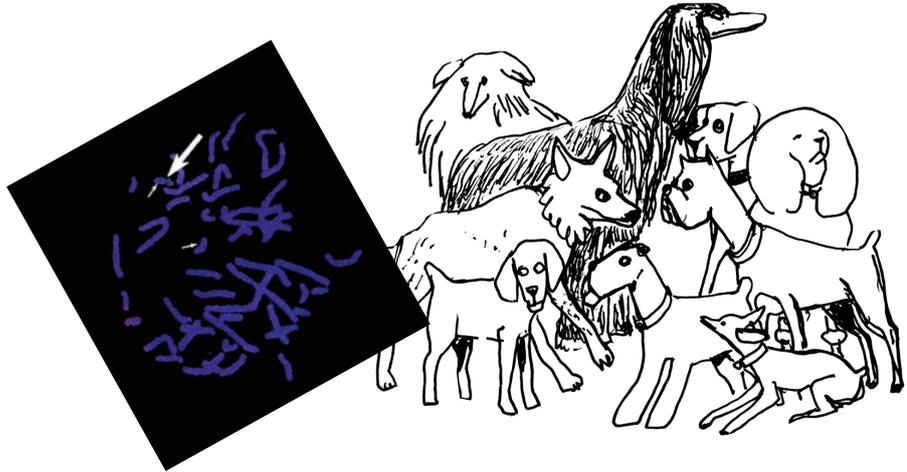


ERBA CATTIVA

Introduzione alla genetica del comportamento

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste



“**L'**erba cattiva non muore mai”, ovvero: “non posso essere diverso da quello che sono”, ovvero “ha il demonio in corpo”. “Sarà, ma ha proprio un cattivo carattere”, ovvero “non farebbe male a una mosca”, o ancora “tale padre, tale figlio”, “il frutto non cade lontano dall'albero”, “Dio li fa e poi li accoppia”.

Questi, e altri, sono i luoghi comuni, ovvero le frasi di saggezza popolare che fanno parte del nostro sapere/credere implicito. Si tratta di argomenti senza rilevanza col mestiere quotidiano del medico, e che tuttavia costituiscono la materia di una branca abbastanza particolare e fertile della genetica, la genetica comportamentale.

Questa branca della scienza, per alcuni versi, è stata oggetto di interesse “antico”, proprio perché risponde a quesiti ancora più antichi, ed era già viva ai tempi di Darwin (la cui famiglia è stata oggetto di studio proprio per alcune caratteristiche forse genetiche della mente, apparentemente trasmesse di madre in figlio, e diversamente espresse in funzione dell'ordine di genitura), e per altri versi è oggetto di interesse recente, moltiplicato dalle possibilità della nuova genomica. Anche per me si è trattato di una occasione per mettere a fuoco conoscenze e curiosità antiche, umane, facenti parte della vita comune o, se vogliamo, della conoscenza di me stesso e della curiosità per i fatti della stessa famiglia, riletti alla luce della recente impennata scientifica della materia, e facilitati da alcune letture, in parte di divulgazione. *NB.* La maggior parte delle notizie contenute in questo piccolo contributo derivano dal bel libro *Genetica del comportamento* (Plomin R, De Fries JC, McClearn GE, McGuffin P), edito da Raffaello Cortina, Milano 2001.

A questo ha fatto seguito, come succede, la voglia di condividere il poco che si è appreso, con quelli che sono culturalmente i più vicini, i colleghi pediatri, i quali peraltro hanno familiarità col confronto continuo tra “genetico” e “acquisito”, sono impegnati nella decifrazione dei sentimenti, e sentono naturalmente il bisogno di uscire, anche su questo tema sottile, dal luogo comune, e di avvicinarsi al sapere scientifico.

Lo spazio di “Oltre lo Specchio” sembra fatto apposta per questo tentativo di uscire da se stessi e riconsiderarsi con occhio diverso e da un diverso punto di vista. Ma forse sarà possibile, per ciascuno, ritrovare in questo testo qualcosa di utile alla professione.

Quello che già sappiamo

Come medici che non si sono mai occupati di genetica comportamentale sappiamo già, per esperienza diretta o per lettura, alcune cose che ci permettono di dare solida consistenza a tutte le verità che queste frasi di sapienza popolare ci propongono.

1. Le guide interiori al nostro comportamento sono incise a fuoco nei nostri geni. Le infinite razze di cane che la natura prima e la volontà dell'uomo poi hanno selezionato, si distinguono altrettanto bene per la forma fisica quanto per il comportamento, il carattere, le attitudini. I cani da caccia sono spinti dal loro profondo a cacciare questa o quella preda, in questo o in quel modo, da cerca, da punta, da riporto, da inseguimento; i cani pastore sono portati a guidare, raccogliere, difendere le pecore; i cani da

OLTRE LO SPECCHIO

combattimento a combattere all'ultimo sangue; i Terranova e i Labrador a salvare chi affoga; i cani da guardia a proteggere le case e la vita dei padroni; i cani da compagnia a dipendere, a condividere i sentimenti, e a farsi voler bene. Un allevamento-addestramento sapiente permette di esaltare, o di modificare, queste caratteristiche attitudinali.

2. I gemelli identici condividono molti tratti di personalità e di giudizio che conosciamo: tuttavia, nel corso della loro vita, le loro personalità si differenziano per gusti, scelte di vita, comportamento. In altre parole, le nostre storie ci fanno diversi, anche se in partenza eravamo identici.

3. Ma già prima della nascita gli eventi che guidano lo sviluppo (il processo darwiniano di selezione neuronale) li rendono diversi: lo studio isto-citologico del cervello di insetti monoclonali mostra delle differenze micro-strutturali^{1,2}.

4. Non c'è anzi nessuna psicopatologia ereditabile al 100%, nemmeno quelle più gravi e con più misurabile componente organica, come la schizofrenia o il disturbo autistico, in cui la concordanza tra gemelli monozigoti sia pari a 1 (non si va mai, anzi, sopra lo 0,8).

5. Interventi educativi estremi (brefotrofia, neglect, ragazze-lupo, schiavitù), o molto caratterizzati (allevamento dei giannizzeri), modificano sistematicamente e non superficialmente il comportamento e, probabilmente, anche l'organizzazione sentimentale dei soggetti che li hanno subiti. NB: va sottolineato che questi effetti si possono misurare solo se la causa efficiente è assolutamente negativa (mancanza di intervento, intervento fortemente anomalo, abuso), mentre non ci sono dati convincenti sui risultati di interventi "positivi" (esposizione intensiva a stimolazioni intellettuali).

In sostanza, possiamo considerare pressoché ovvi due assunti secondo i quali: a) **il nostro comportamento, anzi la nostra personalità è ereditabile, cioè iscritta nei nostri geni**; b) che ciononostante **la vita, anche la vita prenatale, non permette a nessuno di restare identico a un altro, pur geneticamente eguale.**

Le osservazioni riferite più sopra, che fan parte del bagaglio comune di conoscenze, quanto meno delle conoscenze del medico "non specialista", permettono di assegnare eguale verità alle due affermazioni secondo le quali ciascuno di noi è costruito, nel "dentro di sé", a una certa maniera, e che ciononostante gli eventi di vita ci rimodellano cambiando in parte la forma naturale e originaria di quello che, per intenderci, siamo soliti chiamare "il nostro animo".

La genetica quantitativa e i QTL

La genetica dei comportamenti ha ormai alle spalle una vita abbastanza lunga, che ha permesso di dare una forma scientifica allo studio anche quantitativo dei numerosi problemi sottesi da quanto abbiamo appena esposto: quanto sia ereditato e quanto sia acquisito nella nostra personalità, e di conseguenza, cosa ciascuno possa fare, e quanta responsabilità possa darsi, nei riguardi della "riuscita" di persone che, per qualche momento o per qualche tempo della vita, gli sono state affidate; quali geni, e per quale via, traducano il messaggio genetico in fun-

zione neurale, in comportamento e in sentimenti; come, e fino a che punto, sia lecito utilizzare queste conoscenze per migliorare la qualità dei singoli o della specie.

Da quando è nata, la genetica è cresciuta seguendo due direttive: la genetica qualitativa, o mendeliana (un gene=un carattere), basata sullo studio di segnali SI/NO (piselli gialli, piselli verdi) e la genetica quantitativa, o galtoniana o dei biometristi, basata su misurazioni quantitative e su segnali discreti (piselli grandi, piselli piccoli).

I due approcci hanno seguito strade parallele o divergenti, e differenti metodologie.

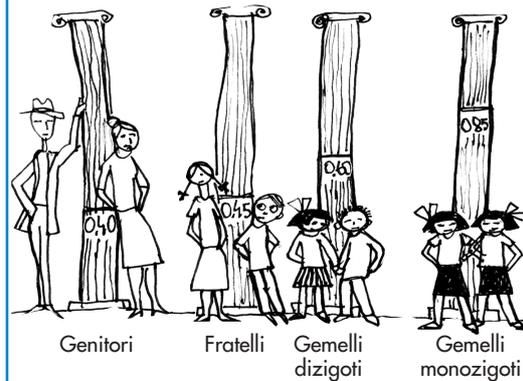
Oggi, al tempo della genetica molecolare, mendeliani e galtoniani si spartiranno, senza contrasti concettuali, anche se con metodologie diverse (ma complementari), lo studio sia degli alleli "forti" (che producono effetti definiti e ben misurabili su specifiche funzioni, con esito in specifiche "malattie") sia degli alleli "deboli", che vanno visti come addendi di una sommatoria il cui effetto è mal prevedibile, legato alla qualità del loro assemblaggio ma anche di una serie di fattori non genetici.

Questi alleli sono chiamati QTL, o *Quantitative Trait Loci*, e il loro effetto fenotipico, a livello di popolazione, si traduce nella distribuzione di ciascun carattere secondo una curva a campana, la curva di Gauss. Comunque sia, la grande maggioranza delle nostre conoscenze in genetica comportamentale è di tipo quantitativo (e gli alleli coinvolti sono di regola dei QTL).

Gli strumenti a disposizione della genetica quantitativa, che viene condotta sia sull'animale (studi di selezione, studi su linee consanguinee) sia sull'uomo (studi sulle adozioni, studi sui gemelli, studi combinati), sono numerosi; ma lo strumento base è il coefficiente di correlazione di Pearson, cioè l'indice di somiglianza per un determinato carattere "quantitativo", che varia, in teoria, tra 0,0 (minima correlazione) e 1,0 (massima correlazione)¹. In realtà, come vedremo, la correlazione non è mai eguale a 0, né a 1,0, perché non esiste parametro quantitativo in cui giochi esclusivamente la genetica e in cui non esista l'errore di metodo.

Per il carattere "intelligenza", ovvero "capacità cognitiva globale", il coefficiente di correlazione è pari a 0,45 per i fratelli, a 0,60 per i gemelli fraterni, a 0,85 per i gemelli identici¹; forse inattesa, ma non tanto, è pari a 0,40 per i genitori, non correlati geneticamente, ma per motivi di scelta (accoppiamento assortativo)². Simili indici di correlazione si ritrovano per la maggior parte dei caratteri usualmente presi in considerazione.

COEFFICIENTI DI CORRELAZIONE PER LA CAPACITÀ COGNITIVA



La genetica molecolare

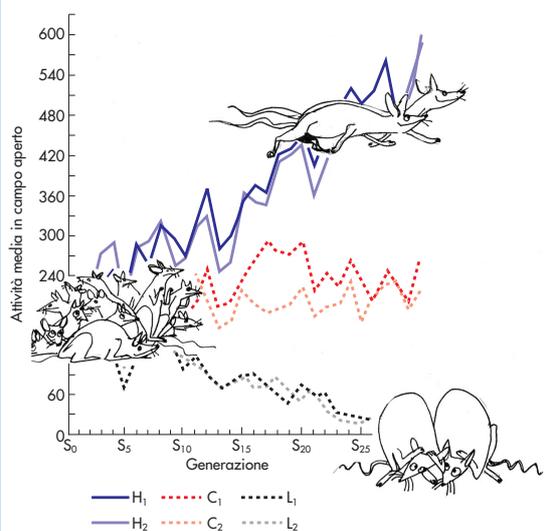
La possibilità di identificare degli alleli QTL in grado di interferire quantitativamente sull'espressione fenotipica di una determinata qualità mentale o caratteriale è stata, negli ultimi anni, esaltata dall'incredibile sviluppo della medicina molecolare, in particolare dal riconoscimento di sequenze segnaposto, o polimorfismi (polimorfismi di singoli nucleotidi, o SNP; polimorfismi di lunghezza di frammenti di trasmissione, RFLP; polimorfismi di ripetizione di sequenze semplici, SSR), che sono nello stesso tempo mutazioni non sprovviste di effetto fenotipico e marcatori di DNA.

L'ultima in ordine di tempo, nel campo che ci interessa, è la scoperta del gene KIBRA, che codifica per la proteina KIBRA, localizzata nell'ippocampo, che risulta molto più efficace, per la memoria, nella sua varietà con timidina anziché nella varietà con citosina, collocata in un punto determinato del relativo DNA.

Associando tecniche di genetica molecolare che utilizzano i marcatori segnaposto, con tecniche di selezione derivate dalla genetica quantitativa, che consentono l'accumulo progressivo di geni QTL nelle linee consanguinee ricombinanti, attraverso accoppiamenti "assortativi" tra animali con caratteristiche simili (selezionate, per esempio, per ottenere il massimo o il minimo di ansia e paura) con tecniche di genetica molecolare che utilizzano i marcatori segnaposto, si è potuto individuare nel cromosoma 1 del topo una associazione tra emotività e sequenze di DNA.

Una simile associazione, stranamente collocata nello stesso cromosoma 1, è stata riconosciuta anche per l'uomo³.

Altre simili associazioni sono suggerite dalla farmacogenetica. Il fatto che farmaci utilizzati per combattere l'iperattività agiscano sul sistema dopaminergico ha indotto a studiare l'associazione tra QTL e iperattività nei geni correlati al trasporto e ai recettori per la dopamina e a riconoscere una associazione tra iperattività e allele DRD4 (25% di associazione nei bambini iperattivi, 15% nei controlli)⁴.



Super-selezione di topi "timidi" (in basso) e di topi "esploratori", partendo da una popolazione indifferenziata e accoppiando, di generazione in generazione, i topi più timidi o più esploratori delle singole covate.

La possibilità di indurre artificialmente mutazioni mirate, nell'intero organismo o in aree limitate di questo (mosaico), ha permesso di indurre alterazioni del comportamento sessuale, delle capacità di apprendimento, e della regolazione dei ritmi circadiani nella *Drosophila*. In particolare si è potuto riconoscere che QTL distinti influiscono sulla memoria a breve termine e sulla memoria a lungo termine, anzi su cinque differenti fasi della memoria⁵.

Infine, partendo dalla conoscenza dei geni QTL e delle loro funzioni, si è potuto arrivare a meglio comprendere i meccanismi neuronali che sottendono a determinate funzioni cerebrali, come quelle di cui abbiamo parlato sinora, la memoria e la paura. Questa branca della ricerca o del sapere, comune alla genetica e alle neuroscienze, ha il nome di Neurogenica.

Geni e ambiente

Messe così le cose, tutto potrebbe sembrare fin troppo facile e troppo chiaro. In realtà, anche se ci sono tutti i motivi per pensare che il ruolo compressore della ricerca potrà nei prossimi anni arrivare a conoscenze sempre più precise, sofisticate e analitiche sul controllo genetico del comportamento umano, le cose per ora sono ancora molto complesse e confuse: basti pensare che uno stesso gene cambia la sua espressione in funzione dell'età, del tipo di alimentazione, naturalmente anche dei farmaci, e specialmente della costellazione genica in cui si trova e della componente "intrinca" del cromosoma in cui è collocato; e che un singolo QTL ha effetti diversi a diversi livelli organizzativi della rete neuronale (pleiotropia).

In sostanza, si deve considerare che il possedere un determinato allele o una determinata squadra di alleli non costituisce mai un fattore determinante per un tipo di comportamento, ma solo un fattore di rischio.

Detto questo, si dovrebbe concludere che, per definire in maniera sufficientemente approssimativa i risultati dell'interazione tra geni e ambiente, bisognerebbe avere la possibilità di analizzare quest'ultimo, che è un sistema aperto e caotico, mediante un'analisi altrettanto attenta e precisa di quanto si sta facendo col menoma, che potrebbe sembrare (ma solo a prima vista) un sistema chiuso e ordinato. Per ora, e probabilmente anche per un domani abbastanza lontano, questo non sembra possibile.

Tuttavia, una valutazione almeno globale del ruolo dell'ambiente sul comportamento è possibile, utilizzando gli stessi elementi usati per la genetica quantitativa, cioè lo studio dei gemelli, lo studio degli adottati, il coefficiente di correlazione di Pearson. Poiché tutto quello che non è dovuto al gene è dovuto all'ambiente (oltre che, naturalmente, all'errore metodologico), potremo dire che il ruolo quantitativo giocato dall'ambiente è semplicemente il complementare del ruolo dovuto ai geni (Lapalisse).

Ma possiamo fare un altro, piccolo, passo avanti. Se si confrontano, per un dato carattere o per un dato comportamento, le correlazioni (somiglianze e differenze) tra fratelli e gemelli genetici e fratelli e gemelli adottivi, si possono attribuire globalmente all'ambiente familiare condiviso le somiglianze tra fratelli adottivi (in cui la genetica non può giocare alcun ruolo, se non casuale) e all'ambiente familiare non condiviso le dissimiglianze tra gemelli monozi-

OLTRE LO SPECCHIO

goti non dati in adozione, cioè cresciuti nelle famiglie di origine (in cui sia la genetica che la famiglia sono identiche, mentre non è identico il vissuto familiare) da parte dei soggetti singoli.

I dati empirici ci dicono, per esempio, che i fratelli adottivi mostrano tra di loro, durante l'infanzia, una correlazione per la capacità cognitiva generale pari allo 0,25, correlazione che deve essere attribuita all'ambiente familiare condiviso; peraltro i gemelli monozigoti non dati in adozione mostrano, in questa età e per questa caratteristica, una correlazione dello 0,85: il 15% che separa questo dato da 1,0 va attribuito al differente vissuto in seno allo stesso ambiente familiare (ovvero alla quota non condivisa di questo ambiente).

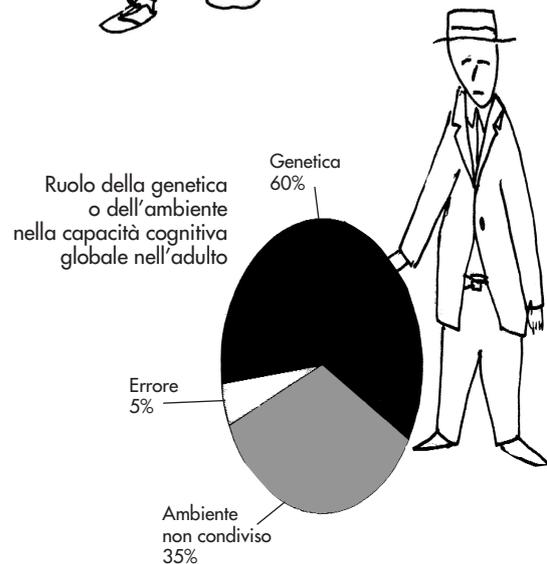
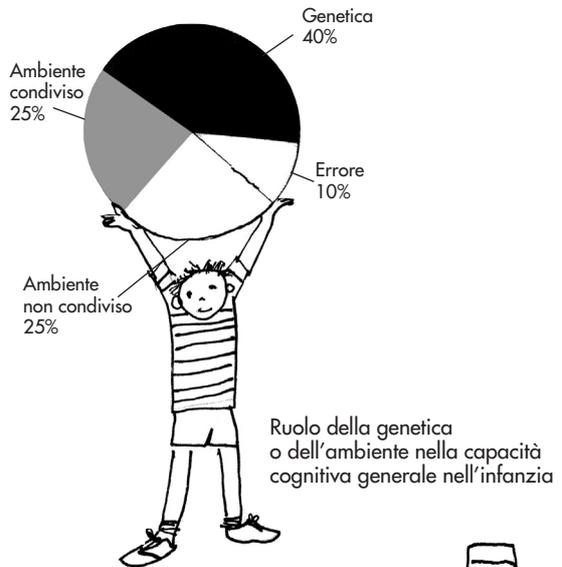
Questa quota, per i gemelli (mono e dizigoti), è certamente minore che per i fratelli non gemelli, e in effetti la correlazione tra i gemelli dizigoti è inferiore a quella tra gemelli monozigoti ma superiore a quella tra fratelli non gemelli.

In parole semplici le capacità cognitive, durante l'infanzia, sono attribuibili per il 40-50% alla genetica, per il 15-25% all'ambiente familiare condiviso, e per l'altro 15-25% all'ambiente non condiviso, più l'errore di misurazione¹.

Questo concetto dell'ambiente non condiviso può rappresentare una prima sorpresa.

In realtà sappiamo per certo che i fratelli non hanno, tra di loro, lo stesso vissuto della famiglia, e che il rapporto affettivo tra madre e figlio già nel primo-secondo anno di vita è consistentemente diverso. Questo è in parte dovuto alla differenza nell'ordine di genitura (il primogenito, infatti, ha un QI mediamente un po' superiore poiché ricerca delle attenzioni speciali da parte del genitore), in parte alla differenza genetica tra fratelli, che condiziona a sua volta un diverso tipo di rapporto coi genitori, e in parte al cambiamento che si è verificato naturalmente nel contesto familiare, dovuto al ruolo giocato dagli stessi fratelli, alla diversa competenza della madre, al mutato rapporto tra i genitori, e ad altri mutamenti prodotti dalla propria storia sulla famiglia medesima^{3,7,8}.

Sarebbe molto interessante, fondamentale per ogni teoria dell'educazione, conoscere meglio quali siano gli elementi in gioco nell'ambiente familiare e quale ruolo questi esercitino sulla maggioranza dei bambini. In realtà ne sappiamo molto poco. **Il progetto NEAD (Nonshared Environment and Adolescent Development) ha dimostrato una forte correlazione tra il comportamento negativo dei genitori o anche solo di un genitore verso uno dei figli adolescenti e il comportamento antisociale di quest'ultimo;** mentre appare alquanto più labile la relazione del comportamento adolescenziale con gli atteggiamenti positivi dei genitori. In ogni modo, anche questi rapporti sono fortemente influenzati dalle caratteristiche genetiche (del figlio)⁹. Una seconda sorpresa potrebbe derivare dalla constatazione matematica che il ruolo "misurabile" della famiglia decade nel tempo, rapidamente (cessa quasi del tutto con l'adolescenza), mentre si fanno più forti le influenze del gene. **In altre parole, più passa il tempo e più uno è se stesso.** Questo vale in maniera molto evidente per la capacità cognitiva, un po' meno per i tratti di personalità, di cui parleremo tra poco^{1,10}.



La terza sorpresa, forse a questo punto non più tanto sorprendente, è che **l'ambiente non condiviso, cioè alla fine la storia personale di ciascuno, in parte legata al caso, costituisce, in generale, il più forte fattore determinante del comportamento**¹¹.

L'idea generale che deriva da tutti questi dati sarebbe che la qualità dei rapporti familiari, o lo "stile educativo" della famiglia, è di scarsa importanza per la costruzione della personalità adulta, mentre le esperienze extrafamiliari, la scuola, il rapporto con gli insegnanti, compagni, con le spinte sociali, massimamente durante la terza infanzia o nell'adolescenza, giocano un ruolo fondamentale¹¹⁻¹³.

A questa conclusione semplicistica si potrebbe obiettare che, se è vero che, invece, la qualità dell'ambiente familiare conta significativamente nel determinare il QI durante l'età dello sviluppo, questo effetto non può non avere ripercussioni immediate sul successo scolastico e accademico, quindi sul futuro "concreto" della persona: su quella che è comunemente chiamata la sua "realizzazione". La famiglia, dunque, conserva, e forte, il suo ruolo educativo durante il tempo in cui il figlio le è affidato, e deve aiutarlo a costruire quelle che saranno le basi su cui costruirà, nel corso della sua vita, "se stesso".

OLTRE lo SPECCHIO

La qualità del rapporto col figlio è importante anche e specialmente al momento del distacco, della emancipazione; ma poi, giustamente, ciascuno diventa l'unico responsabile di se stesso.

Comportamento, temperamento, personalità

Sinora abbiamo parlato quasi esclusivamente di comportamento. Lo abbiamo fatto in omaggio all'idea generale, secondo la quale deve essere valorizzata piuttosto l'obiettività (il fatto, quello che si fa) piuttosto che l'interpretazione del perché, idea che corrisponde alla tendenza prevalente nella psicologia scientifica. Tuttavia, sebbene ci siano pochi dubbi sul fatto che il comportamento dipenda, oltre che dalle circostanze, anche dai tratti di personalità, ci sono altrettanto pochi dubbi sul fatto che questi ultimi, l'atteggiamento verso la vita, il calore dei sentimenti, l'estroversione fanno parte di noi anche senza necessariamente tradursi in azioni caratterizzanti.

Per questo tipo di valutazione è abbastanza difficile utilizzare metodiche obiettive, e lo strumento più usato è il questionario, che ha naturalmente una sua limitazione di attendibilità, difficilmente "oggettivabile". Un parziale rinforzo di oggettivazione è dato da un parallelo confronto (sempre peraltro soggettivo) con le valutazioni dei coetanei. Confrontando queste ultime con le autovalutazioni, si ottiene di solito una relativa sottovalutazione dell'apporto genetico alla costruzione della persona.

I tratti di personalità meglio definiti e studiati sono compresi nel *Five Factor Model* (FFM) di Goldberg¹⁴, che vengono riassunti nell'acronimo OCEAN: *Openness to experience* (cultura), *Conscientiousness* (coscienziosità, conformismo, volontà di portare a termine), *Extroversion* (estroversione), *Agreeableness* (gioialità, amabilità, amichevolezza), *Neuroticism* (disturbo nevrotico, ansietà, tendenza alla depressione).

Lo studio dei gemelli e dei fratelli adottati o non, allevati insieme o separatamente, indica una ereditarietà del 50% per l'estroversione e del 40% per il nevroticismo, del 45% per l'apertura a nuove esperienze, del 38% per la coscienziosità, e del 35% per la gioialità. Questi dati collimano, ma solo in parte, con la valutazione data dai coetanei.

Altri modelli di personalità si basano su presupposti neurobiologici. La ricerca di novità (sistema dopaminergico), la fuga dal dolore (sistema serotoninergico), la dipendenza dalla ricompensa (sistema noradrenergico) e la perseveranza (sistema adrenergico) potrebbero essere gli elementi costitutivi della bio-personalità, la cui combinazione caratterizza in maniera esclusiva ciascun individuo¹⁵. La ricerca di novità, che ha un po' a che vedere con la *Openness to experience*, ha mostrato una ereditabilità del 60%. Ma valori simili sono stati trovati a carico di molti altri tratti di personalità, anzi di quasi tutti quelli studiati con sufficiente ampiezza e rigore, come l'attitudine al comando, la suscettibilità alla noia, oltre alle caratteristiche di base individuate dal FFM o alle quattro categorie di Cloniger¹⁵.

Non dovrebbe sorprendere più di tanto: l'uomo non sarà poi tanto diverso dall'amico dell'uomo, il cane, ogni razza del quale possiede differenti e ben note qualità (comportamenti) affettive, come si è detto nella parte introduttiva.

Tratti di personalità e psicopatologia

Un aspetto particolare a cui, malgrado la sua importanza, ci limiteremo a dedicare solo un breve cenno, è il rapporto tra tratti di personalità e psicopatologia.

Può accadere che una dose eccessiva, o squilibrata, di QTL che orientano la personalità in una certa direzione, possa dar luogo a una personalità patologica¹⁶. Il ragionamento sembra essere ancora una volta quello di Lapalisse, e la risposta di fondo è probabilmente Sì.

L'argomento forse meglio studiato e di maggiore interesse per il pediatra è quello dei rapporti tra *disturbo dell'attenzione* (ADHD), bisogno di novità, e dipendenza. Questa condizione sembra costituire un modello patogenetico esemplare, e può essere letto anche in chiave molecolare. Infatti, sia nei soggetti con bisogno di novità sia nei soggetti con ADHD, la percentuale di portatori della variante "lunga" del gene AD4R4 per un recettore della dopamina è doppia che nei controlli¹⁷. Dunque, un gene QTL, che si trova anche nei soggetti normali, si trova più comunemente sia in soggetti con caratteristiche considerate "negative" (ADHD) sia in soggetti con caratteristiche considerate "positive" (apertura mentale). Si tratta di geni "deboli" che si manifestano in maniera differente a seconda del contesto genomico o sociale.

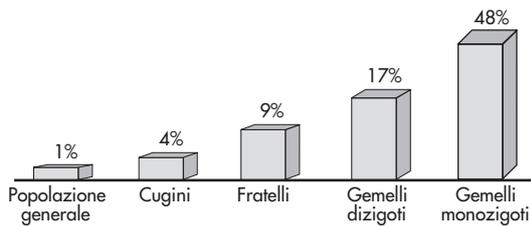
D'altra parte, sappiamo che i farmaci attivi sull'ADHD intervengono sul sistema dopaminergico, che i soggetti con ADHD sono predisposti alla dipendenza alla nicotina, e non solo. Infine, sappiamo che i fattori ambientali, specialmente prenatali (pre-maturità, malnutrizione fetale, fumo materno), si possono (devono?) aggiungere ai QTL per ottenere una sommatoria sufficiente a produrre il disturbo. Infine, l'ADHD (e i disturbi di cui parleremo in seguito) si presenta come un continuum sintomatologico, come uno "spettro", come sembra ragionevole per un substrato poligenico^{17,18}.

Anche il *disturbo autistico* viene interpretato come l'effetto di una sommatoria di QTL (QTL "buoni": infatti nei genitori si ritrova una prevalenza significativamente elevata di caratteristiche intellettuali "superiori", anche se a volte "bizzarre") e di eventi ambientali aggiuntivi ma determinanti, probabilmente prenatali (infatti la correlazione di Pearson tra gemelli monozigoti è sensibilmente inferiore all'unità)^{19,20}.

Non diverso è il ragionamento che si può fare sulla *schizofrenia*: altra malattia genetica (oligogenetica?) ma con insufficiente indice di correlazione tra fratelli e con un eccesso di comportamenti "schizoidi" nei genitori e nei familiari di primo grado (d'altronde, sia per la schizofrenia che per il disturbo autistico, si parla ormai di uno "spettro autistico" e di uno "spettro schizoide")²¹. Per la schizofrenia si è "quasi dimostrato" che, malgrado sia una malattia sicuramente genetica e sebbene siano identificate chiare associazioni tra il disturbo e definiti loci cromosomi-

OLTRE LO SPECCHIO

RISCHIO DI SCHIZOFRENIA



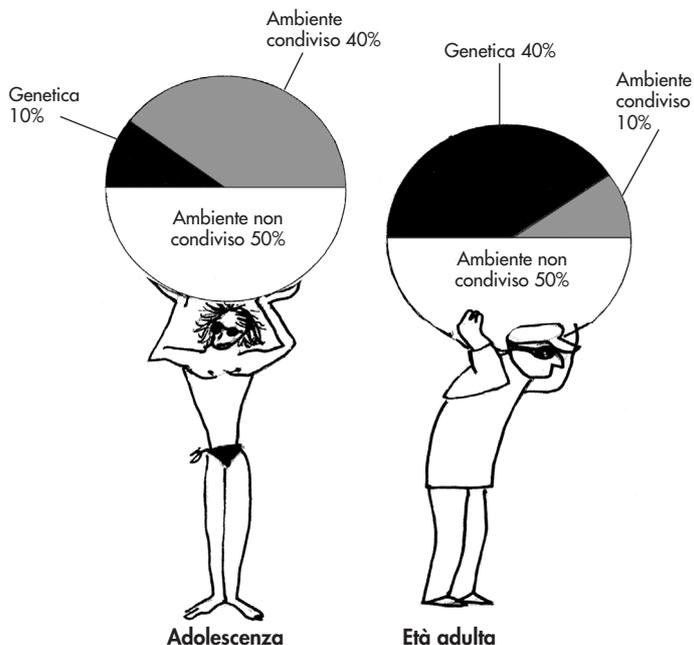
Probabilità di sviluppare schizofrenia, in funzione della vicinanza genetica.

ci, si può escludere l'esistenza di un singolo gene che da solo comporti un rischio relativo di malattia superiore a 3²².

Stesso discorso per il neuroticismo, per il disturbo ansioso, per il disturbo depressivo unipolare e bipolare: fenotipi differenti, ma che si ritrovano associati nelle stesse famiglie e che possono venire interpretati come differenti spettri sottesi da differenti sommatricie di geni QTL^{23,24}.

Un ultimo argomento di importanza sociale ed educativa primaria, ricco di letteratura^{9,10,13,25-28}, è quello che concerne il disturbo di personalità antisociale, il disturbo della condotta, il comportamento criminale. Anche qui si rileva, da una parte, lo scarso peso della qualità dell'ambiente familiare condiviso, ma anche della genetica, nel condizionare i comportamenti antisociali transitori dell'adolescenza; in età adulta, invece, prevale largamente sul comportamento antisociale il peso della genetica (oltre a quello dell'ambiente esterno).

COMPORAMENTO ANTISOCIALE



Ruolo relativo della genetica e dell'ambiente nel comportamento antisociale, in adolescenza e nell'età adulta.

Conclusioni

Da tutto quello che ci siamo detti abbiamo imparato qualcosa di utile? Forse no, o almeno si stenta a definirlo. Da una parte, molte delle cose dette con linguaggio scientifico fanno parte del sapere comune, o delle credenze comuni: bene, si è cercato di trasformare le credenze in sapere.

Dall'altra parte, si è visto che questo sapere ha molte incertezze: bene, si è cercato di individuare i limiti del sapere.

Alcune osservazioni ci hanno portato a minimizzare il peso dell'ambiente familiare: bene, in parte queste osservazioni non contrastano col comune sentire (forse solo con comuni pregiudizi acquisiti); in parte non esimono la famiglia (e il suo medico) dallo svolgere i compiti insostituibili a cui la natura comunque li costringe: nutrire, amare, proteggere, educare i figli, anche solo, come accade per gli animali, tenendo conto dell'immediato (la disciplina, la responsabilità nello svolgere i compiti affidati, la resa scolastica).

Abbiamo imparato (ma anche questo, in fondo, lo sapevamo) che l'effetto genetico cambia nel tempo: forse non immaginavamo che il peso dei geni potesse essere tanto più grave quanto più si procede nell'età.

Abbiamo conosciuto alcune basi molecolari della genetica del comportamento: bene, sapevamo già che queste basi non potevano non esserci; ora sappiamo anche per certo che l'approfondimento di queste conoscenze non sarà senza effetti, in un domani molto vicino, sul versante farmacologico, e che questo comporterà molte battaglie "bioetiche". Ci prepariamo ad affrontarle, per gradi.

Ancora, abbiamo intravisto qualcosa del rapporto tra tratti di personalità e disturbi psicopatologici, abbastanza da sviluppare, dentro di noi; ovvero l'idea di un meccanismo geneticamente comune per questi ultimi, fatto della sommatoria di effetti genetici "parziali" (QTL) e di effetti ambientali (autismo, schizofrenia, depressione, ADHD).

Infine, abbiamo imparato che il rapporto tra geni ed eventi di vita è imprevedibile e originale; si potrebbe dire caotico, guidato da leggi nascoste, anche se certamente rigide come tutte le leggi di natura, e che sui risultati di questo incontro gene/ambiente ciascuna persona coinvolta ha responsabilità e potere, senza poter controllare o riconoscere il risultato del proprio comportamento: una conclusione di filosofia spicciola che non ci aiuta, in verità, né a vivere né ad agire, e che tuttavia non possiamo disconoscere, anzi è forse l'insegnamento più importante che possiamo ricevere da questo nostro familiare colloquio.

Nell'insieme non è pochissimo; accontentiamoci.

Bibliografia

1. Bouchard TJ Jr, McGue M. Familial studies on intelligence: a review. *Science* 1981;212:1055-9.
2. Jensen AR. Genetic and behavioral effects of nonrandom mating. In: Osborne RT, Noble CE, Weil N. *Human variation: the biopsychology of age, race, and sex*. New York: Academic Press, 1978:51-105.

OLTRE LO SPECCHIO

3. Caldarone B, Saavedra C, Tartaglia K, Wehner JM, Dudek BC, Flaherty L. Quantitative trait loci analysis affecting contextual conditioning. *Nat Genet* 1997;17:335-7.
4. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1999;174:105-11.
5. Dubnan J, Tully T. Gene discovering in Drosophila. New insight for hearing and memory. *Ann Rev Neurosc J* 1999; 21:407-44.
6. Hetherington EM, Reiss D, Plomin R, Rowe DC. Environmental and genetic influences on dimensions of perceived parenthood: a twin study. *Dev Psychol* 1981;17:416-23.
7. Dunn JF, Plomin R. Vite separate: perché i fratelli sono così diversi? (trad it.). Firenze: Giunti Ed., 1997.
8. Loehlin JC, Nichols J. Heredity, environment and personality. Austin: University of Texas Press, 1976.
9. Reiss D, Nerdheriser JM, Hetherington EM, Plomin R. The relationship code: deciphering genetic and social pattern in adolescents development. Cambridge: Harvard University Press, 1999.
10. Harris JR. Socialization, personality development, and the child's environments. *Dev Psychol* 2000;36:711-23.
11. Harris JR. Non è colpa dei genitori: la nuova teoria dell'educazione. Perché i figli imparano dai coetanei più che dalla famiglia (trad it.). Milano: Mondadori, 2000.
12. McGue M, Hirsch B, Lykken DT. Age and the self-perception of ability: a twin study analysis. *Psychol Aging* 1993;8:72-80.
13. Plomin R, Nesselroade JR. Behavioral genetics and personality change. *J Pers* 1990;58:191-220.
14. Goldberg LR. An alternative "description for personality". The big five factor structure. *J Pers Soc Psychol* 1990; 59:1216-29.
15. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychological model of temperament and character. *Arch Gen Psychol* 1993;50:975-90.
16. Carey G, DiLalla DL. Personality and psychopathology: genetic perspectives. *J Abnorm Psychol* 1994;103:32-43.
17. Granon S, Changeux JP. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a plausible mouse model? *Acta Paediatr* 2006;95:645-9.
18. Wilens TE, McBurnett K, Buckstein O, et al. Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:82-90.
19. Baron-Cohen S. Two new theories of autism: hypersystemizing and assortative mating. *Arch Dis Child* 2006;91: 2-5.
20. Kurita H. Disorders of the autism spectrum. *Lancet* 2006;368:179-81.
21. Nigg JT, Goldsmith HH. Genetics of personality disorders. Perspectives from personality and psychopathology research. *Psychol Bull* 1994;115:346-80.
22. Farmer AE, McGuffin P, Gottesman II. Twin concordance for DSM-III schizophrenia: scrutinizing the validity of the definition. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:634-41.
23. Thapar A, McGuffin P. Anxiety and depressive symptoms in children. A genetic study of comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:651-6.
24. Thapar A, McGuffin P. The genetic etiology of childhood depressive symptoms: a developmental perspective. *Dev Psychopathol* 1996;8:751-60.
25. Nigg JT, Goldsmith HH. Developmental psychopathology, personality, and temperament. Reflections on recent behavioral genetics research. *Hum Biol* 1998;70:387-412.
26. Eley TC, Lichtenstein P, Stevenson J. Sex differences in the etiology of aggressive and non-aggressive antisocial behavior. Results from two twin studies. *Child Dev* 1999;70:155-68.
27. DiLalla DL, Gottesman II. Heterogeneity of causes for delinquency and criminality. Lifespan perspectives. *Dev Psychopathol* 1989;1:339-49.
28. Eaves LJ, Eysenck H, Martin NG. Gene culture and personality: an empirical approach. London: Academic Press, 1989.

EUROPEAN SOCIETY FOR SOCIAL PEDIATRICS AND CHILD HEALTH - ESSOP

EUROPEAN SUMMER SCHOOL OF SOCIAL PEDIATRICS "Early Child Development"

Croatia, Sibenik, June 12-16, 2007

CROATIAN SOCIETY FOR PREVENTIVE AND SOCIAL PEDIATRICS
in cooperation with

PEDIATRIC INSTITUTE "BURLO GAROFOLO"
EUROPEAN INSTITUTE FOR MATERNAL AND CHILD HEALTH (Trieste, Italy)

WHO - Office for Croatia
UNICEF - Office for Croatia

Relatori: *Josip Grguric* (Chairman, Croatia), *Nick Spencer* (ESSOP President, UK), *Milivoj Jovancevic* (Croatia), *Martin Bigec* (Slovenia), *Giorgio Tamburlini* (Italy), *Eugenio Stoini* (Croatia), *Giovana Armano* (Croatia), *Gilles Julien* (Canada), *Antoinette Rak-Kaic* (WHO Croatia), *Tanja Radocaj* (UNICEF Croatia), *Natasa Nenadic* (Croatia)

Applications

Latest to May 15, 2007 to the contact person:

dr. *Natasa Nenadic*, Children's Hospital Zagreb, Klaičeva 16, Zagreb, Croatia

E-mail: pedijatrija.drustvo@kdb.hr phone: ++385 1 4600 262 fax: ++ 385 1 4600 160 GSM: ++385 91 540 30 44