoppiamento assortativo) si selezionano, nel giro di poche generazioni, da una parte topi MOLTO intelligenti (*bright*) e dall'altra topi MOLTO stupidi (*dull*). Se poi si espongono questi topi così selezionati a un ambiente rispettivamente stimolante o impoverito, si rilevano chiari effetti "correttivi" sul comportamento: l'ambiente stimolante migliora di molto le performance dei topi *dull* e non le modifica quasi per nulla nei topi *bright*; così l'ambiente impoverito impoverisce effettivamente le capacità dei *bright*, ma ha pochi effetti negativi sui *dull*<sup>15</sup>.

### L'accoppiamento assortativo nell'uomo

Nell'uomo l'accoppiamento assortativo è già oggi una realtà: i coniugi si scelgono tra loro, anche senza saperlo, prima che per ogni altra cosa, per il livello dell'educazione e per il livello del QI (due parametri tra loro correlati), con una correlazione di 0,60% per l'educazione e di 0,40% per il QI, come tra fratelli e come tra genitori e figli. Questo fatto potrebbe non essere senza conseguenze sulla società e sugli individui<sup>16</sup>.

*NB.* Nel mondo globalizzato, caratterizzato da un'alta mobilità dei cervelli più brillanti, in cui il successo scolastico rappresenta la strada meglio percorribile per raggiungere il successo sociale e dove a questo successo aspirano ormai sia i maschi che le femmine, è fin troppo evidente la possibilità che si separino, come nei topi, due linee: da una parte le persone (e le famiglie) di intelligenza vivace e di successo, "iper-mobili", e dall'altra le persone (e le famiglie) di intelligenza più modesta e di minore probabilità di successo, "sedentarie". L'ipotesi non è campata

in aria: è stata testata su modelli computerizzati ed è risultata alquanto probabile.

*NB.* Inoltre c'è l'evidenza che l'accoppiamento assortativo di persone TROPPO intelligenti, iperdotate, come sembrano essere, statisticamente, le coppie genitoriali dei bambini autistici, possa produrre, appunto, con maggiore facilità, un disturbo autistico nella prole, carica di "troppe" qualità positive.

### **Le mutazioni che hanno reso il cervello dell'uomo quale è oggi**

Di circa 3 miliardi di "lettere" che compongono il genoma umano, confrontate con quelle dello scimpanzé, risulta che solo 15 milioni sono cambiati nei 6 milioni di anni trascorsi da quando la linea evolutiva dell'uomo si è allontanata da quella dei primati non umani. Meno dell'1%.

Queste differenze, quantitativamente minime, riguardano in buona parte geni che non codificano per proteine, ma per molecole di RNA con funzione regolatrice; e, naturalmente, non riguardano solo il cervello, ma l'intera struttura somatica dell'uomo. Per forza di cose, comunque, l'evoluzione dalla scimmia all'uomo è passata attraverso potenti mutazioni. Sono 49 le regioni individuate che hanno subito, nel corso di questo passaggio, le modificazioni più numerose e sono state indicate con la sigla generale di HAR (*Human Accelerated Region*); tra queste è stata individuata una sequenza di 118 basi che è stata denominata "regione umana accelerata 1" (*Human Accelerated Region 1*, HAR1). Questa serie era rimasta quasi inalterata dal pollo allo scimpanzé, con solo 2 basi differenti tra queste 2 specie che sono separate da 300 milioni di anni; è stata invece sottoposta a ben più significative modifiche (18 basi) nel passaggio dallo scimpanzé all'uomo in 4 milioni di anni. La regione HAR1 risulta essere attiva su un tipo di neuroni, i neuroni di Cajal-Retzius, che hanno un ruolo chiave nell'ordinamento in 6 strati della corteccia cerebrale; questi neuroni si attivano precocemente, nelle prime settimane dello sviluppo e dell'organizzazione corticale, mediante una sostanza chiave, la *reelina*.

Un'altra sequenza a rapido cambiamento è contenuta nel gene FOXP2, che si sa essere coinvolto nel linguaggio articolato, dando luogo a una rarissima forma di mutismo senza sordità. Questa forma "moderna" di FOXP2 è apparsa presumibilmente 500.000 anni fa ed è stata riconosciuta anche nel genoma sequenziato di un fossile di Neanderthal (il che non dimostra automaticamente che l'uomo di Neanderthal sapesse parlare).

Un altro gene andato incontro a una rapida serie di scatti di cambiamento già all'interno dell'evoluzione dei primati non umani, e successivamente ad almeno uno scatto nel passaggio dai primati non umani all'uomo, è il gene ASPM: un gene il cui difetto è responsabile di una parte dei casi di microcefalia.

Ecco dunque tre geni, regolatori di altri geni e attivi a livello cerebrale, le cui mutazioni segnano una parte importante della distanza tra il cervello dell'uomo e quello dei primati non umani: le dimensioni dell'encefalo, la microstruttura della corteccia, il linguaggio.

Potrebbero essere coinvolti questi geni nella qualità dell'intelligenza umana? Certo, essi sono coinvolti, per alcune mutazioni "maggiori": rispettivamente per la microcefalia (ASPM), per la lissencefalia (HAR1) e per una particolare forma di mutismo senza sordità (FOXP2)<sup>17,18</sup>.

### **I geni QTL**

Accanto ai geni con effetto tutto-o-niente o "non-additivi", abbiamo geni, e/o piccole mutazioni genetiche, i cosiddetti polimorfismi di singolo nucleotide o SNP, che producono modificazioni minime o modeste sugli effetti fenotipici del gene di appartenenza ed esercitano il loro effetto "additivo" sul fenotipo assieme ad altri geni, o a polimorfismi genetici. Questo è evidente, per esempio, per la statura e per l'obesità, ma anche per il *fattore g* e per alcune caratteristiche specifiche di singole intelligenze: l'intelligenza matematica, quella linguistica, quella estetica. L'intelligenza, o il comportamento, sono oggetto privilegiato della cosiddetta "genetica quantitativa".

A seguito di una serie di studi di *genome-wide association* (GWAS) svolti con *microarray* e capaci di individuare 500.000 marcatori genici su 7000 bambini, Butcher e coll.<sup>19</sup> hanno individuato 6 loci solo debolmente associati al QI, che influiscono dallo 0,1% allo 0,4% sul punteggio di QI. Gli Autori hanno concluso che questi geni debbono essere alcune centinaia, se non migliaia. L'unica associazione certa della ricerca sopra menzionata identificava un SNP nella sede del gene DNAJC13, che codifica per una proteina, detta *chaperonina*, che partecipa a molte funzioni cellulari: un gene, dunque, "generalista". Un altro gene generalista, ma che codifica per un fattore certamente dotato di effetto sulle funzioni cerebrali, anche superiori, codifica per il *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF, che attiva, a differenti livelli della corteccia umana, differenti geni responsabili a loro volta di funzioni cognitive superiori. Alcuni marcatori per un gene forse non generalista *Doublecortin and Calmodulin Kinase Like 1* (DCLK1) sono significativamente associati con la capacità cognitiva generale (QI) e con la memoria verbale in numerosi gruppi indipendenti di persone (Norvegesi e Scozzesi)<sup>20,25</sup>.

### **Geni e molecole dell'intelligenza, negli animali**

Nella drosofila sono stati identificati, sinora, 24 geni la cui mutazione interferisce con la memoria a breve termine (STM), con la memoria a lungo termine (LTM) e, dunque, con l'apprendimento e l'intelligenza. Si presume, e spesso si dimostra, che questi effetti siano legati a modificazioni funzionali e strutturali a lungo termine nelle sinapsi.

Molte delle mutazioni correlate a queste funzioni o disfunzioni riguardano una via fondamentale di segnalazione di TUTTE le cellule, l'AMP ciclico (cAMP). Sono dunque geni "generalisti", non coinvolti esclusivamente nel funzionamento del cervello. La mutazione *dunce*, per esempio, degradando prematuramente il cAMP, blocca una cascata di cambiamenti neuronali che conducono alla produzione di una protein-kinasi che regola il gene CRE (*Camp Responsive Element*). A sua volta il CRE stabilizza la memoria modificando una serie di geni che modificano l'efficienza delle connessioni sinaptiche.



Anche nel topo sono stati identificati sinora 22 geni, la cui funzione influenza l'apprendimento e la memoria. La tecnica più semplice per "capire" l'effetto di un gene è quello di "silenziarlo" o distruggerlo (*knock-out*). La tecnica è semplice ma l'effetto è complesso. Silenziando, per esempio nel topo, il gene alfa-CaMKII, che codifica per l'alfa-Ca<sup>2+</sup>-calmodulina-kinasi II, si produce un topo "stupido". Viceversa, due supertopi superintelligenti, "transgenici", sono stati costruiti rispettivamente 10 anni fa (Dodge) e nel 2009 (Hobbie-J), battezzati rispettivamente Dodge e Hobbie-J, entrambi prodotti potenziando indirettamente il gene NR2B, una subunità dei recettori NMDA, che agisce sulla trasmissione sinaptica<sup>26-33</sup>. Potrà mai essere che anche nell'uomo si produca, attraverso manipolazioni genetiche, una super-intelligenza? Una speranza oppure una terribile paura?

#### Bibliografia

1. Plomin RJ, De Fries JC, McClearn GE, McGuffin P. La capacità cognitiva generale. In: *Genetica del comportamento*. Milano: Raffaello Cortina Ed, 2001:157-84.
2. Herrnstein RJ, Murray C. *The Bell curve*. Intelligence and class structure in American life. New York: Free Press, 1994.
3. Snyderman M, Rothman S. The IQ controversy, the media and public policy. New Brunswick, NJ, USA: Transaction Books, 1988.
4. Mackintosh NJ. *IQ and normal intelligence*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
5. Bouchard TJ Jr, Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A. Sources in human psychological differences: the Minnesota study of twins reared apart. *Science* 1990;250:223-8.
6. Zhang XW, Huang Y, Xiang Y, et al. A twin study on intelligence and processing speed heritability of children and adolescents. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2009;26:326-30.
7. Brant AM, Haberstick BC, Corley RP, Wadsworth SJ, DeFries JC, Hewitt JK. The developmental etiology of high IQ. *Behav Genet* 2009;39:393-405.
8. Hughes C, Cutting AL. Nature, nurture, and individual differences in early understanding of mind. *Psychol Sci* 1999;10:429-32.
9. McGue M, Bouchard TJ Jr, Iacono WG, Lykken DT. Behavioral genetic and cognitive ability: a life-span perspective. In: Plomin R, McClearn GE (Eds). *Nature, nurture, and psychology*. Washington DC: American Psychological Association, 1993:59-76.
10. McGue M, Bouchard TJ. Genetic and environmental determinants of information processing and special mental abilities: a twin analysis. In: Sternberg RJ (Ed). *Advances in the Psychology of Human Intelligence*. Vol. 5. Lawrence Erlbaum Associates, 1989, pagg 7-45.
11. Haworth CM, Wright MJ, Martin NW, et al. A twin study of the genetics of high cognitive ability selected from 11,000 twin pairs in six studies from four countries. *Behav Genet* 2009;39:359-70.
12. Haworth CM, Dale PS, Plomin R. Generalist genes and high cognitive abilities. *Behav Genet* 2009;39:437-45.
13. Plomin R, Thomson LA. Genetics and high cognitive ability. *Ciba Found Symp* 1993;178:67-79.
14. Bengtsson SL, Nagy Z, Skare S, Forsman L, Forssberg H, Ullén F. Extensive piano practicing has regional specific effects on white matter development. *Nat Neurosci* 2005;8:1148-50.
15. Cooper RM, Zubeck JP. Effects of enriched and restricted early environment on the learning ability in bright and dull rats. *Can J Psychol* 1958;12:159-64.
16. Jensen AR. Genetic and behavioral effects of nonrandom mating. In: Osborne RT, Noble CE, Weyl N (Eds). *Human variation. The biopsychology of age, race and sex*. New York: Academic Press, 1978:51-105.
17. Pollard KS, Salama SR, Lambert N, et al. An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. *Nature* 2006;443:167-72.
18. Pollard KS. Che cosa ci rende umani? *Le Scienze* 2009;492:7.
19. Butcher LM, Davis OS, Craig IW, Plomin R. Genomewide quantitative trait locus association scan on general cognitive ability using pooled DNA and 500 k Single Nucleotide Polymorphism microarrays. *Genes Brain Behav* 2008;7:435-46.
20. Kovas Y, Plomin R. Generalist genes: implications for the cognitive sciences. *Trends Cogn Sci* 2006;10:198-203.
21. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol* 2005;76:99-125.
22. Soulé J, Messaoudi E, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor: a control of synaptic consolidation in the adult brain. *Biochem Soc Trans* 2006;34:600-4.
23. Hariri AR, Goldberger TE, Mattay VS, et al. Brain derived neurotrophic factor val66met polymorphism affect human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 2003;23:6690-4.
24. Huentelman MJ, Papassilipitropoulos A, Craig DW, et al. Calmodulin-binding transcription activator 1 (CAMTA1) alleles predispose human episodic memory performance. *Hum Mol Genet* 2007;16:1469-77.
25. Le Hellard S, Hvik B, Epseth T, et al. Why memory and general cognitive abilities variants in doublecortin and calmodulin kinase like 1, a gene up-regulated by DNF, are associated with memory and general cognitive ability. *PLoS One* 2009;4:e7534.
26. Dunbaum J, Tully T. Gene discovery in *Drosophila*: new insights for learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 1998;21:407-44.
27. Mayford M, Kandel ER. Genetic approaches to memory storage. *Trends Genet* 1999;15:463-70.
28. Thomas RK. Investigating cognitive abilities in animals: unrealized potential. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996;3:157-66.
29. Branson K, Robie AA, Bender J, Perona P, Dickinson MH. High-throughput ethomics in large groups of *Drosophila*. *Nat Methods* 2009;6:451-7.
30. Deltchev T, Guiard BP, Cerdan J, et al. Behavioral and serotonergic consequences of decreasing or increasing hippocampus brain-derived neurotrophic factor protein levels in mice. *Neuropharmacology* 2008;55:1006-14.
31. Yin J, Del Vecchio M, Zhou H, Tully T. CREB as a memory modulator: induced expression of a dCREB2 activator isoform enhances long-term memory in *Drosophila*. *Cell* 1995;81:107-15.
32. Tang YP, Shimizu E, Dube GR, et al. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 1999;401:63-9.
33. Wang D, Cui Z, Zeng Q, et al. Genetic enhancement of memory and long-term potentiation but not CA1 long-term depression in NR2B transgenic rats. *PLoS One* 2009;4:e7486.