

Desarrollo del comportamiento antisocial: factores psicobiológicos, ambientales e interacciones genotipo-ambiente

D. Gallardo-Pujol, C.G. Forero, A. Maydeu-Olivares, A. Andrés-Pueyo

DESARROLLO DEL COMPORTAMIENTO ANTISOCIAL:
FACTORES PSICOBIOLOGICOS, AMBIENTALES E INTERACCIONES GENOTIPO-AMBIENTE

Resumen. Introducción. El comportamiento antisocial es un fenómeno amplio y complejo con profundas implicaciones en neurología y psiquiatría. Para poder enfrentarse a una tarea tan compleja como estudiar el desarrollo ontogenético del comportamiento antisocial hace falta comprobar la existencia de mecanismos fisiológicos relacionados con él y entender cómo los factores ambientales pueden modular su funcionamiento. Objetivo. Revisar los conocimientos que tenemos acerca del desarrollo del comportamiento antisocial, y de la interacción entre factores ambientales y genéticos. Desarrollo. Investigaciones recientes han puesto de relieve alteraciones cerebrales que están asociadas al comportamiento violento, tanto desde el punto de vista estructural como funcional o bioquímico. La investigación genética también ha realizado avances en este terreno, como la detección de algunos genes –como el de la monoaminooxidasa A (MAOA)– relacionados con el comportamiento antisocial. Sin embargo, no debemos olvidar los factores ambientales en el desarrollo de éste. Estudios recientes indican que aquellos individuos portadores de una versión poco funcional del gen MAOA y que reciben un grave maltrato son más propensos al comportamiento antisocial. La significación biológica de esta interacción es relevante, ya que ciertos mecanismos biológicos subyacentes pueden explicar la etiopatogenia del comportamiento antisocial, aunque sea a un nivel muy elemental. Conclusiones. Los estudios mostrados, a pesar de ser pioneros, tienen una gran limitación, y es que a pesar de las evidencias de que todas las variables presentadas están asociadas al comportamiento antisocial, no hay una evidencia causal directa sobre su efecto en éste último. Sin duda, el estudio futuro de los mecanismos psicobiológicos y la comprensión de su modulación ambiental ofrecerán dianas terapéuticas y de prevención para el abordaje del comportamiento antisocial en todas sus vertientes. [REV NEUROL 2009; 48: 191-8]

Palabras clave. Agresión. Entorno. Epistasia genética. Estudios correlacionales. Genética conductual. Interacción gen-entorno. MAOA. RMf. Transportador de 5-HT. Trastorno antisocial de la personalidad. Violencia.

INTRODUCCIÓN

En general, el comportamiento antisocial puede definirse como un patrón general de desprecio y violación de los derechos de los demás, que comienza en la infancia o el principio de la adolescencia y continúa en la edad adulta [1]. El comportamiento antisocial es un fenómeno muy amplio que incluye distintos tipos de acciones, de las cuales destacan diferentes tipos de agresión, robos, engaños, conductas impulsivas, ultrajes y violencia entre sus diferentes manifestaciones. Estos comportamientos se pueden manifestar tanto en el ámbito clínico como normativo. Sin embargo, aunque sería interesante poder distinguir en cada caso cuándo empieza uno y cuándo acaba otro, la confusión existente en la bibliografía en referencia a los términos ‘agresión’, ‘agresividad’, ‘agresión impulsiva’ u otros es tan grande [2], que en este trabajo consideraremos la definición arriba propuesta por ser lo suficientemente amplia.

Las consecuencias de todos estos comportamientos se traducen en una grave preocupación social en la actualidad, ya que constituyen el núcleo de la delincuencia violenta. Por ejemplo,

cada año se producen más de 5,4 millones de crímenes violentos en Estados Unidos [3]. En España, las cifras son también elevadas, de hasta 115.000 delitos violentos (p. ej., homicidios, violaciones o robos con violencia) en el año 2000 [4]. Esto ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a considerar la violencia y sus manifestaciones como uno de los problemas de salud pública más apremiantes del planeta [5].

Conocer los mecanismos que causan este tipo de comportamientos, y también detectar precozmente a los individuos con riesgo de presentarlos, debe permitir esclarecer su etiopatogenia y, en consecuencia, poder ofrecer dianas de intervención preventiva y terapéutica durante el desarrollo [6].

El objetivo del presente trabajo consiste en revisar los conocimientos que tenemos hoy día acerca del origen y desarrollo del comportamiento antisocial y, especialmente, de la interacción entre factores ambientales y genéticos.

NEUROANATOMÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE LA AGRESIÓN

El primer paso para enfrentarse a una tarea tan compleja como estudiar el desarrollo ontogenético del comportamiento antisocial consiste en comprobar si hay mecanismos fisiológicos que se relacionen con él [7]. ¿Acaso es el cerebro de las personas violentas diferente de las personas que no se comportan de ese modo? Investigaciones recientes han puesto de relieve alteraciones estructurales que se asocian al comportamiento violento [8], como la corteza prefrontal ventromedial, la corteza cingulada anterior, la amígdala o la corteza prefrontal dorsal lateral. Precisamente la lesión de algunas de estas estructuras ya se había asociado anteriormente al comportamiento antisocial, so-

Aceptado tras revisión externa: 29.01.09.

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Facultad de Psicología. Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. David Gallardo Pujol. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Facultad de Psicología. Universitat de Barcelona. Pg. Vall d'Hebron, 171. E-08035 Barcelona. Fax: +34 934 021 362. E-mail: david.gallardo@ub.edu

Trabajo parcialmente financiado por los proyectos SEJ2006-08204/PSIC, del Ministerio de Educación y Ciencia, y 2007-PBR-2, de la Generalitat de Catalunya.

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Moléculas relacionadas con el comportamiento agresivo y efectos proagresivos o antiagresivos (adaptado de [18]).

	Acción proagresiva	Acción antiagresiva
Neurotransmisores y neuropéptidos		
Serotonina (5-HT)	Niveles reducidos o recambio reducido de 5-HT Ratones 5-HT _{1B} ^{-/-}	Incremento de los niveles de 5-HT y agonistas del receptor 5-HT _{1A}
Histamina (HA)	Inyección intracerebral de HA	Decremento en los niveles de HA Bloqueadores de los receptores H ₁ Ratones H ₁ ^{-/-}
Norepinefrina (NE)	Antagonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos (evidencia mezclada) Agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos Ratones α_2C ^{-/-}	Bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos Ratones con sobreexpresión de α_{2C} <i>Knock-out</i> de β -hidroxilasa
Dopamina (DA)	Agonistas del receptor D ₂	Ratones D _{2L} ^{-/-}
Acetilcolina (ACh)	Agonistas del receptor muscarínico de la ACh Supersensibilidad colinérgica de origen genético	
Ácido γ -aminobutírico (GABA)	Antagonistas del receptor GABA	Agonista del receptor GABA _A Ratones GAD65 ^{-/-} y GAD ^{+/-}
Glutamato	Agonistas del glutamato	
Adenosina	<i>Knock-out</i> del receptor A _{2a} (en ratones)	Agonista del receptor A ₁
Sustancia P (SP)	Antagonista del receptor NK-1 (en ratas)	Administración de SP en ratones Antagonista del receptor NK-1 de gatos Ratones NK-1 ^{-/-}
Péptidos opioides	Contenido disminuido de met-enkefalina Deficiencia de enkefalina (<i>knock-out</i> en ratones)	Diferentes agonistas de los receptores opioides Morfina
Colecistocinina (CCK)	Agonistas CCK _B	Antagonistas CCK _B
Arginina vasopresina (AVP)	Microinyección de AVP Niveles incrementados de AVP Actividad neuronal AVP incrementada	Receptor del antagonista AVP
Oxitocina (OT)	<i>Knock-out</i> OT (evidencia mezclada)	<i>Knock-out</i> OT (evidencia mezclada)
Óxido nítrico (NO)	Inhibición de la NOS neuronal en ratones macho <i>Knock-out</i> NOS neuronal (en ratones macho)	Inhibición de la NOS neuronal en hembras de perrito de la pradera Ratones hembra NOS ^{-/-} neuronal Ratones macho NOS ^{-/-} endotelial
Hormonas esteroides	Andrógenos Estrógenos <i>Knock-out</i> del receptor de estrógenos (isoforma α), en ratones hembra <i>Knock-out</i> del receptor de estrógenos (isoforma β), en ratones macho Glucocorticoides Adrenalectomía	Ratones mutantes para el receptor de andrógenos (espontánea) Ratones P450 ^{-/-}
Enzimas metabólicos		
Monoaminoxidasa A (MAOA)	<i>Knock-out</i> MAOA en ratones Deficiencia de MAOA (mutación puntual) en humanos	Inhibidores de la MAOA
Catecol-O-metiltransferasa (COMT)	Ratones COMT ^{+/-}	
Endopeptidasa neutral (NEP)	Ratones NEP ^{-/-}	

bre todo en relación con el empeoramiento de las conductas morales y sociales tras lesiones en la corteza prefrontal [9]; posteriormente se ha confirmado esta asociación [10-12], incluso cuando la lesión es infantil y se evalúan las consecuencias a largo plazo [9,13]. Otros autores, como Raine et al, han estudiado cambios estructurales más finos en el cerebro de pacientes con trastorno antisocial de la personalidad [14] y han

encontrado una reducción en el volumen de materia blanca prefrontal en ausencia de lesiones en aquellos sujetos con una mayor predisposición al comportamiento antisocial. Otros estudios de este mismo grupo han mostrado que, además de la reducción de volumen de materia blanca, existe un metabolismo reducido de la glucosa [15], al menos en ciertos tipos de asesinos y homicidas.

Tabla I. Moléculas relacionadas con el comportamiento agresivo y efectos proagresivos o antiagresivos (adaptado de [18]) (cont.).

	Acción proagresiva	Acción antiagresiva
Citocinas / Factores de crecimiento (neurotrofinas)		
Interleucinas	Ratones <i>knock-out</i> IL-6 ^{-/-}	Administración de IL-1β Sobreexpresión de IL-6 en ratones
Factor de crecimiento tumoral α (TGF-α)	Sobreexpresión de TGF-α en ratones	
Factor neurotrófico de protección neuronal (BDNF)	Ratones BDNF ^{+/-}	
Proteínas de señalización		
α-Ca ²⁺ -calmodulina dependiente de cinasa II (α-CaMKII)	Ratones α-CaMKII ^{+/-}	Ratones α-CaMKII ^{-/-}
Región de agrupamiento de los puntos de rotura (BCR)	Ratones Bcr ^{-/-}	
Regulador de la proteína G de señalización-2 (RGS2)		Ratones Rgs2 ^{-/-}
Polipéptido VGF		Ratones VGF ^{-/-}

ASPECTOS BIOQUÍMICOS DEL COMPORTAMIENTO ANTISOCIAL

De todos modos, a pesar de los espectaculares avances que se han producido recientemente en las técnicas de neuroimagen, se precisan también aproximaciones complementarias para el estudio del cerebro de los sujetos violentos para apreciar no sólo cómo son estructuralmente, sino para ver cómo funcionan bioquímicamente. En este sentido, sobresalen los estudios de Virkunen et al, quienes relacionaron la función serotoninérgica con trastornos relacionados con el control de los impulsos [16]. Con posterioridad, el grupo de Coccaro ha relacionado con bastante éxito la función serotoninérgica con comportamientos del espectro antisocial [11,17], como por ejemplo la agresión impulsiva. La serotonina (5-HT) no ha sido el único neurotransmisor implicado en el comportamiento antisocial, aunque sí el más importante. Concretamente, se ha demostrado que niveles bajos de 5-HT se asocian a niveles más elevados de impulsividad y agresividad, e incluso las manipulaciones que reducen los niveles de 5-HT incrementan posteriormente los niveles de impulsividad y agresividad [18].

También se han visto implicados otros neurotransmisores, como la dopamina. Así, parece que el comportamiento agresivo requiere que las neuronas dopaminérgicas mesocorticolímbicas permanezcan intactas [19], aunque estas neuronas también están implicadas en aspectos motivacionales en otros comportamientos. El ácido γ-aminobutírico (GABA), la noradrenalina, el óxido nítrico o la monoaminoxidasa (MAO), entre otros, se han relacionado de una forma u otra con aspectos del comportamiento antisocial [18].

Las hormonas esteroideas también se han involucrado en comportamientos relacionados con la conducta antisocial, como la agresión [18]. La castración, por ejemplo, reduce enormemente las conductas agresivas en muchas especies, aunque algunos estudios recientes han documentado ciertas excepciones [20,21]. Sin embargo, incluso en humanos, la testosterona desempeña un papel muy importante. En un estudio reciente, Hermans et al [22] administraron testosterona a voluntarias jóvenes y posteriormente se exploró, mediante resonancia magnética funcional,

la respuesta de diferentes zonas cerebrales frente a una tarea de reconocimiento de expresiones faciales. Encontraron que aquellas áreas que presentaban una activación mayor eran la amígdala y el hipotálamo, junto con la corteza orbitofrontal (área 47 de Brodmann), regiones todas ellas implicadas en conductas agresivas y en el control del impulso en humanos, aspectos claves en el comportamiento antisocial [22]. En la tabla I se resumen las diferentes moléculas que afectan de una manera u otra al comportamiento agresivo.

NEUROGENÉTICA DE LA AGRESIÓN

Otro nivel biológico que requiere análisis corresponde a las bases genéticas del comportamiento antisocial. Estudios de genética cuantitativa informan de que alrededor del 50% de la variabilidad de este comportamiento en la población se debe a la variabilidad en los genes de esa población; así lo indican la mayoría de estudios en humanos [23]. Estos datos apoyan la idea de que una parte importante de la etiología del comportamiento tiene relación con los genes. Sin embargo, los esfuerzos realizados hasta ahora para encontrar genes concretos con un gran efecto no han cubierto las expectativas generadas.

Entre éstos, sin duda, el caso más espectacular fue el hallazgo realizado por Brunner et al [24], quienes encontraron que una mutación puntual en el gen de la monoaminoxidasa A (*MAOA*) parecía ser el responsable del comportamiento manifiestamente antisocial de los hombres de una familia neerlandesa. Como la mutación puntual identificada en los varones de esta familia provoca la pérdida de función del gen *MAOA*, dicha pérdida se consiguió en el ratón por delección de parte del gen ortólogo sinténicamente (obteniéndose por tanto un *knock-out*) [25]. Estudios posteriores han sido incapaces de replicar este efecto tan potente, aunque sí han replicado efectos menores [26,27].

Otros genes se han asociado también al comportamiento impulsivo [28], como el transportador de 5-HT (*5-HTT*). Se sabe que este gen muestra dos alelos diferentes, uno corto y otro largo, que corresponden en concreto al polimorfismo 5-HTTLPR

(*5-HTT gene linked polymorphic region*), situado en la región reguladora del gen *5-HTT*. El alelo corto del *5-HTT* se ha asociado con niveles de expresión reducidos de *5-HTT* en el cerebro y, en consecuencia, con una recaptación insuficiente de *5-HT* de la sinapsis [29] y con una respuesta exagerada al estrés [30,31]. Parece, pues, que un buen funcionamiento del sistema serotoninérgico es imprescindible para un adecuado control de los impulsos [32,33], y que varios de los genes que forman parte de la regulación de este sistema desempeñan un papel importante en comportamientos agresivos, violentos o impulsivos [34] (*5-HTT*, *MAOA* o el gen que codifica para la triptófano hidroxilasa 1, *TPHI*). En otros aspectos de la agresión, como la que se da en la enfermedad de Alzheimer, se ha observado una relación entre los comportamientos agresivos y algunos genes del sistema dopaminérgico, en concreto, *DRDI* [35].

Así pues, los efectos de los genes en el comportamiento antisocial parecen ser moderados e incapaces de explicar por sí solos la variabilidad en el comportamiento antisocial. Por otro lado, y sin lugar a dudas, hay factores ambientales muy relevantes para explicar la etiología del comportamiento antisocial.

FACTORES AMBIENTALES Y COMPORTAMIENTO ANTISOCIAL

Para comprender el desarrollo de algunos rasgos asociados con el comportamiento antisocial, como la agresividad, conviene entender el desarrollo natural de ésta. Quizás la mejor información actual proviene de los estudios longitudinales llevados a cabo por el grupo de Tremblay, de la Universidad de Montreal [36]. Estos estudios, iniciados en la década de los años setenta, pusieron de relieve que, en contra de la percepción habitual, la edad en la que los niños son más agresivos es entre 1 y 4 años, y no durante la adolescencia [37], como habitualmente se considera. No obstante, cuando los adolescentes empiezan a separarse de los padres y amplían el repertorio de amistades o compañías, intensifican la gravedad de aquellos actos antisociales que puedan cometer [37]. También en esta línea, Widom fue la primera investigadora que aportó evidencias empíricas acerca de los efectos de la adversidad ambiental sobre el desarrollo del comportamiento antisocial [38], rompiendo así el tópico que afirmaba que la violencia genera violencia [39]. Hizo un seguimiento longitudinal de un grupo de chicos que habían sido víctimas de maltrato. Cabe mencionar que en todos los casos había una sentencia firme que así lo avalaba. El hecho de haber sufrido maltrato infantil incrementaba en un 30% las posibilidades de que los niños o niñas víctimas se convirtieran en maltratadores cuando fueran adultos. Pero este ambiente adverso, por sí mismo, era incapaz de explicar por qué unos niños se convertían en adultos violentos, y otros, no. ¿Cuáles son, pues, los factores que protegen o predisponen al comportamiento antisocial?

INTERACCIONES ENTRE GENOTIPO Y AMBIENTE: EL PAPEL DE LAS VARIACIONES EN EL GEN *MAOA* Y EL MALTRATO INFANTIL

¿Es posible que la diferente respuesta de algunos niños a la adversidad infantil sea el resultado de las diferencias individuales en el funcionamiento de su sistema nervioso? Quien primero investigó esta hipótesis fue el grupo de Cadoret [40], utilizando un estudio realizado con niños adoptivos y padres adoptantes y biológicos. Observaron el comportamiento antisocial y varias me-

didadas de agresividad en un grupo de adoptados de los cuales se tenía constancia de los historiales judiciales y hospitalarios de los padres biológicos, así como de los adoptivos. Hallaron que el comportamiento antisocial de los padres biológicos predecía un incremento en diferentes formas de conducta antisocial. También encontraron que el ambiente de crianza influía significativamente en el incremento de comportamiento antisocial. En resumen, el grupo de Cadoret halló que la interacción entre factores genéticos y ambientales, así como los ambientales en sí, eran responsables de la variabilidad en la agresividad y del trastorno de conducta en los adoptados.

Sin embargo, este estudio pasó bastante desapercibido y no fue hasta 2002 cuando empezó a resolverse la dicotomía entre genes y ambiente en el ámbito del comportamiento antisocial y se retomó este problema. El grupo de Caspi y Moffitt [41], del Institute of Psychiatry de Londres, fue el primero en demostrar una relación directa entre el efecto del entorno en combinación con un gen particular, el de la *MAOA*, cuando investigaron una población de chicos, desde la infancia hasta la edad adulta, en el marco de un estudio longitudinal. Hasta el momento, algunos estudios habían relacionado el gen de la *MAOA* con el comportamiento violento [24], y otros habían demostrado el efecto del maltrato infantil en el desarrollo del comportamiento antisocial [38,39]. Basándose en estos hallazgos, Caspi et al plantearon la hipótesis de que la *MAOA* podía moderar la influencia de la adversidad ambiental en los sistemas neurales implicados en el desarrollo del comportamiento antisocial. Para poner a prueba esta hipótesis utilizaron a los miembros del *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study*, una cohorte de 1.037 individuos seguidos durante más de 30 años. El uso de esta cohorte planteó tres ventajas importantes: por un lado, los participantes en el estudio constituyen una buena muestra y representan a la población general; por otro, la muestra tiene bien caracterizada la historia de adversidad ambiental de cada individuo, y tercero, esta muestra también tiene caracterizadas de forma rigurosa las diferentes formas de comportamiento antisocial que protagonizaron sus miembros. Entre los resultados obtenidos destaca el hallazgo de interacciones significativas entre el gen de la *MAOA* y el grado de adversidad infantil cuando se estudiaba el trastorno de conducta entre los 10 y 18 años, cuando se estudiaba el número de arrestos y condenas a los 26 años, o cuando se estudiaban otras medidas como la disposición hacia la violencia, o bien síntomas del trastorno antisocial de la personalidad. Todos los resultados iban en la misma línea. Aquellos individuos que eran portadores de una versión poco funcional del gen de la *MAOA* y que habían sufrido grave maltrato, presentaban puntuaciones más proclives a la antisocialidad en todas las medidas analizadas. Pero, ¿qué entendemos por versión poco funcional de la *MAOA*? Para el gen *MAOA* se ha descrito un polimorfismo de tipo VNTR (número variable de repeticiones en tándem) en la región promotora que da lugar a cuatro alelos diferentes en función de si hay 3, 3,5, 4 ó 5 copias de una secuencia de 30 pares de bases. Los alelos con 3,5 ó 4 copias de dicha secuencia se transcriben con mayor eficiencia (de 2-10 veces más) que los alelos con 3 ó 5 repeticiones. De esto se deduce que hay una longitud óptima en esta región del gen que influye en su tasa de actividad transcripcional [42]. Por ello son importantes las implicaciones de la funcionalidad de la *MAOA* en el desarrollo de los sistemas de neurotransmisión regulados por ella, cómo veremos más adelante, ya que un déficit crónico de *MAOA* puede provocar una hiperreactividad de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos [43,44].

Tabla II. Resumen de los estudios acerca de las interacciones genotipo-ambiente y comportamiento antisocial.

	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Variables independientes			Período estudiado			Variables dependientes				
			Adversidad ambiental	MAOA	G×E	Infancia	Adolescencia	Edad adulta	Índice compuesto	Arrestos	Agresividad	Impulsividad	
Kim-Cohen et al [47]	Longitudinal	975	•	•	•	•				•			
Huizinga et al [61]	Longitudinal	277	•	•	•		•	•		•	•	•	
Widom et al [48]	Longitudinal	376	•	•	•	•	•	•		•			
Haberstick et al [62]	Longitudinal	774	•	•	•	•	•	•		•	•		
Foley et al [49]	Longitudinal	514	•	•	•	•	•						
Caspi et al [41]	Longitudinal	1.027	•	•	•	•	•	•		•	•	•	
Tuvblad et al [50]	Gemelos	2.133	•	•	•		•			•			
Button et al [51]	Gemelos	656	•	•	•	•	•						
Sjöberg et al [52]	Transversal	119	•	•	•		•	•		•			
Young et al [63]	Transversal	247	•	•	•		•						
Contini et al [57]	Transversal	360		•							•		
Passamonti et al [26]	Transversal	50		•							•		•
Wargelius et al [53]	Transversal	-	•	•	•		•						
Nilsson et al [54]	Transversal	4.260	•	•	•		•	•		•			
Huang et al [55]	Transversal	766	•	•				•				•	•
Zammit et al [58]	Transversal	346		•							•		
Beitchman et al [59]	Transversal	100		•		•		•				•	
Verona et al [56]	Experimental	111	•	•	•			•				•	
Newman et al [60]	Experimental	45	•	•	•	•	•					•	
Barr et al [30]	Experimental	-		•		•	•					•	

MAOA: monoaminoxidasa A; G×E: factor de interacción entre genotipo y ambiente.

Este estudio de Caspi et al [41] representó un punto de inflexión en los estudios sobre desarrollo de psicopatología, especialmente porque abrió el camino a otros análisis de diferentes factores de riesgo ambientales conocidos y de cómo estos interactúan con factores de riesgo genéticos también conocidos. En esta línea, el mismo grupo ha abierto el camino para la investigación de las interacciones entre sucesos vitales y el transportador de serotonina en la génesis de la depresión [45], o la interacción entre el gen de la catecol-O-metiltransferasa y el consumo de cannabis y síntomas psicóticos [46].

Después de este estudio seminal, se han desarrollado otros estudios que han descrito diferentes resultados respecto a los hallazgos originales (Tabla II). Por un lado, se ha replicado el efecto de la interacción genes-ambiente en estudios longitudinales [47-49], en estudios de gemelos [50,51] o en estudios transversales [52-59], incluso en primates [60], siendo moderado en general el tamaño del efecto de la interacción ($r = 0,2$) [47]. Por otro lado, también existen estudios que no han conseguido replicar los hallazgos originales de Caspi et al, ya sean longitudinales [61,62] o transversales [63]. Esta disparidad puede deberse a varios factores, como la composición de las mues-

tras o las propiedades de las medidas estudiadas. En general, y a raíz de lo que se observa en la bibliografía, puede afirmarse que la interacción parece sólida y consistente. Pese a ello, no faltan detractores del concepto de interacción genotipo-ambiente [64] que afirma que, en algunos casos, esta interacción puede deberse a artefactos estadísticos. Sin embargo, los autores de este análisis publicaron un estudio [49] que ha sido criticado con posterioridad por sus debilidades estadísticas [65,66]. A pesar de las diferentes críticas, en nuestra opinión, la significación biológica de la interacción es relevante, puesto que mecanismos biológicos subyacentes pueden explicar la etiopatogenia del comportamiento antisocial aunque sea a un nivel muy elemental [67].

PERSPECTIVAS EN LA INVESTIGACIÓN: DE LA DISFUNCIONALIDAD LIMBICOORBITOFRONTAL A LOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Como hemos visto, las interacciones genotipo-ambiente ocurren cuando el efecto de un patógeno ambiental en la salud de una persona es moderado por el genotipo de ésta. En el caso que nos ocu-

pa, hemos visto que el efecto del maltrato es moderado por el gen de la MAOA.

Tanto la neurología como la psiquiatría han realizado ingentes esfuerzos hasta la fecha para encontrar genes directamente relacionados con diferentes patologías. Así, ambas disciplinas pueden beneficiarse enormemente de la investigación en el ámbito de las interacciones genotipo-ambiente, produciendo éstas un gran efecto en la investigación en neurociencia.

Los trabajos presentados, a pesar de ser pioneros, presentan una gran limitación: no tienen una cadena de inferencia causal robusta que sustente las relaciones entre genes, ambiente y comportamiento antisocial [68]. Hay un gran salto conceptual entre la expresión eficiente del gen de la MAOA –cómo el ambiente modela la capacidad de respuesta de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos– y una conducta tan compleja como el comportamiento antisocial. En este tipo de trabajos, por ejemplo, resulta muy difícil –por no decir imposible– controlar toda una serie de variables que pueden afectar a estas relaciones. Sería ideal poder realizar estas comprobaciones en un laboratorio, pero este tipo de trabajos no se puede llevar a la práctica por tres razones [68]: por los aspectos éticos que impiden exponer sujetos a situaciones que les conlleven algún riesgo, porque los modelos animales no pueden igualarse a los modelos humanos en conductas tan complejas, y porque habitualmente el daño que pueden provocar patógenos ambientales reales se acumula durante años y, en cambio, dentro del laboratorio tienen una duración muy limitada.

Para tratar de superar estas limitaciones, algunos trabajos pioneros indican el camino a seguir para comprender cómo funcionan todos estos mecanismos. Meyer-Lindenberg et al [32] plantearon un interesante trabajo en el que estudiaron estructural y funcionalmente el cerebro en función del genotipo de la MAOA y de diferentes características fenotípicas obtenidas a partir de tareas experimentales que podían considerarse análogas de comportamientos violentos. Encontraron que el alelo que da como resultado una menor expresión de la MAOA (*MAOA-L*), asociado previamente al riesgo a presentar conductas violentas, predecía una reducción del volumen límbico y una mayor respuesta de la amígdala en una tarea de reconocimiento facial de emociones, junto con una reactividad disminuida de las regiones reguladoras prefrontales. En hombres, este mismo alelo también se asociaba a cambios en el volumen de la corteza orbitofrontal, a hiperreactividad en la amígdala y el hipocampo en una tarea de recuerdo aversivo, y a una activación del cíngulo empeorada durante una tarea de inhibición cognitiva. En general, Meyer-Lindenberg et al informan de diferencias en el circuito límbico para la regulación emocional y el control cognitivo que pueden estar implicadas en la asociación entre *MAOA* y comportamiento antisocial.

En esta línea, Eisenberger et al [69] exploraron cómo estaban asociados los alelos del gen de la MAOA con las puntuaciones en una escala de agresividad bien establecida [70,71] y con la respuesta a un paradigma de exclusión social [72] en un estudio de neuroimagen funcional. Así, los individuos con *MAOA-L* se mostraron más agresivos que los individuos con *MAOA-H*, y con hipersensibilidad interpersonal y una mayor actividad de la corteza cingulada anterior dorsal en relación a reacciones de exclusión social. Los autores sugieren que la MAOA puede relacionarse con comportamientos agresivos mediante la hipersensibilidad emocional en contextos sociales. Aunque los resultados de este trabajo son muy interesantes, deben tomarse con cautela porque el tamaño de la muestra es muy pequeño y el es-

tudio presenta una serie de limitaciones experimentales [73,74]. Estas estructuras son las mismas que veíamos al principio de este trabajo, cuando hablábamos de las estructuras cerebrales implicadas tempranamente con el comportamiento antisocial.

Así pues, parece que la relación entre la MAOA y el comportamiento antisocial en los agresores vendría dada por una disregulación emocional, básicamente una hiperreactividad funcional, sobre todo en el sistema límbico, y por una falta de control inhibitorio sobre ésta en la corteza prefrontal. Para explicar el comportamiento agresivo, estos hallazgos responden parcialmente a la pregunta de cómo funciona el cerebro del agresor o de alguien que se comporta de forma antisocial. Pero aún queda una pregunta muy importante por contestar: ¿cómo la adversidad ambiental modifica el cerebro de una víctima de maltratos para convertirla en alguien antisocial? Es decir, ¿cuáles son los mecanismos que, en interacción con la MAOA, pueden convertir a alguien en antisocial?

Aquí, sin duda, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la respuesta frente al estrés desempeñan un papel muy importante. De hecho, se ha comprobado en animales que la actividad cerebral en situaciones de estrés crónico, como el que se daría en casos de gran adversidad ambiental, provocan cambios en el funcionamiento del cerebro [75,76]. Situaciones de estrés crónico también pueden dar lugar a cambios en la mielinización o la conectividad neuronales, y otros cambios estructurales [77], precisamente en lugares que se han asociado al comportamiento agresivo, como la corteza prefrontal, la corteza cingular anterior o la amígdala. También es bien conocido que factores ambientales pueden modular la respuesta al estrés, la regulación epigenética debida a varios factores ambientales o el volumen hipocampal, que con anterioridad hemos visto que está implicado en el comportamiento agresivo [78-80].

CONCLUSIONES

A la vista de la bibliografía, podemos afirmar que tenemos un conocimiento parcial del problema y con evidencias causales escasas, aunque las evidencias de asociación entre diferentes variables y el comportamiento antisocial son numerosas. Conocemos la interacción entre genes y ambiente en el desarrollo del comportamiento antisocial, pero tenemos pocos indicios acerca de los mecanismos que nos llevan desde la expresión del gen de la MAOA y la influencia del ambiente hostil durante el desarrollo, hasta el comportamiento antisocial. Sin duda, en el futuro debemos esperar el desarrollo de estudios en el ámbito de la neurociencia cognitiva [68] que confirmen de forma causal el efecto del gen de la MAOA sobre el comportamiento antisocial, así como el efecto de la adversidad ambiental [81], y así estudiar los circuitos que pueden verse afectados de forma conjunta. Este enfoque tiene la ventaja de que permite plantear experimentos y manipular las diferentes variables implicadas, por lo que a diferencia de la mayoría de estudios expuestos en este trabajo, sí permite hacer inferencias causales a partir de los datos.

El punto de partida es sólido. Numerosos investigadores han replicado una y otra vez las asociaciones entre estructuras, funcionamiento cerebral, algunos genes y el comportamiento antisocial. Entender cómo los diferentes niveles interactúan entre ellos (p. ej., mediante el uso de modelos de ecuaciones estructurales) y cómo son regulados por las demandas ambientales, especialmente desde el punto de vista epigenético, será el reto de los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR). Washington DC: APA; 2000.
2. García-Forero C, Gallardo-Pujol D, Maydeu-Olivares A, Andrés-Pueyo A. Disentangling impulsiveness, aggressiveness and impulsive aggression: an empirical approach from self-report measures. *Psychiatry Res* 2009 [in press].
3. Statistics US Bureau of Justice. Criminal victimization. Washington DC: Author; 2006.
4. Díez-Ripollés JL. Algunos rasgos de la delincuencia en España a comienzos del siglo XXI. *Revista Española de Investigación Criminológica* 2006; 1: 1-19.
5. Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R. World report on violence and health. Geneva: World Health Organization; 2002.
6. Rutter M, Giller H, Hagell A. Antisocial behavior by young people. New York: Cambridge University Press; 1998.
7. Moya-Albiol L. Bases neurales de la violencia humana. *Rev Neurol* 2004; 38: 1067-75.
8. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation—a possible prelude to violence. *Science* 2000; 289: 591-4.
9. Anderson SW, Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 1999; 2: 1032-7.
10. Critchley HD, Simmons A, Daly EM, Russell A, Van Amelsvoort T, Robertson DM, et al. Prefrontal and medial temporal correlates of repetitive violence to self and others. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 928-34.
11. Best M, Williams JM, Coccaro EF. Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 8448-53.
12. Navas-Collado E, Muñoz-García JJ. El síndrome disejecutivo en la psicopatía. *Rev Neurol* 2004; 38: 582-90.
13. Schore AN. The effects of early relational trauma on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant Ment Health J* 2001; 22: 201-69.
14. Raine A, Lencz T, Bihrls S, LaCasse L, Colletti P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 119-27.
15. Raine A, Buchsbaum M, Lacasse L. Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 495-508.
16. Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R, Poland RE, Guidotti A, Nemeroff C, et al. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 20-7.
17. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, et al. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 587-99.
18. Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 536-46.
19. Miczek KA, Fish EW, De Bold JF, De Almeida RMM. Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid systems. *Psychopharmacology* 2002; 163: 434-58.
20. Demas GE, Moffatt CA, Drazen DL, Nelson RJ. Castration does not inhibit aggressive behavior in adult male prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Physiol Behav* 1999; 66: 59-62.
21. Trainor BC, Greiwe KM, Nelson RJ. Individual differences in estrogen receptor [alpha] in select brain nuclei are associated with individual differences in aggression. *Behav Horm* 2006; 50: 338-45.
22. Hermans EJ, Ramsey NF, Honk JV. Exogenous testosterone enhances responsiveness to social threat in the neural circuitry of social aggression in humans. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 263-70.
23. Moffitt TE. Genetic and environmental influences on antisocial behaviors: evidence from behavioral-genetic research. *Adv Genet* 2005; 55: 41-104.
24. 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.
25. Cases O, Seif I, Grimsby J, Gaspar P, Chen K, Pourmin S, et al. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* 1995; 268: 1763-6.
26. Passamonti L, Fera F, Magariello A, Cerasa A, Gioia MC, Muglia M, et al. Monoamine oxidase-A genetic variations influence brain activity associated with inhibitory control: new insight into the neural correlates of impulsivity. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 334-40.
27. Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 197-217.
28. Ivorra-Martínez J, Gilabert-Juan J, Moltó-Ruiz MD, Sanjuán J. Genética del temperamento en niños. *Rev Neurol* 2007; 45: 418-23.
29. Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, Murphy DL. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 1999; 88: 83-7.
30. Barr CS, Newman TK, Shannon C, Parker C, Dvoskin RL, Becker ML, et al. Rearing condition and rh5-HTTLPR interact to influence limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in infant macaques. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 733-8.
31. Canli T, Qiu M, Omura K, Congdon E, Haas BW, Amin Z, et al. Neural correlates of epigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 16033-8.
32. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, Hariri AR, Pezawas L, Blasi G, et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 6269-74.
33. Coccaro EF. Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 52-62.
34. Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 336-51.
35. Holmes C, Smith H, Ganderton R, Arranz M, Collier D, Powell J, et al. Psychosis and aggression in Alzheimer's disease: the effect of dopamine receptor gene variation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 777-9.
36. Tremblay RE, Pihl RO, Vitaro F, Dobkin PL. Predicting early onset of male antisocial behavior from preschool behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 732-9.
37. Tremblay RE. The development of aggressive behaviour during childhood: what have we learned in the past century? *Int J Behav Dev* 2000; 24: 129-41.
38. Widom CS. The cycle of violence. *Science* 1989; 244: 160-6.
39. Widom CS. Does violence beget violence? A critical examination of the literature. *Psychol Bull* 1989; 106: 3-28.
40. Cadoret RJ, Yates WR, Troughton E, Woodworth G, Stewart MA. Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 916-24.
41. 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.
42. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 1998; 103: 273-9.
43. Denney RM, Koch H, Craig IW. Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat. *Hum Genet* 1999; 105: 542-51.
44. Cases O, Vitalis T, Seif I, DeMaeyer E, Sotelo C, Gaspar P. Lack of barrels in the somatosensory cortex of monoamine oxidase A-deficient mice: role of a serotonin excess during the critical period. *Neuron* 1996; 16: 297-307.
45. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386-9.
46. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene × environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1117-27.
47. 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.
48. Widom CS, Brzustowicz LM. MAOA and the 'cycle of violence': childhood abuse and neglect, MAOA genotype, and risk for violent and antisocial behavior. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 684-9.
49. 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.
50. Tuvblad C, Grann M, Lichtenstein P. Heritability for adolescent antisocial behavior differs with socioeconomic status: gene-environment interaction. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 734-43.
51. Button TMM, Scourfield J, Martin N, Purcell S, McGuffin P. Family dysfunction interacts with genes in the causation of antisocial symptoms. *Behav Genet* 2005; V35: 115-20.
52. Sjöberg RL, Nilsson KW, Wargelius HL, Leppert J, Lindström L, Oreland L. Adolescent girls and criminal activity: role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 159-64.
53. Wargelius HL, Nilsson KW, Sjöberg RL, Oreland L. MAO-A genotype interaction with environment (psychosocial factors) and risk for crimi-

- nality and alcohol related problems. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (Suppl): S325.
54. Nilsson KW, Sjoberg RL, Damberg M, Leppert J, Ohrvik J, Alm PO, et al. Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 121-7.
 55. 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* 2004; 29: 1498-505.
 56. Verona E, Joiner TE, Johnson F, Bender TW. Gender specific gene-environment interactions on laboratory-assessed aggression. *Biol Psychol* 2006; 71: 33-41.
 57. Contini V, Marques FZC, Garcia CED, Hutz MH, Bau CHD. MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B: 305-8.
 58. Zammit S, Jones G, Jones SJ, Norton N, Sanders RD, Milham C, et al. Polymorphisms in the MAOA, MAOB, and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 128B: 19-20.
 59. Beitchman JH, Mik HM, Ehtesham S, Douglas L, Kennedy JL. MAOA and persistent, pervasive childhood aggression. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 546-7.
 60. 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.
 61. Huizinga D, Haberstick BC, Smolen A, Menard S, Young SE, Corley RP, et al. Childhood maltreatment, subsequent antisocial behavior, and the role of monoamine oxidase A genotype. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 677-83.
 62. 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.
 63. Young SE, Smolen A, Hewitt JK, Haberstick BC, Stallings MC, Corley RP, et al. Interaction between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: failure to confirm in adolescent patients. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1019-25.
 64. Eaves LJ. Genotype environment interaction in psychopathology: fact or artifact? *Twin Res Hum Genet* 2006; 9: 1-8.
 65. Joobar R, Sengupta S, Schmitz N. Promoting measured genes and measured environments: on the importance of careful statistical analyses and biological relevance. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 377-8.
 66. Foley D, Riley B. Promoting measured genes and measured environments: on the importance of careful statistical analyses and biological relevance –reply. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 378.
 67. Moffitt TE, Caspi A, Rutter M. Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 473-81.
 68. Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 583-90.
 69. Eisenberger NI, Way BM, Taylor SE, Welch WT, Lieberman MD. Understanding genetic risk for aggression: clues from the brain's response to social exclusion. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1100-8.
 70. Buss AH, Perry M. The Aggression Questionnaire. *J Pers Soc Psychol* 1992; 63: 452-9.
 71. Gallardo-Pujol D, Kramp U, García-Forero C, Pérez-Ramírez M, Andrés-Pueyo A. Assessing aggressiveness quickly and efficiently: the Spanish adaptation of Aggression Questionnaire –refined version. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 487-94.
 72. Williams KD, Jarvis B. Cyberball: a program for use in research on interpersonal ostracism and acceptance. *Behav Res Methods* 2006; 38: 174-80.
 73. Eisenberger NI, Way BM, Taylor SE, Welch WT, Lieberman MD. Monoamine oxidase A, gender differences, and social exclusion: response to Gallardo-Pujol et al. *Biol Psychiatry* 2008; 63: e11.
 74. Gallardo-Pujol D, García-Forero C, Andrés-Pueyo A, Maydeu-Olivares A. Monoamine oxidase A, gender differences, and social exclusion: comment on Eisenberger et al. *Biol Psychiatry* 2008; 63: e9-10.
 75. Martínez M, Calvo-Torrent A, Herbert J. Mapping brain response to social stress in rodents with c-fos expression: a review. *Stress* 2002; 5: 3-13.
 76. Martínez M, Calvo-Torrent A, Pico-Alfonso MA. Social defeat and subordination as models of social stress in laboratory rodents: a review. *Aggress Behav* 1998; 24: 241-56.
 77. De Bellis MD. The psychobiology of neglect. *Child Maltreat* 2005; 10: 150-72.
 78. Buss C, Lord C, Wadiwalla M, Hellhammer DH, Lupien SJ, Meaney MJ, et al. Maternal care modulates the relationship between prenatal risk and hippocampal volume in women but not in men. *J Neurosci* 2007; 27: 2592-5.
 79. Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med* 2007; 13: 269-77.
 80. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid 'programming' and PTSD risk. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1071: 351-78.
 81. Gallardo-Pujol D, Andrés-Pueyo A, García-Forero C, Maydeu-Olivares A. Does social exclusion interact with MAOA to produce antisocial behavior? An experimental test. 14th European Conference on Personality. Tartu, Estonia, 2008 July, 20th.

THE DEVELOPMENT OF ANTISOCIAL BEHAVIOR: PSYCHOBIOLOGICAL AND ENVIRONMENTAL FACTORS AND GENE-ENVIRONMENT INTERACTIONS

Summary. Introduction. *Antisocial behavior is a complex phenomenon with strong implications in neurology and psychiatry. In order to study the ontogenetic development of antisocial behavior, we must check for the existence of physiological mechanisms related to it, and to understand its environmentally-modulated functioning.* Aim. *To review the state-of-the-art of the development of antisocial behavior, and especially, of the interaction between environmental and genetic factors.* Development. *Recent research has highlighted certain brain alterations linked to violent behavior, either at structural, or functional or biochemical levels. Genetic research has also made some advances in this field, discovering some genes –i.e. monoamineoxidase A (MAOA)– related to antisocial behavior. However, the importance of environmental factors in its development must not be left behind. Recent studies have shown that individuals carrying a low transcriptional activity allele of the MAOA gene, and that also suffered severe maltreatment are more prone to antisocial behavior. This interaction is biologically relevant, as there are underlying biological mechanisms that may be able to explain the ethiopathogeny of antisocial behavior.* Conclusions. *Although the works herein presented pioneered the field, they are limited by the fact that all the reviewed variables are associated to antisocial behavior, but they lack direct causal evidence of their effects on antisocial behavior. Undoubtedly, future research on psychobiological mechanisms and the understanding of their environmental modulation will help finding therapeutic targets and preventive strategies for antisocial behavior.* [REV NEUROL 2009; 48: 191-8]

Key words. 5-HT transporter. Aggression. Antisocial personality disorder. Behavioral genetics. Correlation studies. Environment. fMRI. Gene-environment interaction. Genetic epistasis. MAOA. Violence.