

# RASSEGNA ITALIANA DI CRIMINOLOGIA

ANNO VI N.1 2013

## Il comportamento violento tra biologia ed ambiente: la criminologia verso un “nuovo” approccio biosociale?

### Human violence between biology and environment: criminology towards a “new” biosocial approach?

*Uberto Gatti • Gabriele Rocca*

**Parole chiave:** criminologia biosociale • aggressività • violenza • tecniche di neuroimmagini • genetica comportamentale • epigenetica

#### **Riassunto**

Negli ultimi anni si è assistito ad un rinnovato interesse per lo studio dei rapporti tra biologia e crimine, con particolare riferimento all'aggressività ed alla violenza. Tale “ritorno” alle interpretazioni biologiche della condotta antisociale è stato facilitato dalle sempre più numerose ricerche che cercano di identificare le basi genetiche, biochimiche e morfologiche del comportamento umano, sia normale sia patologico.

Dopo un breve richiamo alle principali tappe evolutive delle teorie biologiche in criminologia, sono esaminati i recenti risultati scientifici concernenti i meccanismi sottesi allo sviluppo del comportamento violento, in modo da fornire una revisione comprensiva delle attuali conoscenze in materia. Infine, è approfondito un tema emergente in biologia comportamentale, quello dell'epigenetica, una sorta di “genetica sociale” che studia le modifiche indotte dall'ambiente sull'espressione dei geni, piuttosto che sui geni stessi.

**Keywords:** biosocial criminology • aggressiveness • violence • neuroimaging • behavioral genetics • epigenetics

#### **Abstract**

In recent years there has been a renewed interest in studying the relationship between biology and crime, with particular reference to aggression and violence. This “return” to the biological interpretations of antisocial conduct took rise from the growing body of research seeking to identify the genetic basis, biochemical and morphological characteristics of human behavior, both normal and pathological.

After a brief reminder of the main evolutionary stages of biological theories in criminology, we have examined the recent interpretations of the mechanisms underlying the development of violent behavior, so as to provide a comprehensive review of current scientific knowledge. Finally, we have analyzed an emerging topic in behavioral biology, epigenetics, a sort of “social genetics” which studies the changes induced by the environment on gene expression, rather than the gene structure.

---

Per corrispondenza: Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Sezione di Criminologia e Psichiatria Forense, Via De Toni, 12, 16132, Genova - Tel. 0103537892/3 • e-mail: [ugatti@unige.it](mailto:ugatti@unige.it) - [gabriele.rocca@unige.it](mailto:gabriele.rocca@unige.it)

UBERTO GATTI, Docente di Criminologia, Università degli Studi di Genova  
GABRIELE ROCCA, Ricercatore, Università degli Studi di Genova

# Il comportamento violento tra biologia ed ambiente: la criminologia verso un “nuovo” approccio biosociale?

## 1. La Criminologia tra scienze umane e scienze sociali

La criminologia, come tutte le scienze, è soggetta a mode ed a cambiamenti di paradigma e l'approccio biologico alla spiegazione del crimine rappresenta un buon esempio di come, nel giro di pochi anni, concezioni osteggiate e condannate abbiano assunto una posizione importante.

Illuminante a questo proposito può essere il cosiddetto “Buikhuisen affair”, descritto da Dina Siegel (2011), in occasione di un convegno commemorativo di Cesare Lombroso. Riferisce la Siegel che il criminologo olandese Wouter Buikhuisen, chiamato a ricoprire la cattedra di criminologia nell'Università di Leiden nel 1978, aveva introdotto un programma di ricerca biosociale, basato su di una sua teoria eziologica che affermava l'esistenza degli “*early starting chronic offenders*”. Il suo approccio incontrò una enorme resistenza ed i colleghi rifiutarono di collaborare; egli fu definito fascista, paragonato a Mengele, minacciato all'università ed a casa, e si giunse persino a far esplodere una bomba carta durante la cerimonia inaugurale del suo corso. Buikhuisen fu costretto ad un precoce pensionamento ed andò ad abitare in Spagna, ove vive tuttora. Possiamo ora ritenere che lo studioso olandese propose il suo approccio biosociale al momento sbagliato, quando tale approccio era considerato non-scientifico e politicamente inaccettabile. Attualmente l'approccio biosociale gode in Olanda di particolare favore, è ampiamente trattato nelle riviste di criminologia, e Buikhuisen è spesso invitato come ospite d'onore nei congressi scientifici (Siegel, 2011).

In effetti, in tempi recenti si è assistito ad un rinnovato interesse per la ricerca dei rapporti tra fattori biologici e crimine, con particolare riferimento all'aggressività ed al comportamento violento.

Tale “ritorno” alle interpretazioni biologiche della condotta criminale è stata facilitata dalle sempre più numerose ricerche che in ambito psicologico e psichiatrico cercano di identificare le basi genetiche, biochimiche e morfologiche del comportamento umano, sia normale sia patologico.

Già Freud aveva intuito tale prospettiva evolutiva, quando nell'opera “Introduzione al narcisismo” (1914) aveva profetizzato che “*dobbiamo riconoscere che tutte le nostre provvisorie idee in psicologia saranno un giorno probabilmente basate su di una sottostruttura organica*”, ribadendo poi il concetto in modo più specifico nell'opera “Al di là del principio di piacere” (1920) dove scrive “*Le carenze nella nostra descrizione probabilmente svanirebbero se fossimo già in grado di sostituire i termini psicologici con quelli fisiologici o chimici ... Possiamo aspettarci che [la fisiologia e la chimica] ci daranno le informazioni più sorprendenti e non possiamo indovinare quali risposte avremo nei prossimi anni alle decine di domande che abbiamo proposto. Tali risposte potranno anche spazzare via tutta la nostra struttura artificiale di ipotesi*”.

Le scoperte scientifiche sulle basi chimiche e biologiche del comportamento umano che si sono verificate negli ultimi vent'anni, per molti aspetti stanno realmente avverando la profezia di Freud, nonostante rimangano ancora molteplici “zone d'ombra”, che, come spesso avviene in campo scientifico, si allargano proporzionalmente al progredire delle conoscenze.

In realtà, si può certamente affermare che siamo all'alba di una nuova era per le scienze umanistiche, quella delle neuroscienze, in cui l'obiettivo principale è la comprensione dei meccanismi alla base del percorso “geni-cervello-comportamento”, con inevitabili ripercussioni sia sul piano della salute, sia su quello sociale.

Proprio in tale prospettiva, negli ultimi anni si è assistito ad un rinnovato interesse nello studio dei rapporti tra biologia e crimine, nel tentativo di identificare i correlati molecolari dell'aggressività e del comportamento violento, in una sorta di percorso che partendo dalla genetica, attraverso lo studio morfo-funzionale del sistema nervoso, arriva alla comprensione ed alla spiegazione della violenza umana e dei suoi meccanismi (Hodgins, Vidig & Plodowski, 2009).

Questo recente approccio, come evidenzia Rafter (2008), ha stimolato lo sviluppo di nuove teorie bio-criminologiche, nella moderna consapevolezza, però, che il comportamento criminale non può più essere interpretato in una prospettiva “deterministica” in cui il ruolo centrale viene svolto soltanto da fattori costituzionali, ma, piuttosto, sulla base dell'evidenza che biologia ed ambiente interagiscono continuamente nella caratterizzazione dell'essere umano, dalla creazione dell'embrione e durante tutta l'esistenza.

Alla luce di tali sviluppi, si sta facendo sempre più strada un approccio interdisciplinare allo studio del crimine in cui è l'interazione tra biologia ed ambiente la chiave di volta.

Tale orientamento, che trova la propria espressione nella c.d. criminologia biosociale, cerca di comprendere e spiegare il comportamento criminale analizzando i diversi fattori in gioco – genetici, neuropsicologici, ambientali, evolutivi – e, soprattutto, studiando gli effetti della loro interazione, in modo da formare una prospettiva interpretativa unitaria e coerente nello studio del crimine (Walsh & Beaver, 2009).

Presupposti di base sui quali si muove questa disciplina sono i riscontri che la predisposizione biologica al comportamento antisociale ha un effetto maggiore nei soggetti che vivono in ambienti criminogenici e che le cause sociali del crimine colpiscono in modo più significativo gli individui biologicamente più vulnerabili.

Il presente lavoro si propone, dunque, di ripercorrere le principali tappe evolutive delle teorie biologiche in criminologia, sino ad arrivare ad analizzare i recenti approdi esegetici dei meccanismi sottesi allo sviluppo del comportamento violento ed antisociale, in modo da fornire

una revisione comprensiva delle attuali conoscenze scientifiche in materia.

Infine, verrà approfondito un tema emergente in biologia comportamentale, quello dell'epigenetica, una sorta di "genetica sociale" che studia le modifiche indotte dall'ambiente sull'espressione dei geni, piuttosto che sui geni stessi.

Prima di approfondire tali temi, è importante sottolineare che i termini che saranno riportati, vale a dire "aggressività" e "violenza", non devono essere considerati come sinonimi, dal momento che la prima non prevede necessariamente la commissione di atti o comportamenti violenti (Ferguson & Rueda, 2009). Nella presente revisione faremo riferimento ad entrambi i termini, a seconda della loro utilizzazione da parte degli autori delle ricerche citate.

## 2. Biologia e crimine: scene da un difficile matrimonio

La criminologia clinica, fin dal suo sorgere, si è posta l'obiettivo di individuare gli elementi specifici della personalità del criminale, sulla base del presupposto che i "delinquenti" differiscano in modo significativo dai "non delinquenti" (Bandini et al., 2002).

Lombroso (1876), come noto, ritenne di aver trovato una spiegazione decisiva delle cause della delinquenza allorché, nel corso dell'autopsia del brigante Vilella, scoprì alla base del cranio una fossetta occipitale mediana, tipica degli stadi embrionali e degli animali inferiori. Da questa iniziale scoperta, attraverso i suoi studi, Lombroso costruì una teoria globale del crimine, di tipo bioantropologico, secondo la quale i delinquenti sarebbero caratterizzati da particolari anomalie somatiche o costituzionali.

Dopo Lombroso, nonostante l'interesse degli studiosi si stesse orientando sempre più verso l'analisi dei fattori sociali in campo criminologico, molti altri autori hanno affermato l'importanza dei fattori bio-antropologici nello studio del comportamento criminale (Hooton, 1939; Pende, 1947; Sheldon, 1949; Di Tullio, 1963).

Il primo aspetto che si è cercato di analizzare è stato il ruolo dell'ereditarietà.

La possibile influenza dei fattori ereditari sul comportamento antisociale è stata analizzata attraverso gli studi sui gemelli e quelli sui bambini adottati.

I primi prevedono, in genere, il confronto tra gemelli monozigoti (con patrimonio genetico identico) e gemelli eterozigoti (con patrimonio genetico differente): l'esistenza di fattori ereditari è dimostrata se la concordanza nel comportamento deviante all'interno della coppia di gemelli monozigoti è superiore a quella che si riscontra all'interno della coppia di gemelli eterozigoti, controllando per l'ambiente di crescita.

Gli studi sull'adozione impiegano due tecniche differenti: la prima implica il confronto tra l'eventuale criminalità dei figli adottivi i cui genitori naturali sono delinquenti e quella dei figli adottivi i cui genitori naturali non lo sono, mentre la seconda tecnica di ricerca prevede un confronto incrociato tra la criminalità dei figli adottati e quella dei loro genitori naturali ed adottivi.

Negli ultimi cinquant'anni, sono stati effettuati numerosissimi studi sulla famiglia ed i diversi Autori sono giunti

alla conclusione comune che i fattori ereditari giocano un ruolo significativo nello sviluppo del crimine, ed in particolare di quello violento: circa la metà della varianza nel comportamento criminale tra le persone sarebbe sotto l'influenza della genetica (Moffitt, 2006; Viding, 2008).

Con il progredire della biologia molecolare, è stato poi possibile analizzare direttamente il materiale genetico.

Le prime tecniche di indagine furono basate sulla ricerca di anomalie cromosomiche in soggetti "antisociali". In particolare, ha suscitato grande clamore la convinzione che il comportamento violento fosse legato alla presenza di un cromosoma Y soprannumerario (Jacobs et al., 1965), avanzata sulla base di ricerche limitate a piccoli campioni di detenuti o internati in ospedali psichiatrici giudiziari. Con l'affinarsi dei metodi di ricerca, ed in particolare con l'ampliamento della dimensione dei campioni studiati e con il controllo di eventuali relazioni spurie, questa ipotesi è stata del tutto smentita (Witkin et al., 1976; Schiavi et al., 1984). Una recente ricerca condotta in Danimarca su tutti gli uomini con una diagnosi di trisomia del cromosoma sessuale ha riscontrato un numero significativamente maggiore di condanne tra i soggetti con XXY (Sindrome di Klinefelter) e XYY rispetto ai controlli; tuttavia quando tale dato veniva controllato per i fattori socioeconomici, il rischio diventa analogo per entrambe le coorti (Stochholm et al., 2012).

Una diversa indicazione circa l'importanza del fattore biologico sotteso ai comportamenti violenti deriva dagli studi longitudinali sullo sviluppo in età evolutiva.

Nel corso dell'ultimo mezzo secolo, due modelli teorici hanno fortemente influenzato la ricerca sull'aggressività umana: l'apprendimento sociale ("social learning") e l'insorgenza di malattia ("disease onset"). Secondo queste teorie, i bambini imparerebbero il comportamento aggressivo dall'ambiente in cui crescono e lo sviluppo del comportamento distruttivo (la "malattia") sarebbe innescato dall'eccessiva esposizione a modelli ambientali aggressivi, quali la violenza familiare e quella mediatica (Tremblay & Szyf, 2010).

Recenti studi longitudinali sulle traiettorie di sviluppo dell'aggressività dalla prima infanzia all'età adulta hanno, invece, dimostrato che il processo è inverso: l'aggressività si esprimerebbe al suo massimo in età molto precoci, attorno ai 2-3 anni di vita, e, durante la crescita, i bambini "imparerebbero" a controllare l'aggressività dalle interazioni con il loro ambiente (Tremblay, 2010).

In altre parole, il comportamento aggressivo non viene appreso, ma un bambino diventerà un adolescente ed un adulto violento se non apprenderà in modo adeguato a controllare il proprio comportamento. La ricerca sui comportamenti violenti si è così spostata dallo studio dell'apprendimento di modelli aggressivi di comportamento, allo studio dei fattori che rendono difficile, soprattutto a partire dalla prima infanzia, l'apprendimento dell'auto-controllo (ad es. la giovane età della madre, la monoparentalità, la povertà, la scadente scolarizzazione dei genitori, uno scarso sostegno dalla rete familiare, problemi di alimentazione durante e dopo la gravidanza, uso e abuso di sostanze, problemi di adattamento, etc.) (Tremblay, 2010).

In realtà, gli stessi studi hanno dimostrato come i meccanismi coinvolti siano fortemente intergenerazionali, e cioè che l'apprendimento dei comportamenti socialmente accettabili non dipenda esclusivamente dai fattori ambientali,

ma sia il frutto di una interazione tra l'ambiente e la predisposizione genetica (Coté et al., 2007).

Le ricerche sulle basi biologiche della criminalità hanno, poi, trovato un rinnovato impulso con lo sviluppo di tecniche di *neuroimaging* sempre più sofisticate e, soprattutto, con il crescente successo della psichiatria biologica e della genetica comportamentale. Questi studi si sono incentrati, in particolare, sui meccanismi neuronali sottesi all'aggressività ed allo sviluppo del comportamento violento ed hanno fatto ricorso a metodologie d'indagine innovative, già applicate allo studio clinico di diversi disturbi psichici (Raine, 2008).

L'idea che i meccanismi alla base dell'aggressività e della violenza, così come per altri problemi psichici e comportamentali, possano trovare una corrispondenza organica a livello cerebrale non è certamente nuova. Storicamente, uno dei primi casi studiati fu quello, ormai famoso, di Phineas Gage, in cui una lesione traumatica del cervello ne modificò radicalmente la personalità, trasformandolo in una persona asociale, impulsiva, aggressiva, incapace di valutare i rischi delle sue azioni (Harlow, 1848; 1868). Il caso Gage divenne l'archetipo a sostegno della teorizzata correlazione tra lesione cerebrale e successiva modifica del comportamento sociale.

Utilizzando recenti tecniche di *neuroimaging* per esaminare il cranio ancora preservato di Gage, gli investigatori hanno scoperto che la lesione cerebrale era localizzata nella regione ventromediale della corteccia prefrontale (PFC) (Damasio et al., 1994), ed hanno così ipotizzato l'esistenza di un legame tra le disfunzioni della corteccia frontale e comportamento antisociale.

Per meglio comprendere tale rapporto, gli studi di *neuroimaging* si sono sviluppati su due binari: uno strutturale, finalizzato a studiare la morfologia cerebrale mediante strumenti quali la TC e la RM, e uno funzionale, teso ad indagare le basi neurobiologiche dei circuiti neuronali attraverso l'utilizzo di indagini quali la PET, la SPECT e la fRM.

L'opportunità di esaminare *in vivo* la morfologia neuronale ha permesso di riconoscere il ruolo di una varietà di regioni cerebrali nello sviluppo dell'aggressività e del comportamento violento, quali il lobo frontale (Anderson et al., 1999), l'ipotalamo (Anderson & Bushman, 2002) e le aree paralimbiche del lobo temporale (van Elst et al., 2000) ed altre ancora (per revisione: Pietrini & Bambini, 2009). Gli studi funzionali hanno, poi, permesso di identificare alcuni circuiti neuronali che giocherebbero ruoli critici nella regolamentazione e nel controllo dell'aggressività (Davidson, Putnam & Larson, 2000; Ferris et al., 2008).

Alla luce di tali riscontri, sono stati condotti altri studi per esaminare se le persone aggressive e/o violente siano caratterizzate da alterazioni strutturali o funzionali del cervello che possano spiegare il loro comportamento.

Uno studio su 279 veterani della Guerra del Vietnam con danni cerebrali ha rivelato che coloro che avevano subito lesioni alla corteccia orbito-frontale (OFC) e alla regione mediale della PFC erano più irritabili, ostili e aggressivi rispetto ai controlli (Grafman et al., 1996). Attraverso altre metodologie di studio, i ricercatori hanno confermato l'esistenza di un forte legame tra corteccia frontale, aggressività e violenza (Bufkin & Luttrell, 2005).

Studi più recenti hanno esaminato le differenze nella struttura di alcune aree cerebrali in gruppi di individui noti per essere altamente aggressivi rispetto a controlli meno aggressivi. I risultati hanno dimostrato la presenza di differenze

strutturali nella corteccia prefrontale del cervello degli individui molto aggressivi rispetto ai controlli (Raine, 2008; Yang, Glenn & Raine, 2008).

Le diversità non sono, tuttavia, limitate alle alterazioni di struttura. Altri studi, infatti, hanno documentato come la compromissione funzionale di diverse regioni cerebrali coinvolte nella regolazione delle emozioni e nel controllo del comportamento sia fortemente correlata all'aggressività ed alla violenza. In particolare, le sedi individuate sono la PFC ventrale, la PFC dorsolaterale, la PFC mediale, la corteccia cingolata anteriore (ACC), la corteccia cingolata posteriore (PCC), l'ippocampo e, più recentemente, l'amigdala (Raine, 2008; Raine & Yang, 2008; DeLisi et al., 2009).

In sintesi, le conclusioni dei diversi studi offrono l'interpretazione secondo cui i soggetti aggressivi, ed in genere quelli proclivi alla violenza, sarebbero portatori di alterazioni strutturali e/o funzionali nelle regioni del cervello specificamente coinvolte nella regolamentazione delle emozioni e nel controllo del comportamento (Siever, 2008).

A questo punto, però, sorge una questione cruciale: le alterazioni identificate nelle varie ricerche sono causate da fattori esterni o sono innati? In altri termini, è determinante solo l'impatto dell'ambiente o anche la genetica ha un ruolo?

L'ipotesi che anche i geni abbiano una parte significativa nei meccanismi sottesi allo sviluppo dell'aggressività umana trova larghi consensi per almeno due motivi. In primo luogo, perché le alterazioni della corteccia prefrontale trovate nei soggetti aggressivi non erano giustificate dalla presenza di fattori di rischio ambientali per il comportamento antisociale o dall'uso di sostanze psicotrope (Raine et al., 2000). In secondo luogo, perché la ricerca ha dimostrato che proprio la genetica permette di spiegare circa il 90% della variazione del volume della sostanza grigia della corteccia prefrontale, che come è stato evidenziato, rappresenta la sede cruciale per il controllo del comportamento (Thompson et al., 2001).

Alla luce di tali risultati sul possibile ruolo della genetica nello sviluppo dell'aggressività e della violenza e sulla base delle nuove prospettive aperte dalle indagini molecolari, numerose ricerche hanno provato ad identificare gli specifici geni che contribuiscono ad orientare il comportamento, ed in particolare quello violento.

Il punto di partenza per tali indagini è stato quello di riuscire ad identificare i possibili percorsi biochimici correlati all'aggressività ed alla violenza, tra i quali quelli con maggiori riscontri scientifici sono rappresentati dagli ormoni sessuali, dallo stress e dall'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene), dagli squilibri metabolici (ipoglicemia) e, soprattutto, dai neurotrasmettitori (serotonina e dopamina) (Craig & Halton, 2009).

L'ipotesi che le differenze di genere abbiano un ruolo centrale nel determinismo dell'aggressività trova immediato riscontro nel fatto che gli uomini sono molto più aggressivi rispetto alle donne, con un rischio di violenza nella popolazione generale dieci volte più alto per i maschi rispetto alle femmine (Tardiff & Sweillam, 1980). Alla luce di questo dato i ricercatori hanno provato a verificare il ruolo degli ormoni sessuali, ed in particolare del testosterone, nel determinismo del comportamento violento (Archer, 1991). In numerosi studi sugli animali, è stata infatti, osservata una forte connessione tra i livelli di testosterone e aggressività (Monaghan & Glickman, 1992).

L'interpretazione di tale legame nell'uomo, tuttavia, è molto più intricata, non solo per problemi metodologici, ma anche a causa delle fluttuazioni dei livelli ormonali in risposta all'età, alle condizioni ambientali ed ai ritmi circadiani (Soma e coll., 2008). La letteratura accumulata negli anni su questo argomento risulta quantomeno ambigua, al punto da non chiarire ancora il dubbio se il testosterone sia precursore, correlato o conseguenza dell'aggressività (McAndrew, 2009).

Più recentemente, l'attenzione dei ricercatori si è spostata sui geni coinvolti nei meccanismi d'azione degli ormoni sessuali, ed in particolare sui geni che codificano i recettori per gli androgeni e gli estrogeni, con risultati fin ad adesso molto difformi (Prichard et al., 2007; Rajender et al., 2008).

Il fatto che l'incapacità di controllare il proprio equilibrio emotivo possa essere una causa di aggressività, ha indotto alcuni studiosi a valutare il ruolo della risposta allo stress e dei geni coinvolti in tale reazione nello sviluppo dell'aggressività (Craig, 2007). Il ruolo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), monitorato attraverso i livelli di cortisolo, è così diventato un punto focale nella ricerca (Shirtcliff et al., 2005).

Gli studi sulla potenziale associazione tra i livelli di cortisolo e l'aggressività hanno trovato risultati disomogenei (Popma et al., 2007), mentre è emerso che la propensione all'aggressività sia maggiormente correlata all'interazione tra i diversi ormoni corticosteroidi (testosterone e cortisolo) (Terburg et al., 2009).

Sulla base di tali dati sperimentali, van Honk et al. (2010) hanno recentemente proposto una nuova ipotesi suggerendo che la predisposizione all'aggressione nascerebbe dallo squilibrio tra cortisolo e testosterone, che determinerebbe una *down-regulation* a livello cortico-sottocorticale a sua volta responsabile di una diminuzione di funzione della corteccia cerebrale frontale.

È universalmente ammesso che livelli anormalmente bassi di zucchero nel sangue (ipoglicemia) possano innescare una serie di cambiamenti fisiologici e di comportamenti tra cui l'aggressività. In realtà, sembra che la moderata diminuzione dei livelli di glucosio ematico causi irritabilità e che sia questa ridotta soglia di tolleranza alle provocazioni che provocherebbe una certa "facilità" alla reazione aggressiva (Benton, 1988). Altre ricerche hanno tentato di collegare il sistema serotoninergico, i livelli di insulina ed il metabolismo del glucosio rispetto all'aggressività e al controllo degli impulsi, senza, tuttavia, evidenziare risultati significativi (Virkkunen et al., 2007).

In verità, fino ad ora, la maggior parte degli studi si è concentrata sul ruolo chiave dei neurotrasmettitori e del loro metabolismo.

Uno dei primi esempi è costituito dal riscontro di una associazione tra il polimorfismo che determina la bassa espressività del gene strutturale della monoaminoossidasi-A (MAO-A), un enzima coinvolto nel metabolismo delle amine biogene, ed un disturbo della regolazione dell'aggressività (Raine, 1989; Brunner et al., 1993). In particolare, alcuni esperimenti sui topi hanno dimostrato che se il gene della MAO-A viene "tolto" (neutralizzato), gli animali diventano molto aggressivi; mentre se il gene viene "restituito" i modelli di comportamento tornano ad essere normali (Cases et al., 1995). Questi risultati hanno suggerito

un ruolo chiave di questo enzima nella regolazione del comportamento aggressivo nei mammiferi, il cui gene si è guadagnato il soprannome di "gene guerriero".

Numerose ricerche hanno analizzato il ruolo dei polimorfismi nei geni che codificano per la MAO-A (ed anche per la MAO-B) rispetto allo sviluppo dell'aggressività, giungendo alla conclusione che l'allele a bassa espressività ha un ruolo significativo solo se in presenza di condizioni ambientali nocive (Kim-Cohen et al., 2006).

Anche un altro enzima coinvolto nel metabolismo delle amine, la catecol-O-metiltransferasi (COMT), è stato specifico oggetto di studio. Le ricerche, in particolare, hanno riscontrato un'associazione tra la variante a bassa funzionalità della COMT ed il comportamento aggressivo (Rujesco et al., 2003).

Oltre alle MAO ed alle COMT, gli altri geni che sono stati collegati al comportamento aggressivo sono quelli coinvolti nei sistemi serotoninergico, dopaminergico e noradrenergico (Niv & Baker, 2010).

Il sistema della serotonina è quello su cui si sono concentrati la maggior parte degli studi, dal momento che è stata evidenziata una forte correlazione tra i livelli ridotti di 5-HIAA, un metabolita terminale della serotonina, nel liquido cerebrospinale (CSF) e lo sviluppo di comportamento aggressivo e violento (Coccaro et al., 1997).

La serotonina (5-HT) è un neurotrasmettitore che agisce principalmente come freno inibitorio naturale, in quanto regola i comportamenti istintuali e riduce l'impulsività. Su questa base, alcuni studi hanno evidenziato una associazione statisticamente significativa tra bassi livelli di serotonina e violenza (Moore, Scarpa & Raine, 2002). Tali risultati sono stati recentemente messi in discussione da altre ricerche, che hanno sottolineato come non vi sia univocità nel rapporto tra bassi livelli di 5-HT e aggressività, in quanto entrano in gioco diversi fattori confondenti sia biologici, sia esperienziali sia ambientali (Booij et al., 2010). Gli effetti biologici della serotonina, infatti, sono mediati da recettori localizzati sia a livello post-sinaptico sia sui neuroni presinaptici (autorecettori), con la possibilità quindi di percorsi alternativi nella regolazione del comportamento aggressivo (*up-regulation*, *down-regulation*, etc.) (Caramaschi, de Boer & Koolhaas, 2007).

In questo contesto, i ricercatori hanno focalizzato l'attenzione sui geni coinvolti nel funzionamento della serotonina, ed in particolare è stato studiato un polimorfismo del gene per il trasportatore della serotonina (5HTTLPR), la cui variante a bassa espressività determina una bassa trascrizione del trasportatore stesso (Hu e coll., 2006). Il risultato finale è che i portatori degli alleli a bassa espressività avrebbero livelli minori di serotonina nel cervello, fatto questo che ha portato a ritenere tali varianti geniche dei fattori di rischio per l'aggressività (Beitchman et al., 2006; Haberstick, Smolen & Hewitt, 2006).

Anche i geni che codificano per i recettori della serotonina (5-HTR da 1 a 7) sono considerati importanti candidati nell'associazione con l'aggressività, in quanto entrambi hanno un effetto inibitorio sulla neurotrasmissione serotoninergica (Bell & Hobson, 1994). Diversi polimorfismi di tali geni sono stati associati all'aggressività ed alla violenza con risultati, tuttavia, sostanzialmente disomogenei (Takahashi et al., 2011).

Altri geni coinvolti nel sistema serotoninergico che

sono stati studiati sono quelli che codificano per gli enzimi triptofano idrossilasi (TPH 1 e 2), che hanno un ruolo cruciale nella sintesi della serotonina. In particolare, diversi polimorfismi dei due geni sono stati oggetto di analisi circa una possibile associazione con l'aggressività, ma anche qui i risultati non sono univoci (Rujescu et al., 2002; Perez-Rodriguez et al., 2010).

Il sistema dopaminergico è stato oggetto di una considerevole attenzione da parte della ricerca, in quanto interviene nei meccanismi del "piacere/ricompensa" del corpo umano. La dopamina, infatti, agisce come "rinforzo" naturale in quanto il suo rilascio genera sensazioni di euforia e benessere. Partendo da queste basi, è stata ipotizzata un'associazione tra alti livelli di dopamina ed aggressività (Engelborghs et al., 2008).

Gli studi sull'associazione tra i livelli di dopamina ed il comportamento violento sono stati il trampolino di lancio da cui i ricercatori hanno ipotizzato un possibile ruolo dei geni dopaminergici nello sviluppo dell'aggressività. In particolare, i geni più studiati sono quelli per i trasportatori (DAT) e quelli per i recettori (DRD) della dopamina (Chen et al., 2005). A tal proposito, recenti studi hanno riscontrato un'associazione tra alcuni polimorfismi dei geni che codificano per DAT1, DRD2, DRD3 e DRD4 e la violenza nei giovani (Guo, Roettger & Shih, 2007; Zai et al., in press).

La conclusione che emerge sia dagli studi di *linkage* sia dalla genetica molecolare è che ci sono (forse) pochi *loci* con un effetto significativo sull'aggressività, per cui è sempre più evidente la necessità di valutare l'impatto dei geni non in modo isolato e deterministico, ma all'interno di circuiti multifattoriali nei quali i fattori genetici e quelli ambientali interagiscono reciprocamente.

Una forte evidenza di ciò deriva dalle osservazioni sulle interazioni tra le varianti funzionali della MAO-A e l'esposizione a fattori ambientali stressanti. Uno degli studi più importanti in tale contesto è quello di Caspi et al. (2002), che hanno analizzato la relazione tra polimorfismi funzionali della MAO-A (la variante ad alta e quella a bassa funzione), maltrattamento in età infantile e sviluppo di comportamento aggressivo e/o violento in 442 giovani maschi, rilevando come i ragazzi che avevano subito maltrattamenti infantili ed erano portatori degli alleli a bassa funzionalità della MAO-A avessero maggiori probabilità di sviluppare comportamenti aggressivi e violenti rispetto ai ragazzi vittime di maltrattamenti che avevano un genotipo codificante per alti livelli di funzionamento della MAO-A.

Tale scoperta fu una pietra miliare nello studio delle cause dell'aggressività e della violenza, in quanto dimostrò il ruolo preminente dell'interazione tra geni ed ambiente (G x E) nello sviluppo del comportamento umano.

La fondamentale ricerca di Caspi et al. è stata oggetto di alcune repliche (Foley et al., 2004; Nilsson et al., 2006; Kim-Cohen et al., 2006) che hanno spesso confermato la "nuova" ipotesi interpretativa: gli effetti dei geni nel determinismo di un determinato fenotipo dipendono dall'interazione con i fattori ambientali e viceversa (Moffitt, 2005). Altre ricerche, tuttavia, non hanno confermato l'effetto di questa variante genetica sul comportamento violento: Huizinga et al. (2006), ad esempio, in un'importante ricerca longitudinale, hanno trovato un effetto del maltrattamento infantile sulla violenza da adolescenti, e nessun effetto della MAO-A e dell'interazione MAO-A x maltrattamento.

Ulteriori studi, inoltre, hanno criticato un approccio basato solo sull'interazione statistica tra una variante genica ed un fattore ambientale, in quanto in tal modo sarebbero ignorate le diverse potenziali interazioni tra le varianti multiple del gene e le differenti condizioni ambientali, perdendosi così la possibilità di ottenere una moltitudine di endofenotipi e fenotipi comportamentali (Prichard et al., 2008). In altre parole, la consapevolezza che fattori ambientali e geni interagiscono nel produrre un determinato fenotipo psico-comportamentale è stato un importante passo avanti verso la comprensione di problemi quali l'aggressività e la violenza, ma da ciò è emersa una nuova sfida, quella di riuscire a capire "come" geni ed ambiente interagiscono, quali siano, cioè, i meccanismi attraverso i quali le condizioni ambientali influiscono sull'espressione genica.

### 3. Dall'interazione statistica G x E all'epigenetica: verso una genetica "sociale"?

Nel paragrafo precedente sono state ricordate in modo molto sintetico alcune delle principali tappe evolutive delle teorie biologiche in criminologia, che, sulla falsariga delle scoperte che si sono succedute in biologia comportamentale, sono partite da prospettive di tipo deterministico (dicotomia: geni o ambiente) ed attraverso soluzioni di compromesso (associazione: geni e ambiente), sono arrivate a descrivere un rapporto interattivo tra i fattori in gioco (interazione: geni x ambiente).

Ma quali sono i meccanismi che stanno dietro al concetto 'geni x ambiente'?

In modo semplicistico tale nozione fa riferimento al fatto che una determinata esposizione ambientale può modulare, sia in positivo sia in negativo, l'espressione di una variante genica nel determinismo del fenotipo.

Fino ad oggi tale interazione è rimasta, però, un concetto statistico, in quanto è stata raramente analizzata da un punto di vista meccanicistico. L'interpretazione del concetto G x E, in altre parole, si fermava alla consapevolezza che un determinato assetto genetico può condurre ad uno specifico fenotipo in presenza di condizioni ambientali predisponenti, senza approfondire ulteriormente la domanda sul "come" l'ambiente influenzi l'espressione genica. In tale prospettiva, dunque, la condizione sociale rappresentava semplicemente un fattore che può facilitare o meno l'espressione di un "qualcosa" che è già scritto nella sequenza di DNA e che, quindi, rimane imm modificabile nella sua essenza.

Sulla scorta della crescente evidenza in ambito biologico che l'espressione genica può essere modulata indipendentemente dalla sequenza del DNA attraverso processi "epigenetici", l'attenzione degli studiosi si è spostata proprio su questi meccanismi e sul ruolo che possono avere nello sviluppo del comportamento. In realtà, quindi, l'espressione o meno del DNA sarebbe altrettanto, e forse più, importante della sequenza dello stesso DNA.

Nell'opera originale di Waddington (1942), che ha coniato il termine 'epigenetica' da 'epigenesi' e 'genetica', tale nozione fa riferimento alla "branca della biologia che studia le interazioni causali tra i geni ed i loro prodotti che portano alla manifestazione del fenotipo".

Questa definizione è stata modificata nel tempo, ed ora si riferisce alla regolazione ereditabile, ma modificabile, delle funzioni geniche determinata dall'ambiente attraverso meccanismi che non alterano le sequenze di DNA, ma che modificano la possibilità di espressione del DNA stesso, principalmente attraverso cambiamenti nella metilazione del DNA e nella struttura della cromatina (modificazione degli istoni) (Kim, Samaranyake & Pradhan, 2009). Meccanismi aggiuntivi identificati di recente coinvolgono le diverse forme di RNA ed alcune proteine di trasporto (Mattick et al., 2009).

La metilazione del DNA si verifica quando un gruppo metile (-CH<sub>3</sub>) viene aggiunto ad una base azotata ed in genere interessa il carbonio 5 dei residui di citosina presenti sul dinucleotide CpG (Issa, 2004). La regolazione dell'espressione genica attraverso la metilazione del DNA dimostra una correlazione inversa tra il grado di metilazione del DNA promotore ed il livello di espressione genica (Jaenisch & Bird, 2003). Tuttavia, recenti studi che hanno mappato la metilazione all'interno dell'intero genoma suggeriscono che la metilazione del DNA possa svolgere anche un ruolo positivo nell'espressione genica (Hellman & Chess, 2007). Inoltre, la metilazione del DNA è estremamente stabile e viene copiata da enzimi dedicati chiamati DNA metil-transferasi. L'estrema stabilità chimica della metilazione del DNA, il fatto che rappresenti una modifica chimica della molecola di DNA e che ci sia un processo enzimatico in grado di riprodurre tale "marchio", sono tutti elementi che depongono per una "memoria" epigenetica trasmissibile alla prole.

L'istone è la principale componente proteica della cromatina ed agisce come una spola attorno alla quale si avvolge il DNA. Il DNA, per essere trascritto, deve essere srotolato, per cui tali proteine regolano l'espressione genica modificando la struttura della cromatina. Gli istoni possono essere funzionalmente regolati mediante una modifica biochimica della coda amino-terminale, che induce il cambiamento strutturale della cromatina dallo stato non trascrittibile a quello trascrittibile, o nella direzione opposta, provocando così alterazioni dell'espressione genica. Generalmente, l'acetilazione degli istoni distingue la cromatina trascrizionalmente attiva, mentre la deacetilazione è generalmente associata al silenziamento (Kouzarides, 2007). Il processo di modificazione degli istoni, tuttavia, spesso coinvolge altri meccanismi aggiuntivi (metilazione, fosforilazione, etc.).

È importante evidenziare che i meccanismi epigenetici, a differenza delle variazioni di sequenza del DNA (polimorfismi), sono modificabili durante tutto il corso della vita in quanto sono potenzialmente reversibili (Fischer et al., 2007).

Per cogliere appieno il potenziale contributo dell'epigenetica alla comprensione dei meccanismi sottostanti l'interazione G x E, può essere utile definire in modo chiaro le differenze intercorrenti tra la teoria tradizionale dell'interazione statistica gene-ambiente e la teoria epigenetica.

Nel classico studio di interazione statistica tra geni ed ambiente di Caspi et al. (2002), i maschi cresciuti in un ambiente 'maltrattante' sono risultati essere più a rischio di comportamenti violenti sulla base del fatto che fossero portatori un allele breve piuttosto che lungo sulla regione del

promotore del gene della MAO-A. In questo studio, non viene evidenziato come l'ambiente maltrattante interagisca con il gene della MAO-A, l'interazione è statistica (cioè ottenuta da una tabella 2 x 2: maltrattati/non maltrattati e allele breve/allele lungo). Si "presume" che gli individui che hanno ereditato l'allele breve o quello lungo reagiscano in modo dissimile all'ambiente maltrattante in quanto il loro sistema neurale funzionerebbe diversamente a causa della diversa attività della MAO-A.

Gli studi epigenetici, invece, hanno un approccio diverso: provano ad analizzare sul piano meccanicistico gli effetti biochimici indotti dall'ambiente sulla regolazione dell'espressione genica in un dato momento dello sviluppo. Sarà così possibile delineare i percorsi che portano dagli stimoli ambientali alle modifiche del DNA, fino a poter comprendere il ruolo che i cambiamenti ambientali possono avere rispetto all'espressione genica.

Partendo da queste basi teoriche, come anticipato, molte ricerche hanno cercato di comprendere il ruolo dei meccanismi epigenetici nello sviluppo del comportamento umano, normale e patologico (Tsankova et al., 2007; Toyokawa et al., 2012).

A titolo di esempio può essere interessante descrivere lo sviluppo di una serie di ricerche realizzate nei laboratori della McGill University di Montréal. Alla fine degli anni '80 lo psichiatra Meaney, insieme ad alcuni collaboratori, (1988) aveva studiato l'effetto del comportamento materno sullo sviluppo dei topi, ed aveva scoperto che più un topolino era leccato ed accudito (LG, *licking and grooming*) dalla madre nei primi giorni di vita, più resisteva allo stress e viveva a lungo. I ricercatori avanzarono l'ipotesi che il buon accudimento delle madri aveva un effetto benefico sullo sviluppo del sistema che gestisce lo stress, l'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene). Alcuni anni dopo, Meaney discusse i suoi risultati con alcuni genetisti della sua Università, ed in particolare con Moshe Szyf, ed insieme formularono l'ipotesi che l'accudimento materno potesse avere un effetto epigenetico, attivando l'espressione di alcuni geni.

Nel 2004 una fondamentale ricerca di un giovane ricercatore, loro allievo, ha chiarito le specifiche modificazioni di tipo epigenetico indotte dall'accudimento materno (Weaver et al., 2004), fornendo così alcuni dati significativi sul ruolo di tali meccanismi nella modulazione del comportamento. In particolare, i ricercatori hanno evidenziato come l'intensità delle cure materne nel periodo postnatale (valutate come intensità del *licking and grooming*) possa aumentare o diminuire il *feedback* della resistenza allo stress nei figli in età adulta, a causa della modulazione epigenetica (mediante metilazione/demetilazione) del gene dei recettori per i glucocorticoidi (ormoni coinvolti nella risposta allo stress), con differenti espressioni dei recettori a livello dell'ippocampo. In altre parole, i figli che ricevono alti livelli di *licking and grooming* da parte della madre durante il primo periodo post-natale hanno una diminuita metilazione dei promotori dei geni per i recettori dei glucocorticoidi (GR), un'augmentata espressione ippocampale di GR ed una diminuita reattività allo stress. Al contrario, bassi livelli di LG sono risultati associati ad un aumento della metilazione dei promotori, ad una ridotta espressione ippocampale di GR ed ad una maggiore sensibilità allo stress.

Inoltre, è stato dimostrato come l'effetto delle cure ma-

terne durante le prime fasi dello sviluppo postnatale non sia limitato ad influenzare la risposta allo stress. Nei roditori, l'esposizione dei neonati di sesso femminile a bassi livelli di LG ha evidenziato anche una ridotta espressione dei recettori per gli estrogeni (ER tipo alfa) nella zona mediale dell'ipotalamo. Come conseguenza, si è riscontrato che le figlie femmine che avevano ricevuto bassi livelli di LG, a causa della bassa espressione di ER tipo alfa durante la propria gravidanza hanno fornito bassi livelli di cure materne alla propria prole (Champagne et al., 2003).

A questi primi studi su animali sono seguite indagini sui meccanismi epigenetici sottesi al comportamento umano, ed in particolare al comportamento aggressivo, e si è evidenziato come esistano differenze di programmazione epigenetica tra individui cronicamente aggressivi ed individui la cui aggressività era limitata al periodo infantile (Szyf et al., 2009). In particolare, sono risultati di specifico interesse da un lato il ruolo della metilazione/demetilazione del promotore del gene per la citochina IL-1, che suggerirebbe una associazione tra il sistema immunitario e l'aggressività (Tremblay, van Aken & Koops, 2009); dall'altro l'effetto della regolazione epigenetica sull'espressione genica della MAO-A, che potrebbe modificare l'attuale visione "deterministica" secondo cui la presenza della variante a bassa funzione predisporrebbe all'aggressività, in quanto l'impatto sul fenotipo potrebbe dipendere maggiormente dalla regolazione epigenetica dell'espressione del gene piuttosto che dalla mutazione del gene stesso (Pinsonneault, Papp & Sadee, 2006).

Il ruolo dei meccanismi epigenetici nella regolazione del comportamento umano è stato poi approfondito in altri studi che hanno analizzato gli effetti a lungo termine dell'abuso infantile sui pattern di metilazione del DNA di soggetti vittime di suicidio (McGowan et al., 2009). In particolare, l'analisi del tessuto ippocampale degli individui deceduti per suicidio ha evidenziato una differenza notevole tra i livelli di metilazione del promotore 1F dei GR: le vittime con un passato di abuso durante l'infanzia avevano livelli elevati di metilazione del promotore con conseguente ridotta espressione di GR e, quindi, una maggiore sensibilità allo stress; mentre le vittime di suicidio senza anamnesi positive per abuso infantile mostravano scarsa metilazione.

I possibili effetti delle esperienze dei primi anni di vita sulla regolazione della risposta allo stress negli esseri umani sono ulteriormente illustrati da una recente analisi dell'espressione genica delle cellule mononucleate del sangue periferico di soggetti adulti sani che hanno sperimentato basse *versus* alte condizioni socioeconomiche (SES), con l'evidenza che l'esposizione a basse SES durante l'infanzia è associata ad una *down-regulation* dei geni coinvolti nella risposta allo stress (Miller et al., 2009).

Ad oggi ci sono, quindi, sempre più numerosi riscontri del fatto che l'ambiente sociale ed il genoma interagiscono già in età precoce e che tali interazioni sono attuate mediante cambiamenti nella metilazione del DNA ed attraverso modifiche della cromatina.

È evidente, dunque, che l'epigenetica stia trasformando completamente l'interpretazione statistica dell'interazione 'geni x ambiente' ed in tale nuova prospettiva l'ambiente influenzerebbe lo sviluppo di un determinato fenotipo comportamentale programmando – durante la gravidanza

e la prima infanzia – e regolando – durante il resto della vita – l'espressione e la funzione dei geni mediante meccanismi biochimici reversibili, ma ereditabili (Tremblay, van Aken & Koops, 2009).

Con l'ulteriore evidenza che problemi complessi come il comportamento umano sono frutto di interazioni tra differenti fattori, in momenti diversi dello sviluppo. È essenziale, dunque, tenere in considerazione anche il "quando" dell'interazione, con peculiare riferimento a periodi critici quali la gravidanza e la prima infanzia (van der Vegt et al., 2009).

A fronte di queste affascinanti prospettive, bisogna ricordare, però, che i meccanismi di regolazione epigenetica sono ancora lungi dall'essere chiaramente compresi, pur fornendo una alternativa stimolante alle tradizionali ipotesi interpretative dell'interazione G x E.

L'epigenetica è in continua evoluzione ed è difficile seguire tutte le novità che emergono di giorno in giorno; un numero crescente di geni risulta collegato con l'aggressività, i meccanismi epigenetici possono agire in diversi periodi dello sviluppo, dal concepimento all'età adulta, alcuni di tali meccanismi possono costituire un fattore di rischio ed altri un fattore di protezione.

Gli studiosi che stanno approfondendo questi metodi di ricerca sottolineano il fatto che le implicazioni di questi studi non sono soltanto teoriche, in quanto le ricadute applicative potrebbero essere molto importanti. Vi è infatti chi ha sottolineato come, oltre al possibile ruolo nello spiegare i meccanismi sottesi alle interazioni geni-ambiente, le modifiche epigenetiche, a causa della elevata stabilità chimica, potrebbero anche rappresentare dei *target* diagnostici utilizzabili in futuro per identificare problemi complessi, come i disturbi psichici; ed inoltre, visto che la metilazione del DNA e le altre modifiche epigenetiche sono potenzialmente reversibili sia mediante interventi di tipo farmacologico, sia (forse) mediante interventi comportamentali, si è persino giunti ad ipotizzare che si possa sperare un giorno di disporre di terapie farmacologiche e/o comportamentali che possano invertire le alterazioni biochimiche e, quindi, modulare l'espressione genica (Szyf, 2012).

## Conclusioni

In occasione della premiazione per il prestigioso premio Sutherland della American Society of Criminology, Francis Cullen (2011) ha proposto una sorta di manifesto per la criminologia del futuro. Dopo aver criticato la criminologia di questi ultimi decenni, molto sterile in termini di risultati concreti, Cullen ha proposto una nuova criminologia finalizzata a migliorare la vita dei delinquenti ed a ridurre la criminalità. Tra gli otto punti proposti da Cullen, un criminologo ad orientamento sociologico, vi è anche quello di abbracciare una teoria biosociale del crimine, che permetta di comprendere i complessi rapporti tra ambiente sociale, cervello e comportamento; ciò è possibile, secondo Cullen, in quanto i rischi di una visione reazionaria e razzistica del crimine sono ormai superati, mentre l'approccio biosociale permette di meglio comprendere la realtà del crimine e di intervenire costruttivamente.

Bisogna infine considerare che l'ultima frontiera della

genetica, e cioè l'epigenetica, ha completamente rivoluzionato l'antico dibattito "nature-nurture". Noi cominciamo infatti a comprendere, come afferma la Rafter (2008), che le due realtà "lavorano insieme per ottenere l'espressione del gene e produrre l'individuo" e che, paradossalmente, la biocriminologia mette in luce come "il miglioramento dell'ambiente sociale sia la più efficace delle misure contro il crimine".

## Bibliografia

- Anderson, C.A., & Bushman, B.J. (2002). Human aggression. *Annual Review of Psychology*, 53, 27-51.
- Anderson, S.W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A.R. (1999). Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 2, 1032-1037.
- Archer, J. (1991). The influence of testosterone on human aggression. *British Journal of Psychology*, 82, 1-28.
- Bandini, T. et al. (2004). *Criminologia. Il contributo della ricerca alla conoscenza del crimine e della reazione sociale*. Milano: Giuffrè.
- Beitchman, J.H., Baldassarra, L., Mik, H., De Luca, V., King, N., Bender, D., et al. (2006). Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1103-1105.
- Bell, R., & Hobson, H. (1994). 5-HT<sub>1A</sub> receptor influences on rodent social and agonistic behavior: a review and empirical study. *Neuroscience Biobehavior Review*, 18, 325-338.
- Benton, D. (1988). Hypoglycemia and aggression: a review. *International Journal of Neuroscience*, 41, 163-168.
- Booij, L., Tremblay, R.E., Leyton, M., Seguin, J.R., Vitaro, F., et al. (2010). Brain Serotonin Synthesis in Adult Males Characterized by Physical Aggression during Childhood: A 21-Year Longitudinal Study. *PLoS One*, 5, 6, e11255.
- Brunner, H.G., Nelen, M., Breakefield, X.O., Ropers, H.H., & Van Oost, B.A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 262, 578-580.
- Bufkin, J.L., & Luttrell, V.R. (2005). Neuroimaging studies of aggressive and violent behavior. *Trauma, Violence, & Abuse*, 6, 176-191.
- Caramaschi, D., De Boer, S.F., & Koolhaas, J.M. (2007). Differential role of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor in aggressive and non-aggressive mice: an across-strain comparison. *Physiological Behavior*, 90, 590-601.
- Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., Muller, U., Aguet, M., Babinet, C., Shih, J.C., & De Maeyer, E. (1995). Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, 268, 1763-1766.
- Champagne, F.A., Francis, D.D., Mar, A., & Meaney, M.J. (2003). Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiological Behavior*, 79, 3, 359-371.
- Chen, T.J., et al. (2005). Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression? Hypothesizing the importance of "super normal controls" in psychiatric genetic research of complex behavioral disorders. *Medical Hypotheses*, 65, 703-707.
- Coccaro, E.F., Kavoussi, R.J., Trestman, R.L., Gabriel, S.M., Cooper, T.B., & Siever, L.J. (1997). Serotonin function in human subjects: intercorrelations among central 5-HT indices and aggressiveness. *Psychiatry Research*, 73, 1-14.
- Côté, S.M., Boivin, M., Nagin, D.S. et al. (2007). The role of maternal education and non-maternal care services in the prevention of children's physical aggression. *Archives of General Psychiatry*, 64, 11, 1305-1312.
- Craig, I.W. (2007). The importance of stress and genetic variation in human aggression. *Bioessays* 29, 227-236.
- Craig, I.W., & Halton, K.E. (2009). Genetics of human aggressive behaviour. *Human Genetics*, 126, 101-113.
- Cullen, F.T. (2011). Beyond Adolescence-Limited Criminology: Choosing Our Future-The American Society of Criminology 2010 Sutherland Address. *Criminology*, 49, 2, 287-330.
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A.M., & Damasio, A.R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from a skull of a famous patient. *Science*, 264, 1102-1105.
- Davidson, R. J., Putnam, K. M., & Larson, C. L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation - a possible prelude to violence. *Science*, 289, 591-594.
- De Lisi, M., Umphress, Z.R., & Vaughn, M.G. (2009). The criminology of the amygdala. *Criminal Justice and Behavior*, 36, 1241-52.
- Di Tullio, B. (1963). *Principi di criminologia clinica e psichiatria forense*. Roma: Istituto Italiano di Medicina Sociale.
- Engelborghs, S., et al. (2008). The dopaminergic neurotransmitter system is associated with aggression and agitation in fronto-temporal dementia. *Neurochemistry International*, 52, 6, 1052-1060.
- Ferguson, C.J., & Rueda, S.M. (2009). Examining the validity of the Modified Taylor Competitive Reaction Time Test of aggression. *Journal of Experimental Criminology*, 5, 2, 121-137.
- Ferris, C. F., Stolberg, T., Kulkarni, P., Murugavel, M., Blanchard, R., Blanchard, D.C., Febo, M., et al. (2008). Imaging the neural circuitry and chemical control of aggressive motivation. *BMC Neuroscience*, 9, 111.
- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M., & Tsai, L.H., (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*, 447, 178-182.
- Foley, D.L., et al. (2004). Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Archives of General Psychiatry*, 61, 738-744.
- Freud, S. (1914). *On Narcissism: An Introduction*. Standard Edition.
- Freud, S. (1920). *Beyond the pleasure principle*. Standard Edition.
- Grafman, J., Schwab, K., Warden, D., Pridgen, A., Brown, H. R., & Salazar, A. M. (1996). Frontal lobe injuries, violence, and aggression: A report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*, 46, 1231-1238.
- Guo, G., Roettger, M.E., & Shih, J.C. (2007). Contributions of the DAT1 and DRD2 genes to serious and violent delinquency among adolescents and young adults. *Human Genetics*, 121, 125-136.
- Haberstick, B.C., Smolen, A., & Hewitt, J.K. (2006). Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children. *Biological Psychiatry*, 59, 836-843.
- Harlow, J.M. (1848). Passage of an iron rod through the head. *Boston Medical and Surgical Journal*, 39, 389-393.
- Harlow, J.M. (1868). Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Publications of the Massachusetts Medical Society*, 2, 327-347.
- Hellman, A., & Chess, A. (2007). Gene body-specific methylation on the active X chromosome. *Science*, 315, 5815, 1141-1143.
- Hodgins, S., Viding, E., & Plodowski, A. (2008). The neurobiology of violence: implications for prevention and treatment. *Philosophical Transactions of The Royal Society B*, 363, 1503, 2483-2622.
- Hooton, E.A. (1939). *The American Criminal: An Anthropological Study*. Cambridge: Harvard University Press.
- Hu, X. Z., Lipsky, R. H., Zhu, G., Akhtar, L. A., Taubman, J., Greenberg, B. D., et al. (2006). Serotonin transporter promoter

- gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Human Genetics*, 78, 815-826.
- Huizinga, D., et al. (2006). Childhood Maltreatment, Subsequent Antisocial Behavior, and the Role of Monoamine Oxidase A Genotype. *Biological Psychiatry*, 60, 677-683.
- Issa, J.P. (2004). CpG island methylator phenotype in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 4, 12, 988-993.
- Jacobs, P., Brunton, M., Melville, M., et al. (1965). Aggressive behavior, mental sub-normality and the XYY male. *Nature*, 208, 1351-2.
- Jaenisch, R., & Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*, 33(Suppl.), 245-254.
- Kim, J.K., Samaranayake, M., & Pradhan, S. (2009). Epigenetic mechanisms in mammals. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, 4, 596-612.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A., Williams, B., Newcombe, R., Craig, I.W., et al. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 11, 903-913.
- Kim-Cohen, J., et al. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 11, 903-913.
- Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell*, 128, 4, 693-705.
- Mattick, J.S., Amaral, P.P., Dinger, M.E., Mercer, T.R., & Mehler, M.F. (2009). RNA regulation of epigenetic processes. *Bioessays*, 31, 1, 51-59.
- McAndrew, F.T. (2009). The interacting roles of testosterone and challenges to status in human male aggression. *Aggression and Violent Behavior*, 14, 330-335.
- McGowan, P.O., Sasaki, A., D'aleccio, A.C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M., et al. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12, 3, 342-348.
- Meaney, M.J., Aitken, D.H., Van Berkel, C., Bhatnagar, S., & Sapolsky, R.M. (1988). Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science*, 239, 766-768.
- Miller, G.E., Chen, E., Fok, A.K., Walker, H., Lim, A., Nicholls, E.F., et al. (2009). Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 34, 14716-14721.
- Moffitt, T.E. (2005). The new look of behavioral genetics in developmental psychopathology: gene-environment interplay in antisocial behaviors. *Psychological Bulletin*, 131, 533-554.
- Moffitt, T.E., Caspi, A., & Rutter, M. (2006). Measured gene-environment interactions in psychopathology: Concepts, research strategies, and implications for research, intervention, and public understanding of genetics. *Perspectives on Psychological Science*, 1, 5-27.
- Monaghan, E., & Glickman, S. (1992). *Hormones and aggressive behavior*. In Becker, J. Breedlove, S. & Crews D. (Eds.), *Behavioral endocrinology*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Moore, T.M., Scarpa, A., & Raine, A. (2002). A meta-analysis of serotonin metabolite 5-HIAA and antisocial behavior. *Aggressive Behavior*, 28, 299-316.
- Nilsson, K.W., et al. (2006). Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity. *Biological Psychiatry*, 59, 121-127.
- Niv, S., & Baker, L.A. (2010). Genetic marker for antisocial behavior. In C. Thomas, & K. Pope, (eds.), *The Origins of Antisocial Behavior: A Developmental Perspective*. New York: Oxford University Press.
- Pende, N. (1947). *La scienza moderna della persona umana*. Milano: Garzanti.
- Perez-Rodriguez, M.M., et al. (2010). Tryptophan-hydroxylase 2 haplotype association with borderline personality disorder and aggression in a sample of patients with personality disorders and healthy controls. *Journal of Psychiatry Research*, 44, 1075-1081.
- Pinsonneault, J.K., Papp, A.C., Sadee, W. (2006). Allelic mRNA expression of X-linked monoamine oxidase a (MAOA) in human brain: dissection of epigenetic and genetic factors. *Human Molecular Genetics*, 15,17, 2636-2649.
- Pietrini, P., & Bambini, V. (2009). Homo ferox: The contribution of functional brain studies to understanding the neural bases of aggressive and criminal behaviour. *International Journal of Law and Psychiatry*, 32, 4, 259-65.
- Popma, A., Doreleijers, T.A., Jansen, L.M.C., Van Goozen, S.H.M., Van Engeland, H., & Vermeiren, R. (2007). The diurnal cortisol cycle in delinquent male adolescents and normal controls. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1622-1628.
- Prichard, Z.M., Jorm, A.F., Mackinnon, A., Easteal, S. (2007). Association analysis of 15 polymorphisms within 10 candidate genes for antisocial behavioral traits. *Psychiatric Genetics*, 17, 299-303.
- Prichard, Z., Mackinnon, A., Jorm, A.F., Easteal, S. (2008). No evidence for interaction between MAOA and childhood adversity for antisocial behavior. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147, 228-232.
- Rafter, N.H. (2008). *The criminal brain: Understanding biological theories of crime*. New York: New York University Press.
- Raine, A. & Mednick, S.A. (1989). Biosocial longitudinal research into antisocial behavior. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*, 37, 515-524.
- Raine, A., Lencz, T., Bihrl, S., Lacasse, L., & Colletti, P. (2000). Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57, 119-127
- Raine, A. (2008). From genes to brain to antisocial behavior. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 323-328.
- Raine, A., & Yang, Y. (2008). Neural foundations to moral reasoning and antisocial behavior. *Scan*, 1, 203-213.
- Rajender, S., Pandu, G., Sharma, J.D., Gandhi, K.P.C., Singh, L., & Thangaraj, K. (2008). Reduced CAG repeats length in androgen receptor gene is associated with violent criminal behavior. *International Journal of Legal Medicine*, 122, 367-372.
- Schiavi, R.C., Theilgaard, A., Owen, D.R., & White, D. (1984). Sex Chromosome Anomalies, Hormones, and Aggressivity. *Archives of General Psychiatry*, 41, 1, 93-99.
- Rujescu, D., Giegling, I., Gietl, A., Hartmann, A.M., & Möller, H.J. (2003). A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biological Psychiatry*, 54, 34-39.
- Rujescu, D., Rujescu, D., Giegling, I., Gietl, A., Hartmann, A.M., & Möller, H.J. (2002). Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene. *Molecular Psychiatry*, 7, 1023-1029.
- Sheldon, W.A. (1949). *The Varieties of Delinquent Youth*. New York: Harper.
- Shirtcliff, E.A., Granger, D.A., Booth, A., & Johnson, D. (2005). Low salivary cortisol levels and externalizing behavior problems in youth. *Developmental Psychopathology*, 17, 167-184.
- Siegel, D. (2011). The influence of Lombroso on biological and cultural criminology. In L. Picotti, & F. Zanuso (eds.), *L'antropologia criminale di Cesare Lombroso: dall'Ottocento al dibattito filosofico-penale contemporaneo*. Napoli: Edizioni Scientifiche Italiane.
- Siever, L.J. (2008). Neurobiology of aggression and violence. *American Journal of Psychiatry*, 165, 429-442.
- Soma, K.K., Scotti, M.A.L., Newman, A.E.M., Charlier, T.D., & Demas, G.E. (2008). Novel mechanisms for neuroendocrine regulation of aggression. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29, 476-489.
- Stochholm, K., Bojesen, A., Jensen, A.S., et al. (2012). Criminality

- in men with Klinefelter's syndrome and XYY syndrome: a cohort study. *BMJ Open*, 2, 650.
- Szyf, M. (2012). The early-life social environment and DNA methylation. *Clinical Genetics*, 81, 341-349.
- Szyf, M., Weaver, I., Provençal, N., Mcgrowan, P.O., Tremblay, R.E., & Meaney, M.J. (2009). Epigenetics and behaviour. In R.E. Tremblay, M.A.G. van Aken, & W. Koops (Eds). *Development and Prevention of Behaviour problems: from Genes to Social Policy*. Sussex, UK: Psychology Press.
- Takahashi, A., Quadros, I.M., De Almeida, R.M., & Miczek, K. A. (2011). Brain serotonin receptors and transporters: Initiation vs. termination of escalated aggression. *Psychopharmacology (Berl.)* 213, 2-3, 183-212.
- Tardiff, K., & Sweillam, A. (1980). Assault, suicide, and mental illness. *Archives of General Psychiatry*, 37, 2, 164-169.
- Terburg, D., Morgan, B., & Van Honk, J. (2009). The testosterone-cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *International Journal of Law and Psychiatry*, 32, 216-223.
- Thompson, P.M., Cannon, T.D., Narr, K.L., Van Erp, T., Poutanen, V.P., & Huttunen, M. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience*, 4, 1253-1258.
- Toyokawa, S., Uddin, M., Koenen, K.C., Galea, S. (2012). How does the social environment 'get into the mind'? Epigenetics at the intersection of social and psychiatric epidemiology. *Social Science & Medicine*, 74, 67-74.
- Tremblay, R.E., Van Aken, M.A.G., & Koops, W. (Eds.). (2009). *Development and Prevention of Behaviour problems: from Genes to Social Policy*. Sussex, UK: Psychology Press.
- Tremblay, R.E. (2010). Developmental origins of disruptive behaviour problems: the 'original sin' hypothesis, epigenetics and their consequences for prevention. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 51, 4, 341-367.
- Tremblay, R.E., & M. Szyf. (2010). Developmental origins of chronic physical aggression and epigenetics. *Epigenomics*, 2, 4, 495-499.
- Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A. & Nestler, E.J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Review in Neuroscience*, 8, 355-367.
- Van Elst, L.T., Woermann, F., Lemieux, L., & Trimble, M.R. (2000). Increased amygdala volumes in female and depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 281, 103-106.
- van Der Vegt, E.J.M., Oostra, B.A., Arias-Vasquez, A., Van Der Ende, J., Verhulst, F.C., & Tiemeier, H. (2009). High activity of monoamine oxidase A is associated with externalizing behavior in maltreated and non maltreated adoptees. *Psychiatric Genetics*, 19, 4, 209-211.
- van Honk, J., Harmon-Jones, E., Morgan, B.E., & Schutter, D.J. (2010). Socially explosive minds: the triple imbalance hypothesis of reactive aggression. *Journal of Personality*, 78, 67-94.
- Viding, E., Larsson, H., & Jones, A.P. (2008). Quantitative genetic studies of antisocial behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 363, 2519-2527.
- Virkkunen, M., Rissanen, A., Naukkarinen, H., Franssila-Kallunki, A., Linnola, M., & Tiihonen, J. (2007). Energy substrate: metabolism among habitually violent alcoholic offenders having antisocial personality disorder. *Psychiatry Research*, 150, 287-295.
- Waddington, C.H. (1942). The epigenotype. *Endeavour*, 1, 18-20.
- Walsh, A., & Beaver, K.M. (2009). *Biosocial criminology: New directions in theory and research*. New York, NY: Routledge.
- Weaver, I.C.G. Et al. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7, 8, 847-854.
- Witkin, H.A., Mednick, S.A., Schulsinger, F., et al. (1976). Criminality in XYY and XXY men. *Science*, 193, 547-55.
- World Health Organization. (2002). World report on violence and health. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Yang, Y., Glenn, A.L., & Raine, A. (2008). Brain abnormalities in antisocial individuals: implications for the law. *Behavioral Sciences & the Law*, 26, 65-83.
- Zai, C.C., et al. (in press). Dopaminergic system genes in childhood aggression: Possible role for DRD2. *World Journal of Biological Psychiatry*.