



09/12/13

Osservazioni sulla validità ed utilità dei test genetici di suscettibilità del comportamento umano e violento in ambito forense

Gruppo di Lavoro SIGU

Genetica Forense

Coordinatore EMILIANO GIARDINA

Chiara Barone, Sebastiano Bianca, Francesco Binni, Irene Caliendo, Piera Carta, Alessandro Civolani, Anna D'Ambrosio, Franca Dagna Bricarelli, Francesca Delvecchio Blanco, Manuela Di Natale, Cristina Di Stefano, Francesca Forzano, Alessio Fronduti, Emiliano Giardina, Paola Grammatico, Sara Iozzi, Ilaria Longo, Francesca Mari, Alvaro Mesoraca, Giuseppe Novelli, Anna Lucia Nutini, Ilenia Pietrangeli, Giulio Piluso, Nunzia Piumelli, Barbara Raso, Nicoletta Resta, Carlo Sepe, Katharina Steindl, Isabella Torrente, Francesca Torricelli, Stefania Zampatti, Sara Zanchetti.

L'introduzione nella ricerca genetica di tecnologie di ultima generazione consente di produrre, in tempi ridottissimi, un'enorme quantità di informazioni sul nostro genoma che deve essere interpretata in modo corretto e preciso. Se da un lato la disponibilità di dati di sequenza è oggi praticamente illimitata, dall'altro l'interpretazione dei dati deve considerare un numero inaspettato di livelli di complessità e di regolazioni funzionali. La complessa rete di interazione tra geni ed ambiente e le molteplici regolazioni dell'espressione genica, variabili nel tempo e nei tessuti, rendono l'interpretazione del dato genetico assolutamente non immediata. Stiamo oggi assistendo ad un fiorire di test genetici offerti direttamente al consumatore che non prevedono la necessaria consulenza genetica pre e post test e che spesso non possiedono utilità e validità clinica. Ci riferiamo in particolar modo ai test genetici di suscettibilità, sviluppati a partire dai risultati degli studi caso-controllo, i quali rilevano l'associazione statisticamente significativa tra varianti genetiche e determinati fenotipi. Se da una parte questi studi sono fondamentali per elucidare le basi molecolari della patologia e della fisiologia umane, dall'altro nella maggioranza dei casi non identificano biomarcatori validi ed utili. In qualità di genetisti, non possiamo non avvertire la responsabilità nei confronti della società in merito alla qualità dei risultati dei test genetici predittivi ed alla loro comunicazione.

Negli ultimi anni abbiamo assistito all'utilizzo immediato e semplicistico di dati derivanti da studi popolazionistici per predire il comportamento umano. In Italia in alcuni processi sono stati suggeriti e condotti test genetici volti alla genotipizzazione di varianti ritenute associate a comportamenti antisociali e/o violenti. Addirittura i risultati di questi test genetici sono stati considerati e citati nelle motivazioni delle sentenze [1]. Analogamente a quanto osservato per i test di suscettibilità relativi ai fenotipi patologici, questi test di predizione del comportamento umano soffrono dei medesimi limiti, con particolare riferimento ai valori predittivi positivi e negativi nonché a quelli relativi alla specificità e alla sensibilità.

L'impossibilità tecnica di decodificare un singolo fenotipo complesso e quantitativo è particolarmente evidente quando si considera lo studio delle funzioni cerebrali, da sempre uno degli argomenti più affascinanti in quanto inevitabilmente coinvolto nelle connessioni tra organo e mente, tra struttura materiale e ragionamento astratto, tra composizione cellulare geneticamente determinata e influenze ambientali ed esperienziali.

Il presente documento intende dichiarare la posizione della SIGU in merito alla validità, utilità e scientificità dei test genetici oggi disponibili per la predizione del comportamento umano fisiologico o patologico. L'esecuzione di questi test è stata già considerata in alcuni procedimenti

penali, nonostante vi fossero evidenti criticità in merito alla validità clinica e analitica e soprattutto all'utilità.

Validità analitica

La validità analitica di un test genetico definisce la sua capacità di determinare in modo accurato il genotipo di interesse. Queste caratteristiche dipendono intimamente dalle condizioni analitiche, dagli strumenti e dai protocolli utilizzati e dai relativi controlli positivi e negativi [2]. Una volta stabilito il corretto protocollo da eseguire, il test genetico dovrebbe subire un processo di validazione volto alla determinazione della frequenza dei falsi positivi e dei falsi negativi. Al termine di questo processo sarà possibile definire le caratteristiche del test genetico in termini di sensibilità, specificità, riproducibilità [2]. Dall'introduzione della genetica in ambito forense ad oggi moltissimi sforzi sono stati fatti per standardizzare i protocolli analitici e l'interpretazione dei risultati. Non a caso la stragrande maggioranza degli errori condotti e documentati nell'ambito della genetica forense sono temporalmente collocati intorno agli anni '90, quando questo processo di validazione era ancora in corso [3] e quando l'esecuzione tecnica dei test era condotta in modo eterogeneo nei diversi laboratori.

In questo documento il Gruppo di Lavoro intende stigmatizzare l'utilizzo dei test genetici di suscettibilità del comportamento violento e/o antisociale non soltanto per la mancanza di dati scientifici solidi e riproducibili, ma anche per la mancanza di protocolli standardizzati.

Validità ed utilità clinica

La medicina genomica negli ultimi anni ha cercato di rilevare la correlazione tra le diversità genetiche degli individui con le loro intrinseche caratteristiche di resistenza e suscettibilità alle malattie, con i comportamenti e con la risposta ai farmaci. Esiste una differenza tra verità scientifica, utilità clinica e validità clinica. Gli studi caso-controllo, da cui sono derivati i test di suscettibilità, identificano distribuzioni differenziali di varianti genetiche tra diverse categorie di soggetti (normalmente casi e controlli). I dati resi disponibili da questi studi, nella maggioranza dei casi, sono interpretabili soltanto in forma aggregata e non consentono valutazioni affidabili su singoli soggetti, specialmente in assenza di un'attenta valutazione del relativo contesto clinico e/o sociale. Non esistono varianti genetiche esclusivamente presenti nei soggetti affetti, nei soggetti di controllo, nei soggetti violenti! L'unica considerazione scientificamente sostenibile è che è possibile rilevare delle differenze nella distribuzione di questi alleli. Non appare pertanto condivisibile l'utilizzo di tali varianti per caratterizzare, determinare e/o assegnare caratteristiche

comportamentali individuali. Occorre inoltre considerare l'influenza dell'ambiente sulle capacità predittive delle varianti genetiche di suscettibilità finora identificate. Il comportamento umano non costituisce un'eccezione a questa regola. Anzi, forse ne è paradigma. La stessa definizione di comportamento aggressivo o violento, il contesto sociale, umano, relazionale, la storia familiare e personale, il vissuto, rappresentano variabili di difficile gestione ed interpretazione. Nessun marcatore genetico potrà mai definire la complessa rete di interazioni che determina il comportamento umano.

Conclusioni

Sulla base di queste considerazioni, il GDL Genetica Forense della SIGU al momento attuale non riconosce una validità scientifica nell'utilizzo dei test genetici di suscettibilità per tratti comportamentali in qualunque ambito, e in particolar modo nell'ambito così complesso e delicato della genetica forense. Si ritiene che tali test siano non utili, non validi e scientificamente inadatti a raggiungere le finalità per le quali vengono eseguiti.

Riferimenti bibliografici

- 1) Forzano F, Borry P, Cambon-Thomsen A, Hodgson SV, Tibben A, de Vries P, van El C, Cornel M. Italian appeal court: a genetic predisposition to commit murder? *Eur J Hum Genet*. 2010 May;18(5):519-21.
- 2) Lesko LJ, Schmidt SA. Clinical Implementation of Genetic Testing in Medicine: A US Regulatory Science Perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Nov 29.
- 3) <http://www.innocenceproject.org>

Lecture e siti web consigliati per approfondimenti

- Anholt RR and Mackay TF. Genetics of aggression. *Annu Rev Genet*. 2012;46:145-64.
- Archer T, Oscar-Berman M, Blum K, Gold M. Neurogenetics and Epigenetics in Impulsive Behaviour: Impact on Reward Circuitry. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2012 May 30;3(3):1000115.
- Baca-Garcia E, Vaquero-Lorenzo C, Diaz-Hernandez M, Rodriguez-Salgado B, Dolengevich-Segal H, Arrojo-Romero M, Botillo-Martin C, Ceverino A, Piqueras JF, Perez-Rodriguez MM, Saiz-Ruiz J. Association between obsessive-compulsive disorder and a variable number of tandem repeats polymorphism in intron 2 of the serotonin transporter gene. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(2):416-420 (2007).
- Barrès R, Yan J, Egan B, Treebak JT, Rasmussen M, Fritz T, Caidahl K, Krook A, O'Gorman DJ, Zierath JR. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell Metab* 15(3):405-11 (2012).
- Battersby S, Ogilvie AD, Smith CA, Blackwood DH, Muir WJ, Quinn JP, Fink G, Goodwin GM, Harmar AJ. Structure of a VNTR of the serotonin transporter gene and association with affective disorder. *Psychiatr Genet* 6:177-81 (1996).
- Bertolato M, Pivac N, Muck Seler D, Nikolac Perkovic M, Pessia M, Di Giovanni G. The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience*. 2013 Apr 16;236:160-85.
- Borroni B, Brambilla C, Liberini P, Rao R, Archetti S, Gipponi S, Volta GD, Padovani A. Functional serotonin 5-HTTLPR polymorphism is a risk factor for migraine with aura. *J Headache Pain* 6(4):182-184 (2005).
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 297(5582):851-854 (2002).
- Craig IW and Halton KE. Genetics of human aggressive behavior. *Hum Genet* (2009) 126:101-113.

DeYoung CG, Peterson JB, Séguin JR, Mejia JM, Pihl RO, Beitchman JH, Jain U, Tremblay RE, Kennedy JL, Palmour RM. The dopamine D4 receptor gene and moderation of the association between externalizing behavior and IQ. *Arch Gen Psychiatry* 63(12):1410-1416 (2006).

Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK, Flodman P, Spence MA, Schuck S, Swanson JM, Zhang YP, Moyzis RK. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(1):309-314 (2002).

Fan JB and Sklar P. Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene *Stin2* VNTR polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 10(10):928-38 (2005).

Forzano F, Borry P, Cambon-Thomsen A, Hodgson SV, Tibben A, de Vries P, van El C, Cornel M. Italian appeal court: a genetic predisposition to commit murder? *Eur J Hum Genet*. 2010 May;18(5):519-21.

Gerra G, Garofano L, Bosari S, Pellegrini C, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Moi A, Brambilla F, Mameli A, Pizzamiglio M, Donnini C. Analysis of monoamine oxidase A (MAO-A) promoter polymorphism in male heroin-dependent subjects: behavioural and personality correlates. *111(5):611-621 (2004).*

Gómez-Valdés J, Hünemeier T, Quinto-Sánchez M, Paschetta C, de Azevedo S, González MF, Martínez-Abadías N, Esparza M, Pucciarelli HM, Salzano FM, Bau CH, Bortolini MC, González-José R. Lack of Support for the Association between Facial Shape and Aggression: A Reappraisal Based on a Worldwide Population Genetics Perspective. *PLoS One*. 2013;8(1):e52317.

Guo G, Ou XM, Roettger M, Shih JC. The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity. *Eur J Hum Genet* 16(5): 626-634 (2008).

Haberstick BC, Smolen A, Hewitt JK. Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children. *Biol Psychiatry* 59(9):836-843 (2006).

Holmes MR. Aggressive behavior of children exposed to intimate partner violence: An examination of maternal mental health, maternal warmth and child maltreatment. *Child Abuse Negl*. 2013 Aug;37(8):520-30.

http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgiiper1/snp_details_phase3?name=rs4680&source=hapmap_28_B3_6&tmpl=snp_details_phase3

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=25531: 95 human individuals DNA from the Continent: North America Nation: U.S.A. Phenotype: Unipolar Major Depression.

Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, Oquendo MA, Brent D, Mann JJ. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology* 29(8):1498-1505 (2004).

Inoue K and Lupski JR. Genetics and genomics of behavioral and psychiatric disorders. *Curr Opin Genet Dev*. 2003 Jun;13(3):303-9.

Kolata G. Seeking Answers in Genome of Gunman. *The New York Times*, december 24, 2012 http://www.nytimes.com/2012/12/25/science/scientists-to-look-for-clues-to-violence-in-genome-of-gunman-in-newtown-conn.html?_r=0

Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein RP. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet* 88(6):628-33 (1999).

Kovacs-Nagy R, Elek Z, Szekely A, Nanasi T, Sasvari-Szekely M, Ronai Z. Association of aggression with a novel microRNA binding site polymorphism in the wolframin gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013 Jun;162B(4):404-12.

Kraft JB, Slager SL, McGrath PJ, Hamilton SP. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. *Biol Psychiatry* 58(5):374-381 (2005).

Kuepper Y, Grant P, Wielpuetz C, Hennig J. MAOA-uVNTR genotype predicts interindividual differences in experimental aggressiveness as a function of the degree of provocation. *Behav Brain Res.* 2013 Jun 15;247:73-8.

Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6(3), 243–250 (1996).

Lobbestael J, Cima M, Arntz A. The relationship between adult reactive and proactive aggression, hostile interpretation bias, and antisocial personality disorder. *J Pers Disord.* 2013 Feb;27(1):53-66.

Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, Zhang X, Belin TR, Sparkes RS. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 81(3):257-267 (1998).

Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, Smith CA. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 347:731–3 (1996).

Ohara K, Suzuki Y, Ochiai M, Tsukamoto T, Tani K, Ohara K. A variable number-tandem—repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 23:55–65 (1999).

Olsson CA, Byrnes GB, Anney RJ, Collins V, Hemphill SA, Williamson R, Patton GC. COMT Val(158)Met and 5HTTLPR functional loci interact to predict persistence of anxiety across adolescence: results from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Genes Brain Behav* 6(7):647-52 (2007).

Pavlov KA, Chistiakov DA, Chekhonin VP. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *J Appl Genet.* 2012 Feb;53(1):61-82.

Reif A, Rösler M, Freitag CM, Schneider M, Eujen A, Kissling C, Wenzler D, Jacob CP, Retz-Junginger P, Thome J, Lesch KP, Retz W. Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacology* 32(11):2375-2383 (2007).

Reingle JM. A case-control study of risk and protective factors for incarceration among urban youth. *J Adolesc Health.* 2013 Oct;53(4):471-7.

Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 103(3):273-279 (1998).

Sakai JT, Young SE, Stallings MC, Timberlake D, Smolen A, Stetler GL, Crowley TJ. Case-Control and Within-Family Tests for an Association Between Conduct Disorder and 5HTTLPR. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B(8):825-32 (2006).

Schürks M, Rist PM, Kurth T. 5-HTTLPR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 30(11):1296-1305 (2010).

Schürks M, Rist PM, Kurth T. STin2 VNTR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: pooled and meta-analyses. *J Headache Pain* 11(4):317-326 (2010).

Shalev I, Moffitt TE, Sugden K, Williams B, Houts RM, Danese A, Mill J, Arseneault L, Caspi A. Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: a longitudinal study. *Mol Psychiatry* (2012).

Sjöberg RL, Nilsson KW, Wargelius HL, Leppert J, Lindström L, Orelund L. Adolescent girls and criminal activity: role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *44B(2):159-164* (2007).

Soyka M, Zill P, Koller G, Samochowiec A, Grzywacz A, Preuss UW. Val158Met COMT polymorphism and risk of aggression in alcohol dependence. *Addict Biol.* 2013 Oct 3.

Strous RD, Nolan KA, Lapidus R, Diaz L, Saito T, Lachman HM. Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 120B(1):29-34 (2003).

Terranova C, Tucci M, Sartore D, Cavarzeran F, Barzon L, Palù G, Ferrara SD. Alcohol Dependence and Criminal Behavior: Preliminary Results of an Association Study of Environmental and Genetic Factors in an Italian Male Population. *J Forensic Sci.* 2012 Sep;57(5):1343-8.

The Royal Society. Brain waves module 4: Neuroscience and the Law. December 2011
http://royalsociety.org/uploadedFiles/Royal_Society_Content/policy/projects/brain-waves/Brain-Waves-4.pdf

Thompson EA, Connelly CD, Thomas-Jones D, Eggert LL. School difficulties and co-occurring health risk factors: substance use, aggression, depression, and suicidal behaviors. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs.* 2013 Feb;26(1):74-84.

Tremblay RE. Developmental origins of chronic physical aggression and epigenetics. *Epigenomics.* 2010 Aug;2(4):495-9.

Volavka J, Bilder R, Nolan K. Catecholamines and aggression: the role of COMT and MAO polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci.* 1036:393-398 (2004).

Williams LM, Gatt JM, Kuan SA, Dobson-Stone C, Palmer DM, Paul RH, Song L, Costa PT, Schofield PR, Gordon E. A polymorphism of the MAOA gene is associated with emotional brain markers and personality traits on an antisocial index. *Neuropsychopharmacology* 34(7):1797-1809 (2009).