

Genética de la violencia humana

Irene Rebollo-Mesa, Tinca Polderman, Luis Moya-Albiol

Introducción. En la última década se ha producido un espectacular avance en el campo de la genética neurocomportamental de la agresión y la violencia.

Objetivo. Analizar y resumir de forma integradora las principales influencias genéticas relacionadas con estas conductas en seres humanos.

Desarrollo. Se expone la importancia de los factores genéticos en la variación de la conducta agresiva en niños, adolescentes y adultos. Tras ello, se discuten los orígenes genéticos y ambientales de la estabilidad en el desarrollo de la conducta agresiva. El trabajo finaliza con la exposición de algunos estudios focalizados en la búsqueda de los genes de la agresividad.

Conclusiones. Aunque se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de las contribuciones genéticas implicadas en la conducta agresiva, violenta y antisocial, así como en la interacción de los factores genéticos con los ambientales, en el momento actual no se conocen con exactitud los mecanismos exactos por los cuales los factores genéticos contribuyen a estas conductas. Probablemente, los aspectos genéticos influyen en los factores biológicos como el arousal, los niveles hormonales y los neurotransmisores, entre otros, que a su vez afectan al comportamiento. Analizar y comprender cada uno de estos parámetros por separado es fundamental para mejorar nuestra comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes a la conducta agresiva o violenta. Junto a ellos, otros factores ambientales como el maltrato y la respuesta ante el estrés tienen un efecto importante sobre la expresión de genes específicos y, consecuentemente, en la conducta agresiva de las personas.

Palabras clave. Diferencias de género. Genes. Genética de la conducta. Maltrato. MAO-A. Violencia.

Introducción

En la última década ha habido avances muy rápidos en el campo de la genética neurocomportamental de la agresión, desde estudios en el pez cebra, perros, ratones y ratas, hasta estudios con humanos. En este sentido, un gran número de investigaciones se centran en analizar genes que codifican sustancias específicas o receptores de éstas, como en el caso del gen que codifica el óxido nítrico, el de receptores específicos de andrógenos y estrógenos, o genes implicados en la composición y funcionamiento del sistema serotoninérgico, entre otros. En lo que concierne a este último aspecto, investigaciones realizadas en ratas noruegas seleccionadas durante más de 50 generaciones en función de la ausencia o presencia de una alta agresividad, junto a los datos obtenidos de experimentos llevados a cabo en líneas seleccionadas de ratones y en ratones *knock-out* para la monoaminoxidasa A (MAO-A) indican que:

– La serotonina cerebral tiene una contribución fundamental en los mecanismos genéticos sub-

yacentes relacionados con las diferencias individuales en agresividad.

- Los genes que codifican los enzimas principales del metabolismo de la serotonina en el cerebro (triptófano-hidroxilasa y MAO-A) y el receptor 5-HT_{1A} forman parte de un complejo grupo de genes que modulan la conducta agresiva [1].

Por ello se puede afirmar que un complejo mapa genético en el que tendrían cabida multitud de genes diferentes que están implicados en la codificación del funcionamiento de los sistemas de neurotransmisión, así como del sistema neuroendocrino, regularía la conducta agresiva y violenta. Junto a estos trabajos, otros, como aquellos centrados en la comparación de cepas, los que analizan las consecuencias de la crianza selectiva y los focalizados en los genes ubicados en el cromosoma Y o en la MAO-A, han aportado información relevante sobre los aspectos genéticos relacionados con la agresión en animales. Todo ello está ampliando considerablemente nuestro conocimiento sobre esta temática, ofreciendo además indicios de los factores contri-

MRC Centre for Transplantation, Guy's Hospital; King's College; Londres, Reino Unido (I. Rebollo-Mesa). Department of Biological Psychology; VU University; Amsterdam, Países Bajos (T. Polderman). Departamento de Psicobiología; Facultad de Psicología; Universitat de València; Valencia, España (L. Moya-Albiol).

Correspondencia:

Dr. Luis Moya Albiol. Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universitat de València. Avda. Blasco Ibáñez, 21. E-46010 Valencia.

Fax:

+34 963 864 668.

E-mail:

luis.moya@uv.es

Financiación:

Financiación parcial de la Dirección General de Política Científica de la Conselleria d'Educació de la Generalitat Valenciana (proyecto GVPRE/2008/260) y de la Dirección General de Programas y Transferencia de Conocimiento del Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PSI2008-0448/PSIC).

Aceptado tras revisión externa:

18.01.10.

Cómo citar este artículo:

Rebollo-Mesa I, Polderman T, Moya-Albiol L. Genética de la violencia humana. Rev Neurol 2010; 50: 533-40.

© 2010 Revista de Neurología

buyentes a la aparición y desarrollo de la violencia humana.

Los estudios preliminares llevados a cabo en seres humanos se centraron en analizar los datos provenientes de personas con anomalías genéticas en los cromosomas sexuales. Como la violencia es mayor en hombres que en mujeres en todas las sociedades, se pensó que los genes responsables de ella deberían estar ubicados en los cromosomas X e Y, que son aquellos que diferencian ambos géneros. Algunas investigaciones comprobaron si las personas con genotipos caracterizados por tener más cromosomas X de los habituales mostraban más agresividad o violencia. De este modo, tras analizar la agresión en personas con síndrome de Turner (45X0), en 'metahembras' (mujeres con más de dos cromosomas X) y en varones con síndrome de Klinefelter (XXY), se concluyó que el hecho de tener más cromosomas X no es una protección para el desarrollo de conductas agresivas y violentas. Por otra parte, se analizaron los denominados 'supermachos' u hombres con más de un cromosoma Y, esperándose observar un mayor nivel de agresión que en hombres XYY. El primer estudio fue llevado a cabo por Jacobs et al [2] en un hospital de alta seguridad y observó que un alto porcentaje de hombres con este genotipo habían mostrado conductas criminales. Trabajos posteriores pusieron de manifiesto que esa alta tasa de criminalidad no se debía a los cromosomas Y adicionales, sino a deficiencias intelectuales. Los trabajos actuales sobre esta temática apuntan hacia resultados contradictorios, otorgando un papel relevante al ambiente en el que se desarrollan estas personas. En este sentido, la interacción genética-ambiente para el desarrollo de la violencia humana se ha analizado desde la genética de la conducta, como a continuación se relata.

El objetivo de este capítulo es analizar y resumir de forma integradora las principales influencias genéticas relacionadas con la agresividad y la conducta violenta en humanos. Los estudios de genética de la conducta hacen uso de gemelos y familias para investigar las influencias de genética y ambiente en la conducta agresiva de las personas. En este trabajo se resaltan las potencialidades de los estudios de la genética de la conducta para la investigación en la etiología de las diferencias individuales de rasgos complejos como la agresividad. También se plantea una discusión general de estudios de gemelos y familias centrados en la agresividad y la conducta violenta. Para ello se expone, en primer lugar, la importancia de los factores genéticos en la variación de la conducta agresiva en niños, adolescentes y adultos. En segundo lugar, se discuten los orígenes

genéticos y ambientales de la estabilidad en el desarrollo de la conducta agresiva. El trabajo finaliza con la exposición de algunos estudios focalizados en la búsqueda de los genes de la agresividad. Hasta el momento, se han identificado numerosos genes candidatos para la agresividad, como el gen *MAOA*, aunque procesos de interacción genética-ambiente parecen desempeñar un papel fundamental en la expresión de estos mecanismos genéticos.

Origen de la conducta agresiva: estudios de genética de la conducta

Rhee y Waldman [3] presentaron una revisión cuantitativa de los estudios genéticos en conducta antisocial y agresividad, en la que incluyeron 10 estudios de agresión física, cinco en muestras de niños y cinco en muestras de adultos. Los efectos genéticos explicaban, en promedio, el 44% de la varianza en agresividad, los factores de ambiente compartido explicaban el 6%, y el ambiente no compartido, el 50%. Como tendencia general observaron que los factores de ambiente compartido y genéticos disminuyen con la edad, mientras que los factores de ambiente no compartido aumentan. Sin embargo, existen otras publicaciones que estudian los efectos de los genes y del ambiente en las diferencias individuales en agresividad y que no se consideraron en este metaanálisis [4-12]. Seis de ellas comprendían muestras de niños de entre 3 y 12 años [4,7-9,12,13]. La mayoría de estos niños participaron en estudios longitudinales y formaban parte de muestras homogéneas con respecto a la edad. Los resultados sugieren que, entre los 3 y 12 años, las influencias de factores genéticos en la agresividad son considerables y estables [12]. La varianza explicada por factores genéticos varía entre 17-84% (52% de promedio), la varianza explicada por los factores de ambiente compartido varía entre 17-75% (23% de promedio), y la varianza explicada por el ambiente no compartido varía entre 7-60% (21% de promedio). A menudo, se encontraron diferencias de género en las estimaciones de la heredabilidad, con una tendencia hacia efectos relativos de los genes más altos en las niñas que en los niños [8,9,12,13].

Cuatro de los estudios se realizaron en muestras de adultos [5,10,11,14]. Las estimaciones de los efectos genéticos en adultos tienden a ser más bajas que aquéllas para los niños, variando entre 0-48%, con una media del 26%. No se encontraron efectos del ambiente compartido en ninguno de los estudios, mientras que los efectos del ambiente no compartido tienden a ser, lógicamente, más altos

(25-72%, media del 59%). Tampoco se encontraron diferencias de género en ninguna de las muestras de adultos, resultado consistente con el metaanálisis de Rhee y Waldman [3], en el que no se observaron este tipo de diferencias en el tamaño relativo de las influencias de factores genéticos y ambientales en agresividad y conducta antisocial.

Resumiendo, se puede argumentar que aunque la influencia de los factores genéticos parece ser un hallazgo persistente en los estudios genéticos de la agresividad, las estimaciones puntuales de la heredabilidad tienden a variar considerablemente, incluso dentro del mismo rango de edad. La presencia o ausencia de efectos ambientales, y los cambios que éstos sufren a lo largo del desarrollo, varían también de forma considerable entre los distintos estudios.

Etiologías diferentes para distintas trayectorias de desarrollo

Se ha sugerido que la población no es homogénea respecto al desarrollo de las conductas agresivas y, por tanto, tampoco lo es por lo que se refiere a los factores etiológicos que la explican [15,16]. Estos autores proponen que los factores genéticos deberían explicar la mayor parte de las diferencias entre individuos que muestran conducta agresiva permanente a lo largo de su vida, mientras que la variación entre individuos que muestran trayectorias de desarrollo normativas, con niveles medios de conducta agresiva que disminuyen con la edad, vendrían explicadas en igual magnitud por factores ambientales y factores genéticos. Con el fin de probar esta teoría, utilizaron dos escalas diferentes del *Child Behavior Checklist* [17]: la escala de agresión general y la escala de ruptura de reglas. Las conductas que describen los ítems de la escala de ruptura de reglas son más características de la conducta agresiva de tipo adolescente, que disminuye posteriormente con la edad. Los ítems incluidos en la escala de agresión general caracterizan patrones de conducta agresiva persistente. Los resultados de este estudio apoyaron sus hipótesis, en una muestra de niños, para los que diferencias individuales en la escala de agresión general vinieron a explicarse fundamentalmente por la varianza genética. En contraste, las diferencias en la escala de ruptura de reglas se debían tanto a diferencias genéticas como a la variación en el ambiente compartido. Estas diferencias entre ambas escalas fueron menos pronunciadas en un estudio posterior realizado en una muestra de adolescentes [16]. Además, otro trabajo ha obtenido que las diferencias genéticas fueron mayores en la conducta antisocial persistente a lo

largo de la vida que en el caso de adolescentes con conducta antisocial limitada [13].

Resumiendo, la existencia de etiologías diferentes que definen distintos subgrupos de individuos dentro de la población, que se caracterizan por distintas trayectorias de desarrollo de la conducta agresiva, puede ayudar a explicar el amplio rango de estimaciones de heredabilidad que emergen de los distintos estudios de la genética de la conducta.

Etiologías diferentes para hombres y mujeres

Numerosos autores han encontrado diferencias de género en la etiología de la conducta agresiva, con una tendencia hacia heredabilidades más altas para las mujeres y efectos mayores del ambiente compartido para los hombres [8,9,13,15]. Eley et al [15] sugieren que las mujeres constituyen un grupo altamente resistente, que se ven envueltas en conducta agresiva con menor probabilidad, a menos que ‘características propias del individuo’ (p. ej., tendencias genéticas) les muevan a hacerlo. Por otro lado, los hombres son más propensos a experimentar presiones ambientales hacia comportamientos agresivos o antisociales [18].

Los resultados del grupo de Eley e investigaciones similares sugieren que los ‘promedios’ son poco apropiados en el contexto de la conducta agresiva. Es muy probable que el desarrollo de conductas agresivas no sea homogéneo en la población y, por tanto, que su etiología tampoco lo sea [19]. No obstante, no se han hallado diferencias de género en las trayectorias de desarrollo de la conducta agresiva en la edad adulta. En contraste, los estudios longitudinales en muestras de niños y adolescentes sugieren la presencia de diferencias consistentes en los niveles iniciales de agresividad en la niñez, con mayores niveles de agresividad en los niños comparados con las niñas. Pero hay que tener en cuenta que la conducta agresiva de los niños tiende a disminuir con la edad a una tasa más rápida que la de las niñas, de manera que las diferencias de género tienden a desaparecer con la llegada de la adolescencia.

Estos estudios sugieren que, en contra de lo que los teóricos clásicos de la personalidad proponían [20], los dos extremos de la personalidad agresiva podrían no ser las dos caras de la misma moneda, al menos para los hombres. Mientras que las diferencias entre los individuos que muestran conducta agresiva persistente vendrían explicadas fundamentalmente por factores genéticos, las diferencias entre los miembros normativos de la población serían el resultado de los efectos conjuntos de genes y ambiente compartido.

Para prevenir o tratar conductas problemáticas que comienzan y evolucionan en la edad adulta es necesario un entendimiento detallado del fenómeno de la conducta agresiva. Partiendo de una buena teoría, la aplicación de la metodología adecuada puede ayudar a precisar la interpretación de los resultados. Desde un punto de vista metodológico, la prioridad debería ser encontrar aquellos factores que llevan originalmente a un individuo a pertenecer a un subgrupo u otro (p. ej., persistente o normativo), dado que la existencia de estos grupos persiste en la edad adulta [21]. Con este objetivo, la medida de factores ambientales específicos, o bien polimorfismos genéticos, puede ser un punto de partida para predecir la pertenencia a distintos subgrupos.

¿Cuáles son los genes? Estudios de búsqueda de genes en poblaciones humanas

Como se ha indicado, los estudios epidemiológicos muestran que las diferencias genéticas explican una parte sustancial de la variación en agresividad. El siguiente paso lógico es determinar la localización en el genoma humano de las variantes genéticas o alelos que influyen de forma diferencial en la conducta agresiva humana. Mientras que los métodos de la genética molecular permiten detectar variantes genéticas, se dispone de diversas tácticas estadísticas que ayudan a relacionar estas variantes genéticas con diferencias en rasgos psicológicos [22]. Dado que todos los rasgos complejos se ven influidos por la acción conjunta de numerosos genes, el tamaño del efecto potencial de una variación en un determinado gen es pequeño (aproximadamente se espera que un solo gen explique entre un 1-4% de la varianza total en un determinado rasgo).

La búsqueda de variaciones en el código genético que expliquen la varianza genética en rasgos de personalidad comenzó hace relativamente poco tiempo [23]. Ebstein et al [24] enumeraron algunos criterios que los investigadores deberían seguir para seleccionar un determinado polimorfismo como candidato para un estudio de asociación: ¿difieren los alelos en su acción fisiológica?, ¿se encuentra el polimorfismo en una región que codifica proteínas?, ¿la expresión del gen en cuestión afecta a una zona cerebral relevante?, ¿está el gen implicado en el funcionamiento de algún sistema de neurotransmisión? Si la respuesta a la mayor parte de estas preguntas es positiva, entonces el gen en cuestión podría ser un buen candidato para un estudio de asociación. En esta línea, y volviendo a la conducta agresiva, se ha sugerido que las diferencias individuales en el funcionamiento del

sistema serotoninérgico principalmente, y en otros sistemas de neurotransmisión como el catecolaminérgico, podrían relacionarse con la etiología de la agresividad [25]. Existe evidencia científica de que los niveles de 5-HIAA en el fluido cerebral, los cambios neuroendocrinos y los niveles de serotonina en las plaquetas y los niveles de transportador de la serotonina pueden ayudar a distinguir entre pacientes agresivos y sujetos control en muestras clínicas de adultos y niños [26-29]. En consecuencia, numerosos estudios de asociación han tratado de identificar variantes genéticas específicas, relacionadas con el sistema serotoninérgico, que podrían influir en las diferencias individuales en agresividad. Por ejemplo, Haberstick et al [7] hallaron que los niños portadores del alelo corto del gen del transportador de la serotonina mostraban niveles significativamente más altos de conducta agresiva. Otros genes candidatos propuestos, relacionados con la agresión impulsiva o trastornos caracterizados por alta agresión y el sistema serotoninérgico, han sido: el alelo 452 TYR del receptor 5-HT_{2A} para el inicio de la agresión en la infancia [30], un alelo de la MAO-A para el trastorno límite de la personalidad [31], polimorfismos del gen del transportador de la serotonina para la agresión en niños [32] y cocainodependientes [33], y el alelo de la triptófano-hidroxilasa y la agresión en general [34,35], aunque en este último caso, no en todos los estudios [36].

Por otro lado, la expresión de un determinado gen puede depender del ambiente que un individuo experimenta, como por ejemplo la vivencia de experiencias estresantes o de acontecimientos vitales mayores. Verona et al [37] realizaron un estudio de interacción genética-ambiente en relación con el gen del transportador de la serotonina y la conducta agresiva. Estos autores hallaron que los hombres portadores del alelo corto de este gen mostraban niveles más altos de agresividad, siempre y cuando hubieran experimentado además un determinado nivel de estrés. En contraste, los hombres y mujeres portadores del alelo largo no mostraban dicho incremento en la conducta agresiva, incluso bajo el efecto del estrés. En otras palabras, las diferencias en agresividad entre los portadores de los alelos corto y largo sólo se expresaban ante la presencia de estrés ambiental, lo que sugiere que el estrés funciona como un activador de los efectos 'negativos' del alelo corto.

Otro gen candidato prometedor para la conducta agresiva es el de la MAO-A, un gen del cromosoma X que está implicado en la regulación de los mecanismos de la serotonina, la norepinefrina y la dopamina en el cerebro. La deficiencia en la MAO-A causada por una mutación puntual en el gen que la

codifica se ha correlacionado con la agresión impulsiva en varios hombres de una familia neerlandesa [38]. En otro trabajo se ha puesto de manifiesto que cuanto menor es la actividad de la MAO-A en regiones corticales y subcorticales, mayor es la agresión autoinformada por adultos sanos [39]. Por otra parte, Caspi et al [40] analizaron, en una amplia muestra de niños, el motivo por el cual ciertos individuos que son maltratados durante su niñez desarrollan conducta antisocial, mientras que otros, que también lo han sido, no lo hacen. Los resultados de su investigación mostraron que el gen de la MAO-A ejerce un efecto moderador sobre los efectos ambientales del maltrato. Los niños maltratados con altos niveles de MAO-A, expresado por el gen, eran menos propensos a desarrollar conducta antisocial que aquellos niños portadores del genotipo que proporciona niveles más bajos del enzima MAO-A. Este estudio se ha replicado en varias ocasiones, tanto en monos rhesus [41] como en niños [42,43] y mujeres adultas que padecieron abusos sexuales en la infancia [44]. En el estudio de Kim-Cohen et al [43] se pusieron de manifiesto los efectos moderadores del gen de la MAO-A en el desarrollo de psicopatologías tras la exposición a abuso físico, en una muestra de niños de 7 años. Un metaanálisis de los mismos autores reforzó la asociación descrita entre el maltrato y la salud mental entre los niños portadores del alelo de baja actividad de la MAO-A. Sin embargo, en otro trabajo realizado con niños y adolescentes que habían padecido maltrato no se replicó la asociación observada en los trabajos comentados [45].

Un gran número de otros genes relacionados con los sistemas serotoninérgico y catecolaminérgico se han relacionado con un pobre control de los impulsos [46]. A modo de ejemplo, indicar que las interacciones en las variantes genéticas de los receptores dopaminérgicos D_2 y D_4 pueden predecir los problemas de conducta y la conducta antisocial en chicos adolescentes [47,48]. Desafortunadamente, los estudios de búsqueda de genes a menudo fracasan en la réplica de previos hallazgos de asociación. La potencia estadística es un problema generalizado en estos estudios, tanto como lo es la heterogeneidad de las muestras con respecto al diagnóstico y otras características de los participantes. Sin embargo, algunos autores sugieren que el mayor factor de confusión es la falta de control o consideración de factores ambientales [49]. Como se ha comentado, factores ambientales como el maltrato pueden tener fuertes influencias en la expresión de determinados genes y, por tanto, en la conducta consecuente de las personas. Tanto los factores ambientales como los genéticos desempeñan un papel fundamental en

el desarrollo de tendencias agresivas. Otro factor ambiental fundamental que puede precipitar episodios agresivos es la respuesta ante el estrés, pero hay diferencias individuales en el afrontamiento del estrés que vienen marcadas por la carga genética. El estudio de la interacción entre los alelos de algunos polimorfismos genéticos (como aquellos que implican a la MAO-A) y los estresores ambientales pone de manifiesto que los primeros pueden suponer un factor de protección o, por el contrario, un incremento de la vulnerabilidad a cometer abusos, un hecho que podría explicar, en parte, la variabilidad en el desarrollo de respuestas relacionadas con el maltrato [49].

Es por tanto altamente recomendable incluir la medida de potenciales efectos ambientales en futuros estudios de asociación para la conducta agresiva o violenta. En este sentido, la 'teoría de la presión social' considera que cuando un niño con conducta antisocial carece de factores sociales que lo 'presionen' o predispongan a este tipo de conducta, es más probable que se explique entonces por factores biológicos [50,51]. Por el contrario, las causas sociales pueden ser más relevantes en la conducta criminal de aquellos individuos expuestos a experiencias adversas tempranas, fundamentalmente en el hogar. En este último caso, la relación entre la conducta antisocial y los factores biológicos de riesgo será más débil, ya que las causas sociales de la conducta violenta camuflan la contribución biológica. La evidencia científica para apoyar esta teoría proviene de estudios llevados a cabo en diversos campos de investigación. En el caso de la investigación genética, un estudio ya clásico [50] indicó que la heredabilidad para el crimen en una muestra de gemelos daneses fue mayor en aquellos que provenían de un alto estatus socioeconómico y en aquellos que nacieron en el ámbito rural.

Conclusiones

En los últimos tiempos se está produciendo un espectacular avance en el conocimiento de las contribuciones genéticas implicadas en la conducta agresiva, violenta y antisocial, así como en la interacción de los factores genéticos con los ambientales [52]. En el momento actual no se conocen con exactitud los mecanismos exactos por los cuales los factores genéticos contribuyen a estas conductas. Probablemente, los aspectos genéticos influyen en los factores biológicos como el *arousal*, los niveles hormonales y los neurotransmisores, entre otros, que a su vez afectan al comportamiento. En cualquier caso,

analizar y comprender cada uno de estos parámetros por separado es fundamental para mejorar nuestra comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes a la conducta agresiva o violenta.

Además de otros factores, un complejo mapa genético que incluye genes relacionados con diversos sistemas de neurotransmisión estaría implicado en la regulación de la agresión y la violencia. En los estudios de laboratorio, la conducta agresiva se evalúa generalmente bajo las mismas condiciones ambientales. Sin embargo, esta conducta se explica en la actualidad mediante el efecto de la interacción de diversos ambientes físicos y sociales que se encuentran en constante cambio. En este sentido, los datos empíricos ponen de manifiesto que las vías neuroquímicas implicadas en la agresión dependen de la experiencia, por lo que en diversos ambientes pueden emerger fenotipos conductuales diferentes. Todo ello sería consecuencia de la interacción entre genes y ambiente, fundamental para la comprensión y el estudio de la agresión y la violencia.

Los estudios preliminares en humanos estaban focalizados en el análisis de la información clínica proveniente de personas que padecían anomalías genéticas en los cromosomas sexuales. Estos trabajos mostraron resultados contradictorios, por lo que se toman como información adicional a los trabajos actuales llevados fundamentalmente a cabo desde la genética de la conducta, cuyo objetivo es explicar las diferencias individuales en rasgos psicológicos, atribuyéndolas a fuentes genéticas y ambientales. En el caso de la agresividad, las estimaciones sobre heredabilidad no son consistentes, por lo que se atribuye un papel fundamental a las variaciones en los factores ambientales. Por otra parte, hay que diferenciar entre la agresión persistente (que en muchas ocasiones va ligada a la patológica) y la puntual u ocasional, ya que la primera se explica fundamentalmente por factores genéticos, mientras que la segunda sería el resultado de la interacción de los genes y el ambiente. Las diferencias individuales en el funcionamiento de diversos sistemas de neurotransmisión, aunque principalmente del serotoninérgico, se han relacionado con la etiología de la agresividad y de la violencia. Uno de los genes candidatos comúnmente señalado en los diversos estudios es el de la MAO-A, ya que tanto la ausencia completa de actividad de este enzima (en animales y humanos), como su actividad incrementada dentro del rango fisiológico (en el caso de humanos), se asocian con un aumento de la conducta agresiva. Ello indica que la hipo y la hiperreactividad de la MAO-A pueden ser un factor que contribuya a una exacerbación de la agresión [53,54].

Algunos factores ambientales como el maltrato y la respuesta ante el estrés tienen un efecto importante sobre la expresión de genes específicos y, consecuentemente, en la conducta agresiva de las personas. Sin embargo, es probable que existan diferencias genéticas individuales que regulen la respuesta conductual ante estos factores ambientales. Además, la interacción entre los alelos de algunos polimorfismos genéticos y los estresores ambientales indica que los primeros pueden proteger o predisponer a la comisión de abusos por parte del maltratador. En definitiva, se está progresando considerablemente en el conocimiento de los factores genéticos que pueden contribuir a la aparición y al desarrollo, e instauración como rasgo, de la violencia humana. La investigación animal es necesaria y tiene que considerarse como preliminar e informativa, permitiendo indagar en aquellos aspectos que podrían descifrar las claves genéticas más importantes. Los avances provenientes de la genética de la conducta, con el desarrollo de diversas técnicas como las relacionadas con la identificación de genes concretos y las que analizan el cerebro humano *in vivo*, han potenciado la realización de estudios cada vez más meticulosos y precisos. Es esencial considerar que el ambiente desempeña un papel importante en la expresión de un rasgo que tiene una determinada carga genética, por lo que su modulación, control y manipulación puede ser fundamental para la prevención y el tratamiento de los actos violentos.

Bibliografía

1. Popova NK. From gene to aggressive behavior: the role of brain serotonin. *Neurosci Behav Physiol* 2008; 38: 471-5.
2. Jacobs PA, Brunton M, Melville MM, Brittain RP, McClellent WF. Aggressive behavior, mental sub-normality and the XYY male. *Nature* 1965; 208: 1351-2.
3. Rhee SH, Waldman ID. Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull* 2002; 128: 490-529.
4. Brendgen M, Dionne G, Girard A, Boivin M, Vitaro F, Perusse D. Examining genetic and environmental effects on social aggression: a study of 6-year-old twins. *Child Dev* 2005; 76: 930-46.
5. Coccaro EF, Bergeman CS, Kavoussi RJ, Seroczynski AD. Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 273-84.
6. Eysenck H, Fulker D. The components of type A behaviour and its genetic determinants. *Act Nerv Super (Praha)* 1982; Suppl 3 (Pt 1): 111-25.
7. Haberstick BC, Schmitz S, Young SE, Hewitt JK. Genes and developmental stability of aggressive behavior problems at home and school in a community sample of twins aged 7-12. *Behav Genet* 2006; 36: 809-19.
8. Hudziak JJ, Van Beijsterveldt CE, Bartels M, Rietveld MJ, Rettew DC, Derks EM, et al. Individual differences in aggression: genetic analyses by age, gender, and informant in 3-, 7-, and 10-year-old Dutch twins. *Behav Genet* 2003; 33: 575-89.
9. Ligthart L, Bartels M, Hoekstra RA, Hudziak JJ, Boomsma

- DI. Genetic contributions to subtypes of aggression. *Twin Res Hum Genet* 2005; 8: 483-91.
10. Rushton JP, Fulker DW, Neale MC, Nias DK, Eysenck HJ. Altruism and aggression: the heritability of individual differences. *J Pers Soc Psychol* 1986; 50: 1192-8.
 11. Sluyter F, Keijser JN, Boomsma DI, Van Doornen LJ, Van den Oord EJ, Snieder H. Genetics of testosterone and the aggression-hostility-anger (AHA) syndrome: a study of middle-aged male twins. *Twin Res* 2000; 3: 266-76.
 12. Van Beijsterveldt CE, Bartels M, Hudziak JJ, Boomsma DI. Causes of stability of aggression from early childhood to adolescence: a longitudinal genetic analysis in Dutch twins. *Behav Genet* 2003; 33: 591-605.
 13. Vermeiren R. Psychopathology and delinquency in adolescents: a descriptive and developmental perspective. *Clin Psychol Rev* 2003; 23: 277-318.
 14. Tellegen A, Lykken DT, Bouchard TJ, Jr, Wilcox KJ, Segal NL, Rich S. Personality similarity in twins reared apart and together. *J Pers Soc Psychol* 1988; 54: 1031-9.
 15. Eley TC, Lichtenstein P, Stevenson J. Sex differences in the etiology of aggressive and nonaggressive antisocial behavior: results from two twin studies. *Child Dev* 1999; 70: 155-68.
 16. Eley TC, Lichtenstein P, Moffitt TE. A longitudinal behavioral genetic analysis of the etiology of aggressive and nonaggressive antisocial behavior. *Dev Psychopathol* 2003; 15: 383-402.
 17. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 profile. Burlington, VT: University of Vermont; 1991.
 18. Rowe DC, Vazsonyi AT, Flannery DJ. Sex-differences in crime—do means and within-sex variation have similar causes. *Journal of Research in Crime and Delinquency* 1995; 32: 84-100.
 19. Schaeffer CM, Petras H, Ialongo N, Poduska J, Kellam S. Modeling growth in boys' aggressive behavior across elementary school: links to later criminal involvement, conduct disorder, and antisocial personality disorder. *Dev Psychol* 2003; 39: 1020-35.
 20. Eysenck HJ, Eysenck MW. Personality and individual differences. A natural science approach. New York: Plenum Press; 1985.
 21. Moffitt TE. Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: a developmental taxonomy. *Psychol Rev* 1993; 100: 674-701.
 22. Kendler KS. Psychiatric genetics: a methodologic critique. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 3-11.
 23. Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nat Genet* 1996; 12: 81-4.
 24. Ebstein RP, Benjamin J, Belmaker RH. Behavioral genetics, genomics and personality. In Plomin R, DeFries J, Craig IW, McGuffin P, eds. *Behavior genetics in the postgenomic era*. Washington DC: American Psychological Association; 2002. p. 365-88.
 25. Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 429-42.
 26. Kruesi MJ, Hibbs ED, Zahn TP, Keysor CS, Hamburger SD, Bartko JJ, et al. A 2-year prospective follow-up study of children and adolescents with disruptive behavior disorders. Prediction by cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid, homovanillic acid, and autonomic measures? *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 429-35.
 27. Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T, Thome J, Rosler M. Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behav Sci Law* 2004; 22: 415-25.
 28. Birmaher B, Stanley M, Greenhill L, Twomey J, Gavrilescu A, Rabinovich H. Platelet imipramine binding in children and adolescents with impulsive behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 914-8.
 29. Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Fitzgerald HE, Little KY, Zucker RA. Overt behavior problems and serotonergic function in middle childhood among male and female offspring of alcoholic fathers. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 1340-8.
 30. Mik HM, Ehtesham S, Baldassarra L, De Luca V, Davidge K, Bender D, et al. Serotonin system genes and childhood-onset aggression. *Psychiatr Genet* 2007; 17: 11.
 31. Ni X, Sicard T, Bulgin N, Bismil R, Chan K, McMain S, et al. Monoamine oxidase a gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatr Genet* 2007; 17: 153-7.
 32. Davidge KM, Atkinson L, Douglas L, Lee V, Shapiro S, Kennedy JL, et al. Association of the serotonin transporter and 5HT1Dbeta receptor genes with extreme, persistent and pervasive aggressive behaviour in children. *Psychiatr Genet* 2004; 14: 143-6.
 33. Patkar AA, Berrettini WH, Hoehe M, Thornton CC, Gottheil E, Hill K, et al. Serotonin transporter polymorphisms and measures of impulsivity, aggression, and sensation seeking among African-American cocaine-dependent individuals. *Psychiatry Res* 2002; 110: 103-15.
 34. Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M. Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 34-8.
 35. New AS, Gelernter J, Yovell Y, Trestman RL, Nielsen DA, Silverman J, et al. Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive-aggression measures: a preliminary study. *Am J Med Genet* 1998; 81: 13-7.
 36. Gelernter J, Kranzler H, Lacobelle J. Population studies of polymorphisms at loci of neuropsychiatric interest (tryptophan hydroxylase (TPH), dopamine transporter protein (SLC6A3), D3 dopamine receptor (DRD3), apolipoprotein E (APOE), mu opioid receptor (OPRM1), and ciliary neurotrophic factor (CNTF)). *Genomics* 1998; 52: 289-97.
 37. Verona E, Joiner TE, Johnson F, Bender TW. Gender specific gene-environment interactions on laboratory-assessed aggression. *Biol Psychol* 2006; 71: 33-41.
 38. Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, Van Oost BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 1993; 262: 578-80.
 39. Alia-Klein N, Goldstein RZ, Kriplani A, Logan J, Tomasi D, Williams B, et al. Brain monoamine oxidase A activity predicts trait aggression. *J Neurosci* 2008; 28: 5099-104.
 40. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297: 851-4.
 41. Newman TK, Sygailo YV, Barr CS, Wendland JR, Champoux M, Graessle M, et al. Monoamine oxidase A gene promoter variation and rearing experience influences aggressive behavior in rhesus monkeys. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 167-72.
 42. Foley DL, Eaves LJ, Wormley B, Silberg JL, Maes HH, Kuhn J, et al. Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 738-44.
 43. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, et al. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 903-13.
 44. Ducci F, Enoch MA, Hodgkinson C, Xu K, Catena M, Robin RW, et al. Interaction between a functional MAOA locus and childhood sexual abuse predicts alcoholism and antisocial personality disorder in adult women. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 334-47.
 45. Haberstick BC, Lessem JM, Hopfer CJ, Smolen A, Ehringer MA, Timberlake D, et al. Monoamine oxidase A (MAOA) and antisocial behaviors in the presence of childhood and adolescent maltreatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 135B: 59-64.
 46. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress reactivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1450-7.
 47. Beaver KM, Wright JP, DeLisi M, Walsh A, Vaughn MG, Boisvert D, et al. A gene × gene interaction between DRD2 and DRD4 is associated with conduct disorder and antisocial behavior in males. *Behav Brain Funct* 2007; 3: 30.

48. Congdon E, Lesch KP, Canli T. Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 27-32.
49. Craig IW. The importance of stress and genetic variation in human aggression. *Bioessays* 2007; 29: 227-36.
50. Mednick SA, Christiansen KO. *Biosocial bases of criminal behavior*. New York: Gardner Press; 1977.
51. Raine A. Biosocial studies of antisocial and violent behavior in children and adults: a review. *J Abnorm Child Psychol* 2002; 30: 311-26.
52. Popma A, Raine A. Will future forensic assessment be neurobiologic? *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006; 15: 429-44.
53. Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 536-46.
54. Gallardo-Pujol D, Forero CG, Maydeu-Olivares A, Andrés-Pueyo A. Desarrollo del comportamiento antisocial: factores psicobiológicos, ambientales e interacciones genotipo-ambiente. *Rev Neurol* 2009; 48: 191-8.

The genetics of human violence

Introduction. In the last decade a great amount of progress has been made in the field of the neurobehavioural genetics of aggression and violence.

Aim. To analyse and summarise the main genetic influences related with these behaviours in human beings.

Development. The importance of genetic factors in the variation of aggressive behaviour in children, teenagers and adults is highlighted. The genetic and environmental origins of stability in the development of aggressive behaviour are then discussed. The article concludes by reporting on several studies focused on the search for aggressiveness genes.

Conclusions. Although considerable progress has been made in our understanding of the role played by genes in aggressive, violent and antisocial behaviour, as well as the interaction between genetic and environmental factors, today the exact mechanisms by which genetic factors contribute to these behaviours are still not fully understood. Genetic aspects probably influence biological factors, such as arousal, levels of hormones and neurotransmitters, among other things, which in turn have an effect on behaviour. Analysing and understanding each of these parameters is essential to gain a better understanding of the biological mechanisms underlying aggressive or violent behaviour. Moreover, other environmental factors such as abuse and response to stress exert an important effect on the expression of specific genes and, as a result, on people's aggressive behaviour.

Key words. Abuse. Behavioural genetics. Gender differences. Genes. MAO-A. Violence.