

Capítulo 4

Genética y epigenética de la violencia en la sociedad: un análisis complejo

César Paz-y-Miño

Universidad UTE, Quito

genetica_medica@cesarpazymino.com

<https://orcid.org/0000-0002-6693-7344>

La violencia es un fenómeno individual y social complejo que tiene efectos devastadores. A lo largo de la historia se han propuesto diversas teorías para explicar su origen y aparición. En las últimas décadas, la genética y la epigenética han surgido como áreas de investigación prometedoras para comprender mejor la predisposición a la violencia y sus manifestaciones en los individuos. Se revisa la interacción de la genética y la epigenética en el contexto de la violencia en la sociedad, así como se sigue la pista de genes específicos asociados con el comportamiento violento.

Problemática metodológica para estudiar la violencia

El estudio de la genética de la violencia es muy difícil, ya que en los estudios se debería reclutar a personas con comportamientos violentos medibles o, debería analizarse sociedades completas que sean violentas.

Es mucho más manejable estudiar grupos de personas con características similares, es decir, violentas. Lo que lleva a pensar que, al analizar la genética de la violencia, se debe categorizar a los individuos,

y aquí empieza el problema. ¿Cómo se categoriza? Al categorizar se está estudiando la tendencia a un comportamiento determinado, o el acto directo violento. La manera que la genética ha enfrentado este problema, es analizando individuos que hayan cometido actos violentos. Muchos de estos individuos, médicamente hablando, son diagnosticados de esquizofrenias, sociopatías o psicopatías, más concretamente lo que se agruparían en Personalidades Psicopáticas Antisociales.

No todas las conductas delictivas pueden atribuirse al concepto de personalidad psicopática antisocial. Pero da la casualidad de que la mayoría de los trabajos sobre el tema de la violencia y la agresión, se refieren al mundo limitado de personas que cumplen condenas de prisión por crímenes violentos, en los que los perpetradores actuaron con criterio propio, independencia, conciencia y voluntad autónoma.

Desde el punto de vista de análisis de las sociedades, hay grupos sociales que al ser agrupados se evidencian ciertos datos curiosos: en el Reino Unido, el 28,3 % de los presos son hombres y el 5,3 % mujeres. La edad promedio para registrar un delito es de 25 años. Estadísticas separadas del Reino Unido, basadas en cargos judiciales de delitos penales y lesiones corporales graves, muestran que la cifra es del 43,6 % para los hombres y del 14,7 % para las mujeres, con un promedio del 29,2 %. Estos valores son más bajos en Dinamarca y mucho más altos en Estados Unidos.

En el Ecuador, se pasó de 9,98 muertes por 100 000 habitantes el año 2021, a 44,9 asesinatos por cada 100 000 habitantes en 2023, cifras sobre asesinatos, homicidios, femicidios y sicariatos. En relación con la repetitividad de delitos violentos, 53 % registran antecedentes delictivos y 47 % no registran antecedentes. Adicionalmente, e igual que a nivel mundial, los crímenes violentos con provocados por hombres el 95 % de veces.

Estudios exhaustivos sobre la participación en carreras criminales concluyen que aproximadamente entre el 25 y 35 % de los hombres urbanos serán arrestados por un delito al menos una vez en su vida.

Los estudios de gemelos revelan datos muy interesantes. Las parejas monocigóticas exhiben similitudes en las tasas de criminalidad que no ocurren en las parejas dicigóticas. La tasa de concordancia promedio de 13 estudios muestra un 50 % para monocigóticos y un 20,6 % para dicigóticos. Otros estudios han demostrado que la tasa de concordancia es baja, pero la tasa siempre se duplica en los casos monocigóticos. Aunque la tasa de concordancia para las mujeres monocigóticas es baja, la proporción de mujeres monocigóticas que cometen delitos es tres veces mayor que la proporción de mujeres dicigóticas.

Los gemelos idénticos separados y evaluados en su comportamiento antisocial, muestran que de 32 parejas monocigóticas que crecían en diferentes entornos, coincidían en sus comportamientos violentos en 41 % de veces, frente a los gemelos dicigotos que solo coincidían en 28 %, lo que presupone una heredabilidad del comportamiento.

No se puede afirmar que todo aquel que comete un delito en su vida es un psicópata antisocial, pero hay un grupo relativamente grande de personas que cometen pequeños delitos a lo largo de su vida. En Copenhague se informó que el 1 % de la población era responsable de más de la mitad de los crímenes de 30 000 hombres. En Estados Unidos, esta cifra es diez veces mayor.

La idea de que el delito es una categoría psicopatológica se aplica a la minoría de “reincidentes” o delincuentes mayores. Esto se debe a que es más probable que tengan una predisposición intrínseca al delito, a diferencia de algunos delincuentes que cometen un solo delito, por razones especiales y específicas. Claramente entonces hay una diferencia de comportamientos, que puede ser medida y asociada a genes específicos. Pero incluso así hay el riesgo de encontrar datos con valor limitado, o falsos positivos o falsos negativos.

En resumen, los datos de violencia, la concordancia de comportamientos violentos de gemelos, las asociaciones familiares de violencia y el análisis de reos, hacen pensar que existen genes de predisposición a

comportamientos violentos, pero que no son suficientes para explicar en su totalidad el comportamiento violento, por tanto, factores extra genéticos están influyendo el comportamiento violento, el ambiente en general, y los llamados cambios epigenéticos, es decir, variación en la expresión de ciertos genes, variación determinada por modificaciones neurofisiológicas, o directamente relacionadas a la producción de hormonas o neurotransmisores. En todo caso, el estudio de la violencia social e individual es muy complejo.

¿La violencia y el poder provienen de los genes?

La sociobiología es una teoría que intenta afirmarse como explicación del comportamiento social y violento. Es una mezcla compleja de datos biológicos y genéticos, así como de datos sociales y culturales. Sus orígenes se remontan al siglo XIX y hoy tiene sus defensores.

En los años 60 del siglo pasado, la sociobiología se apoyó en los estudios antropológicos de Napoleón Chagnon, realizados sobre los grupos socioculturales de la Amazonía. El autor señaló que la violencia es hereditaria y que los más violentos tienen más posibilidades de supervivencia y reproducción. Su investigación ha sido cuestionada por muchos investigadores que creen que se está confundiendo el comportamiento cultural agresivo con la violencia genética. Algunos estudios han mostrado que existirían genes asociados con criminales violentos.

La sociobiología se sustenta en una teoría distorsionada de la evolución. Asume que la supervivencia del más fuerte es el elemento preferido de adaptación al medio ambiente, el llamado darwinismo social, es decir, explicar la sociedad a través de leyes biológicas y evolutivas. Desde el punto de vista evolutivo, la supervivencia del más apto se aplica a las especies en el proceso evolutivo, no a los individuos o las sociedades organizadas por factores externos a la evolución, y que se revelan en la historia y en las relaciones económicas y mercado de los pueblos.

Desde el punto de vista del comportamiento cultural, la violencia se explica por el hecho de que en la sociedad hay luchas de poder con diversos objetivos como la expansión y la dominación, y el “más agresivo” gana. Pero no hay un gen y posiblemente varios genes, que determinen la violencia, el poder, la agresividad, la conquista, la esclavitud, etc. Las conductas de entidades biológicas regidas en algún nivel por la biología o los genes, no pueden ser atribuidas en su totalidad a estos factores, intervienen las funciones cerebrales superiores y abstractas como la conciencia, la afectividad, la voluntad, que se sustentan en las bases históricas de las sociedades, la educación y la cultura, entre otras, por tanto, los comportamientos violentos son producto del juego entre genes y ambiente. Los estudios hablan que cada uno estaría aportando un 50 %.

Es un error aplicar las leyes de la biología y la genética a la cultura. Esto se debe a que da lugar a interpretaciones peligrosas como el nazismo y el neonazismo basadas en la sociobiología y el darwinismo social. Estas tendencias olvidan las raíces históricas del poder, y en última instancia las diferencias sociales extremas como la pobreza y la riqueza, de alguna manera trata de legitimarse y buscan justificar la codicia, la violencia y la guerra a través de cuestiones genéticas. No existen genes para estos rasgos. Las características de las sociedades humanas dependen de su estructura económica e histórica, y el medioambiente (epigenética) juega un papel importante. La violencia social, suele estallar cuando se agudizan las diferencias. No se ha encontrado genes específicos que expliquen a cabalidad el origen de la violencia.

Por otro lado, la sociobiología y el darwinismo social exoneran de responsabilidad los actos de poder en el mundo, a través de defensores conscientes o inconscientes. El poder, la ira, la violencia, el orgullo y el resentimiento no tienen base biológica, o al menos no se ha encontrado. Debido a que las acciones que realizamos son acciones espontáneas, reflexivas y más o menos analizadas, somos responsables de ellas. Nada justifica la violencia. El intelecto debe controlarla y dominarla, o al menos eso se espera como especie evolucionada y consciente.

Genética y violencia

Se han realizado estudios en gemelos, familias y poblaciones específicas para determinar la contribución de la herencia genética a la agresión y la violencia. Se han encontrado unos 40 genes que podrían estar relacionados con los comportamientos violentos. Un gen ampliamente estudiado asociado con la violencia es el gen MAOA (monoaminoxidasa A). Este gen codifica una enzima implicada en la degradación de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina y la norepinefrina, que desempeñan funciones importantes en la regulación del estado de ánimo y el comportamiento.

Las investigaciones han demostrado que las variaciones genéticas en el gen MAOA pueden influir en la agresión y la violencia. Por ejemplo, el alelo MAOA-L, que se asocia con una actividad enzimática reducida, se asocia con una mayor susceptibilidad a la agresión en respuesta a experiencias infantiles adversas. Sin embargo, es importante enfatizar que la genética no es un factor determinante en el comportamiento violento. La violencia es un fenómeno multicausal y también está influenciada por factores ambientales y sociales.

MAO-A regula el desarrollo de múltiples partes de la corteza cingulada, incluidas áreas asociadas con la atención y el control de errores. Según los investigadores, el comportamiento agresivo es siempre una combinación de factores emocionales y cognitivos. Muchas personas violentas no pueden interpretar correctamente los gestos de los demás. Una sonrisa de aceptación suele verse como una risa maliciosa.

Las personas con el gen “L”, o una versión más débil del gen, reaccionaron con emociones más intensas cuando vieron caras temerosas o aterradoras. Sin embargo, otros experimentos demostraron que los patrones de comportamiento agresivo eran más difíciles de detener y reprimir porque se reducía la actividad en los centros cerebrales correspondientes.

Igualmente, el gen MAOB (Monoamina oxidasa B), al igual que MAOA, codifica una enzima que juega un papel en la regulación de neuro-

transmisores. Algunos estudios han sugerido una asociación entre ciertas variantes de este gen y la agresividad.

Otro gen asociado a la violencia es el COMT (Catecol-O-metiltransferasa), que está involucrado en el metabolismo de los neurotransmisores, incluyendo la dopamina. Algunas variantes de este gen se han relacionado con un mayor riesgo de comportamiento agresivo en ciertos contextos.

El gen SLC6A4 (Transportador de serotonina), está involucrado en el transporte de serotonina, un neurotransmisor relacionado con el estado de ánimo y la regulación emocional. Algunas variantes genéticas en SLC6A4 se han asociado con una mayor impulsividad y agresividad en ciertos estudios.

Gen RBFOX1, es un gen regulador de al menos 15 genes que han sido asociados con violencia.

Tabla 1

43 proteínas y funciones involucradas en la violencia y en enfermedades asociadas a violencia*

NFKB1	Subunidad p105 del factor nuclear NF-kappa-B; NF-kappa-B es un factor de transcripción pleiotrópico presente en casi todos los tipos de células y es el punto final de una serie de eventos de transducción de señales que se inician mediante una amplia gama de estímulos relacionados con muchos procesos biológicos como la inflamación, la inmunidad, la diferenciación y la proliferación celular. crecimiento, tumorigénesis y apoptosis. NF-kappa-B es un complejo homo o heterodimérico formado por las proteínas que contienen dominios similares a Rel RELA/p65, RELB, NFKB1/p105, NFKB1/p50, REL y NFKB2/p52 y el complejo heterodimérico p65-p50 parece ser el más abundante.
ECM1	Proteína 1 de la matriz extracelular; Implicado en la formación de hueso endocondral como regulador negativo de la mineralización ósea. Estimula la proliferación de células endoteliales y favorece la angiogénesis. Inhibe la actividad proteolítica de MMP9. (567 aa)
GAD2	glutamato descarboxilasa 2; Cataliza la producción de GABA. (585 aa)

AVPR1A	Receptor de vasopresina V1a; Receptor de arginina vasopresina. La actividad de este receptor está mediada por proteínas G que activan un sistema de segundo mensajero fosfatidilinositol-calcio. Ha estado involucrado en comportamientos sociales, incluyendo afiliación y apego. Pertenece a la familia del receptor 1 acoplado a proteína G. Subfamilia de receptores de vasopresina/oxitocina. (418 aa)
ESPACIO	Espastina; Proteína cortadora de microtúbulos dependiente de ATP que reconoce y corta específicamente los microtúbulos que están poliglutamilados. Preferentemente reconoce y actúa sobre los microtúbulos decorados con colas cortas de poliglutamato: la actividad de corte aumenta a medida que el número de glutamatos por tubulina aumenta de uno a ocho, pero disminuye más allá de este umbral de glutamilación. La actividad de separación no depende de la acetilación o destirosinación de la tubulina. La separación de microtúbulos promueve la reorganización de las matrices de microtúbulos celulares y la liberación de microtúbulos del centrosoma después de la nucleación. (616 aa)
GRIA3	Receptor de glutamato 3; Receptor de glutamato que funciona como canal iónico activado por ligando en el sistema nervioso central y desempeña un papel importante en la transmisión sináptica excitadora. El L-glutamato actúa como un neurotransmisor excitador en muchas sinapsis del sistema nervioso central. La unión del neurotransmisor excitador L-glutamato induce un cambio de conformación que conduce a la apertura del canal catiónico y, por lo tanto, convierte la señal química en un impulso eléctrico. (894 aa)
RBFOX1	Homólogo 1 de la proteína de unión a ARN fox-1; Proteína de unión a ARN que regula eventos de empalme alternativos uniéndose a 5'-UGCAUGU-3' elementos. Regula el empalme alternativo de exones específicos de tejido y de exones empalmados diferencialmente durante la eritropoyesis. (425 aa)
GDI1	Inhibidor de disociación alfa de Rab GDP; Regula la reacción de intercambio GDP/GTP de la mayoría de las proteínas Rab inhibiendo la disociación del GDP de ellas y la posterior unión de GTP a ellas. Promueve la disociación de las proteínas Rab unidas a GDP de la membrana e inhibe su activación. Promueve la disociación de RAB1A, RAB3A, RAB5A y RAB10 de las membranas. (447 aa)
SERPINI1	Neuroserpina; Inhibidor de la serina proteasa que inhibe los activadores del plasminógeno y la plasmina, pero no la trombina. Puede estar involucrado en la formación o reorganización de conexiones sinápticas, así como en la plasticidad sináptica en el sistema nervioso adulto. Puede proteger a las neuronas del daño celular mediante el activador del plasminógeno de tipo tisular (Pro-bable). (410 aa)

WDR62	Proteína 62 que contiene repeticiones WD; Requerido para el desarrollo cortical cerebral. Desempeña un papel en la proliferación y migración neuronal. Desempeña un papel en la duplicación de centriolos dependiente de la madre-centriolo; la función también parece involucrar a CEP152, CDK5RAP2 y CEP63 a través de un complejo ensamblado paso a paso en el centrosoma que recluta la CDK2 necesaria para la duplicación del centriolo. (1523 aa)
OSMR	Subunidad beta del receptor específico de oncostatina M; Se asocia con IL-31RA para formar el receptor IL31. Se une a IL31 para activar STAT3 y posiblemente STAT1 y STAT5. Capaz de transducir eventos de señalización específicos de OSM; Pertenecce a la familia de receptores de citocinas tipo I. Subfamilia tipo 2. (979 aa)
MECP2	Proteína 2 de unión a metil-CpG; Proteína cromosómica que se une al ADN metilado. Puede unirse específicamente a un único par metil-CpG. No está influenciado por las secuencias que flanquean los metil-CpG. Media la represión transcripcional mediante la interacción con la histona desacetilasa y el corepresor SIN3A. Se une al ADN que contiene 5-metilcitosina (5 mC) y 5-hidroximetilcitosina (5 hmC), con preferencia por la 5-metilcitosina. (5 mC). (498 aa)
MAOA	Amina oxidasa [que contiene flavina] A; Cataliza la desaminación oxidativa de aminas biogénicas y xenobióticas y tiene funciones importantes en el metabolismo de aminas neuroactivas y vasoactivas en el sistema nervioso central y tejidos periféricos. MAOA oxida preferentemente aminas biogénicas como 5-hidroxitriptamina (5-HT), norepinefrina y epinefrina. (527 aa)
SLC6A3	Transportador de dopamina dependiente de sodio; Transportador de aminas. Termina la acción de la dopamina mediante su recaptación dependiente de sodio de alta afinidad en las terminales presinápticas. (620 aa)
HDAC4	Histona desacetilasa 4; Responsable de la desacetilación de residuos de lisina en la parte N-terminal de las histonas centrales (H2A, H2B, H3 y H4). La desacetilación de histonas proporciona una etiqueta para la represión epigenética y desempeña un papel importante en la regulación transcripcional, la progresión del ciclo celular y los eventos de desarrollo. Las histonas desacetilasas actúan mediante la formación de grandes complejos multiproteicos. Implicado en la maduración muscular a través de su interacción con los factores potenciadores de miocitos como MEF2A, MEF2C y MEF2D. Implicado en la regulación epigenética mediada por MTA1 de la expresión de ESR1 en el cáncer de mama. (1084 aa)

CTSD	Paragranulina; Proteína secretada que actúa como regulador clave de la función lisosomal y como factor de crecimiento implicado en la inflamación, la cicatrización de heridas y la proliferación celular. Regula el tráfico de proteínas a los lisosomas y también la actividad de las enzimas lisosomales. Facilita también la acidificación de los lisosomas, provocando la degradación del CTSD maduro por el CTSB. Además, funciona como factor de crecimiento relacionado con las heridas que actúa directamente sobre los fibroblastos dérmicos y las células endoteliales para promover la división, la migración y la formación de estructuras tubulares similares a capilares (por similitud). (593 aa)
SYN1	Sinapsina-1; Fosfoproteína neuronal que recubre las vesículas sinápticas, se une al citoesqueleto y se cree que actúa en la regulación de la liberación de neurotransmisores. El complejo formado con las proteínas NOS1 y CAPON es necesario para funciones específicas del óxido nítrico a nivel presináptico. (705 aa)
ADNJB5	Miembro de la familia B5 de la proteína de choque térmico DnaJ. (462 aa)
PNOC	Prepronociceptina; [Nociceptina]: Ligando del receptor tipo receptor opioide OPR1. Puede actuar como transmisor en el cerebro modulando el comportamiento nociceptivo y locomotor. Puede estar implicado en la diferenciación y el desarrollo neuronal. [Orphanin FQ2]: Tiene una potente actividad analgésica. Pertenecer a la familia de precursores de los neuropéptidos opioides. (176 aa)
LAMA2	Subunidad alfa-2 de laminina; Se cree que la laminina, que se une a las células a través de un receptor de alta afinidad, media en la unión, migración y organización de las células en los tejidos durante el desarrollo embrionario al interactuar con otros componentes de la matriz extracelular. (3122 aa)
GRID1	Receptor ionotrópico de glutamato, delta-1; Receptor de glutamato. El L-glutamato actúa como un neurotransmisor excitador en muchas sinapsis del sistema nervioso central. Las acciones postsinápticas de Glu están mediadas por una variedad de receptores que se denominan según sus agonistas selectivos; Pertenecer a la familia de canales iónicos activados por glutamato (TC 1.A.10.1). Subfamilia GRID1. (1009 aa)
EN2	Proteína homeobox grabada-2; Homeobox 2 grabado; Pertenecer a la familia de las homeobox grabadas. (333 aa)
LRRC7	Proteína 7 que contiene repeticiones ricas en leucina; Requerido para la arquitectura y función normal de la columna sináptica. Necesario para la localización de DISC1 y GRM5 en complejos de densidad postsináptica y para la depresión a largo plazo tanto dependiente del receptor de N-metil D-aspartato como dependiente del receptor de glutamato metabotrópico. Pertenecer a la familia de proteínas LAP (LRR y PDZ). (1495 aa)

ALK	Receptor de tirosina quinasa ALK; Receptor neuronal tirosina quinasa que se expresa esencial y transitoriamente en regiones específicas de los sistemas nerviosos central y periférico y desempeña un papel importante en la génesis y diferenciación del sistema nervioso. Transduce señales de ligandos en la superficie celular, mediante la activación específica de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Fosforila casi exclusivamente en la primera tirosina del motivo Y-x-x-Y-Y. Tras la activación por el ligando, ALK induce la fosforilación de tirosina de CBL, FRS2, IRS1 y SHC1 (1620 aa)
FGF14	Factor de crecimiento de fibroblastos 14; Probablemente involucrado en el desarrollo y función del sistema nervioso. (252 aa)
MAOB	Amina oxidasa [que contiene flavina] B; Cataliza la desaminación oxidativa de aminas biogénicas y xenobióticas y tiene funciones importantes en el metabolismo de aminas neuroactivas y vasoactivas en el sistema nervioso central y tejidos periféricos. MAOB degrada preferentemente bencilamina y feniletilamina; Pertenece a la familia de las flavin monoamino oxidasas. (520 aa)
NPY1R	Receptor del neuropéptido Y tipo 1; Receptor del neuropéptido Y y del péptido YY. El orden de afinidad de este receptor por los polipéptidos pancreáticos es NPY> [Pro-34] PYY, PYY y [Leu-31, Pro-34] NPY> NPY (2-36)> [Ile-31, Gln-34] PP y PYY (3-36)> PP> Ácido libre NPY. (384 aa)
CADM1	Molécula de adhesión celular 1; Media la adhesión célula-célula homófila de manera independiente del Ca(2+). También media la adhesión célula-célula heterófila con CADM3 y NECTIN3 de manera independiente del Ca(2+). Actúa como supresor de tumores en células de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). La interacción con CRTAM promueve la citotoxicidad de las células asesinas naturales (NK) y la secreción de interferón gamma (IFN-gamma) por las células CD8+ in vitro, así como el rechazo mediado por células NK de tumores que expresan CADM3 in vivo. Puede contribuir a los fenotipos menos invasivos de las células tumorales de crecimiento lepidico. (471 aa)
HSF1	Proteína 1 del factor de choque térmico; Funciona como un factor de transcripción inducible por el estrés y de unión al ADN que desempeña un papel central en la activación transcripcional de la respuesta al choque térmico (HSR), lo que lleva a la expresión de una gran clase de chaperonas moleculares, proteínas de choque térmico (HSP) que protegen las células de insultos celulares' daño. En las células no estresadas, está presente en un complejo multichaperona que contiene HSP90 que lo mantiene en una forma monomérica inactivada que no se une al ADN. Tras la exposición al calor y otros estímulos de estrés, sufre homotrimerización y activa la transcripción del gen HSP. (529 aa)

MME	Neprilisin; Especificidad similar a la de la termolisina, pero se limita casi a actuar sobre polipéptidos de hasta 30 aminoácidos. Biológicamente importante en la destrucción de péptidos opioides como las encefalinas Met y Leu mediante la escisión de un enlace Gly-Phe. Capaz de escindir angiotensina-1, angiotensina-2 y angiotensina 1-9. Implicado en la degradación del factor natriurético auricular (FNA). Muestra actividad elastasa inducible por UV hacia las fibras elásticas y preelásticas de la piel. Pertenecce a la familia de las peptidasas M13. (750 aa)
DOLOR	Acetilcolinesterasa; Termina la transducción de señales en la unión neuromuscular mediante una rápida hidrólisis de la acetilcolina liberada en la hendidura sináptica. Papel en la apoptosis neuronal. Pertenecce a la familia de las carboxilesterasas/lipasas tipo B. (617 aa)
KCNJ18	Canal de potasio rectificador interno 18; Los canales rectificadores de potasio internos se caracterizan por una mayor tendencia a permitir que el potasio fluya hacia el interior de la célula en lugar de salir de ella. Su dependencia del voltaje está regulada por la concentración de potasio extracelular; A medida que aumenta el potasio externo, el rango de voltaje de la apertura del canal cambia a voltajes más positivos. La rectificación interna se debe principalmente al bloqueo de la corriente externa por el magnesio interno; Pertenecce a la familia de canales de potasio de tipo rectificador de entrada (TC 1.A.2.1). Subfamilia KCNJ12. (433 aa)
CRHR1	Receptor 1 del factor liberador de corticotropina; Receptor acoplado a proteína G para CRH (factor liberador de corticotropina) y UCN (urocortina). Tiene alta afinidad por CRH y UCN. La unión del ligando provoca un cambio de conformación que desencadena la señalización a través de proteínas de unión a nucleótidos de guanina (proteínas G) y efectores posteriores, como la adenilato ciclasa. Promueve la activación de la adenilato ciclasa, lo que conduce a un aumento de los niveles de AMPc intracelular. Inhibe la actividad del canal de calcio CACNA1H. Requerido para el desarrollo embrionario normal de la glándula suprarrenal y para las respuestas hormonales normales. (444 aa)
GSK3A	Glucógeno sintasa quinasa-3 alfa; Proteína quinasa constitutivamente activa que actúa como regulador negativo en el control hormonal de la homeostasis de la glucosa, señalización Wnt y regulación de factores de transcripción y microtúbulos, mediante la fosforilación e inactivación de la glucógeno sintasa (GYS1 o GYS2), CTNNB1/beta-catenina, APC y AXIN1. Requiere fosforilación preparada de la mayoría de sus sustratos. Contribuye a la regulación insulínica de la síntesis de glucógeno fosforilando e inhibiendo la actividad de GYS1 y, por tanto, la síntesis de glucógeno. Regula el metabolismo del glucógeno en el hígado, pero no en el músculo. (483 aa)

III

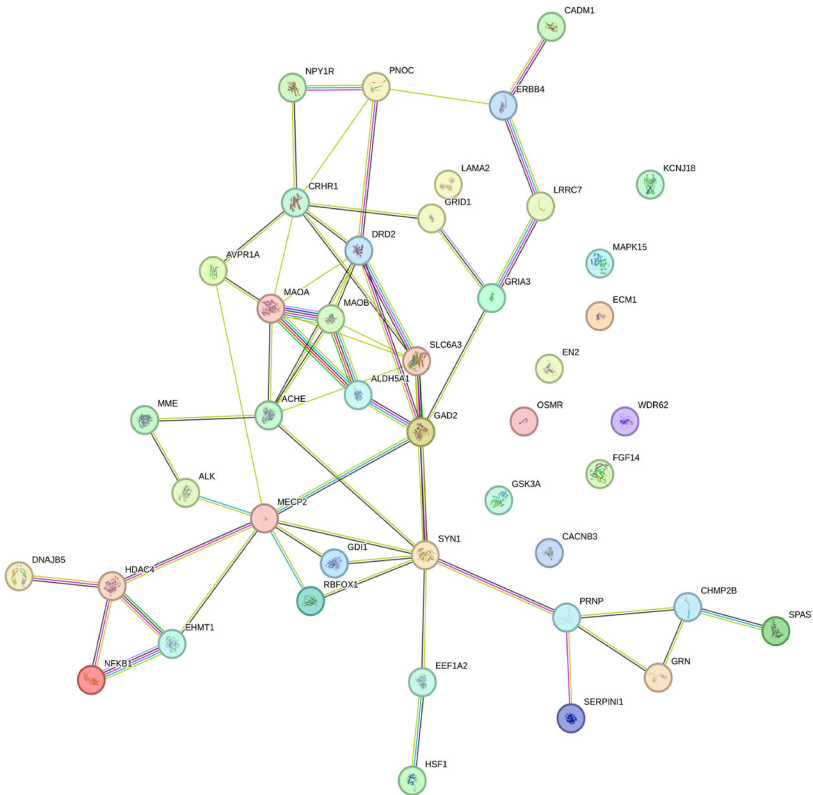
EEF1A2	Factor de elongación 1-alfa 2; Esta proteína promueve la unión dependiente de GTP del aminoacil-ARNt al sitio A de los ribosomas durante la biosíntesis de proteínas; Pertenecce a la superfamilia GTPasa del factor de traducción de clase TRAFAC. Familia GTPasa del factor de traducción clásico. Subfamilia EF-Tu/EF-1A. (463 aa)
EHMT1	Histona-lisina N-metiltransferasa EHMT1; Histona metiltransferasa que específicamente mono y dimetila 'Lys-9' de histona H3 (H3K9me1 y H3K9me2, respectivamente) en eucromatina. H3K9me representa una etiqueta específica para la represión transcripcional epigenética mediante el reclutamiento de proteínas HP1 en histonas metiladas. También metila débilmente 'Lys-27' de histona H3 (H3K27me). La actividad histona metiltransferasa, que también es necesaria para la metilación del ADN, no es necesaria para la metilación del ADN, lo que sugiere que estas 2 actividades funcionan de forma independiente. Probablemente dirigido a la histona H3 mediante diferentes enlaces de unión al ADN. (1298 aa)
ALDH5A1	Succinato-semialdehído deshidrogenasa mitocondrial; Cataliza un paso en la degradación del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA). (548 aa)
MAPK15	Proteína quinasa 15 activada por mitógenos; Proteína MAPK atípica que regula varios procesos como la autofagia, la citogénesis, el tráfico/secreción de proteínas y la integridad del genoma, de manera dependiente de la actividad quinasa. Controla la autofagia tanto basal como inducida por inanición a través de su interacción con GABARAP, MAP1LC3B y GABARAPL1, lo que conduce a la formación de autofagosomas, la degradación de SQSTM1 y la reducción de la fosforilación inhibidora de MAP1LC3B. Regula la formación del cilio primario y la localización de proteínas ciliares involucradas en la estructura, el transporte y la señalización del cilio. (544 aa)
PRNP	Proteína priónica principal; Su función fisiológica primaria no está clara. Puede desempeñar un papel en el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica. Puede ser necesario para el mantenimiento de la vaina de mielina neuronal. Puede promover la homeostasis de la mielina al actuar como agonista del receptor ADGRG6. Puede desempeñar un papel en la absorción y la homeostasis del hierro. Los oligómeros solubles son tóxicos para las células de neuroblastoma cultivadas e inducen la apoptosis (in vitro) (por similitud). La asociación con GPC1 (a través de sus cadenas de heparán sulfato) dirige el PRNP a las balsas lipídicas. También proporciona Cu(2+) o ZN(2+) para la desaminasa GPC1 mediada por ascorbato. (253 aa)

CHMP2B	Proteína corporal multivesicular cargada 2b; Probable componente central de la clasificación endosómica requerida para el complejo de transporte III (ESCRT-III), que participa en la formación de cuerpos multivesiculares (MVB) y la clasificación de proteínas de carga endosómicas en MVB. Los MVB contienen vesículas intraluminales (ILV) que se generan por invaginación y escisión de la membrana limitante del endosoma y, en su mayoría, se entregan a los lisosomas, lo que permite la degradación de las proteínas de la membrana, como los receptores del factor de crecimiento estimulado, las enzimas lisosomales y los lípidos. (213 aa)
DRD2	Receptor de dopamina D(2); Receptor de dopamina cuya actividad está mediada por proteínas G que inhiben la adenilil ciclasa; Pertenece a la familia del receptor 1 acoplado a proteína G. (443 aa)
ERBB4	Receptor tirosina-proteína quinasa erbB-4; Tirosina-proteína quinasa que desempeña un papel esencial como receptor de superficie celular para neuregulinas y miembros de la familia EGF y regula el desarrollo del corazón, el sistema nervioso central y la glándula mamaria, la transcripción de genes, la proliferación celular, la diferenciación, la migración y la apoptosis. Requerido para la diferenciación normal del músculo cardíaco durante el desarrollo embrionario y para la proliferación posnatal de cardiomiocitos. Requerido para el desarrollo normal del sistema nervioso central embrionario, especialmente para la migración normal de las células de la cresta neural. (1308 aa)
CACNB3	Subunidad beta-3 del canal de calcio tipo L dependiente de voltaje; Subunidad reguladora del canal de calcio dependiente de voltaje que da lugar a corrientes de calcio tipo L. Aumenta la corriente máxima de calcio de CACNA1B y cambia las dependencias de voltaje de la activación e inactivación del canal (por similitud). Aumenta la corriente máxima de calcio CACNA1C y cambia las dependencias de voltaje de la activación e inactivación del canal (por similitud). (484 aa)

* Estas proteínas tienen concordancia directa con genes de acuerdo al programa UniProt. Es decir, un gen-una proteína. El Interactoma de estas proteínas refleja las redes genéticas asociadas a la violencia.

Figura 1

Interactoma de posibles asociaciones funcionales de proteínas (con similares nombres de genes mediante programas String y UniPro) involucradas en comportamientos violentos



Los genes descritos están relacionados a una serie de trastornos y enfermedades, que, por su etiopatogenia, pueden explicar de alguna manera comportamientos violentos. Las siguientes son las enfermedades y trastornos relacionados (tabla 2).

Tabla 2

Trastornos y enfermedades psiquiátricas y psicológicas asociados a violencia, cuyos genes están descritos en la tabla 1

Agnosia
Trastorno de ansiedad
Trastorno depresivo atípico
Enfermedad cerebral
Enfermedad del sistema nervioso central
Trastorno cognitivo
Trastorno de la comunicación
Demencia
Enfermedad
Enfermedad de entidad anatómica
Enfermedad de salud mental
Enfermedad del metabolismo
Dependencia de drogas
Trastorno distímico
Depresión endógena
Trastorno de ansiedad generalizada
Enfermedad genética
Trastorno metabólico hereditario
Discapacidad intelectual
Trastorno depresivo mayor
Desorden de ánimo
Enfermedad del sistema nervioso
Enfermedad neurodegenerativa
Discapacidad intelectual no síndrome ligada al cromosoma X
Dependencia de opiáceos
Juego patológico
Fobia social
Trastorno específico del desarrollo
Enfermedad monogénica ligada al cromosoma X

Las mutaciones genéticas en general, fisiológicamente hablando, resultan en conexiones anormales entre la amígdala cerebral, donde residen las emociones negativas, y el cuerpo cingulado del mesencéfalo, que analiza si estas mutaciones son claramente incapaces de suprimir las emociones sobre todo las reacciones violentas. El análisis implica un nivel de conciencia en la toma de decisiones sobre los actos de un individuo.

Para las personas violentas y ansiosas, las conexiones son más débiles. Además, las personas agresivas también tienen conexiones más débiles entre la corteza prefrontal y la amígdala, centros de adaptación social y juicio moral.

Como se aprecia en la tabla 1 y 2 los genes posiblemente implicados en las reacciones y comportamiento violentos, son al menos 43, con 29 trastornos asociados y bien tipificados, lo que sustenta la aseveración que el análisis del acto violento, es muy complicado de asociarlo directamente con un gen específico, tan solo, podemos hablar de genes de predisposición al acto violento.

Epigenética y violencia

La epigenética, se refiere a cambios en la expresión genética que no implican cambios en la secuencia del ADN. Cambios en la metilación del ADN, o la adhesión de sustancias al ADN, los llamados aductos, son los que producirían la variación de la expresión de los genes. La epigenética puede verse influenciada por factores ambientales y de estilo de vida, y estos cambios pueden transmitirse de generación en generación, al menos hay datos a favor de esta teoría.

Varios estudios han investigado cómo los factores epigenéticos influyen en la violencia y la agresión. La metilación del ADN afecta directamente la regulación de genes, por ejemplo, relacionados con el estrés y la respuesta al mismo.

Algunas investigaciones han demostrado que la exposición a situaciones estresantes durante las primeras etapas de la vida puede provocar cambios epigenéticos en genes como el receptor de glucocorticoides (NR3C1), que participan en la regulación del sistema de respuesta al estrés. Estos cambios epigenéticos pueden alterar las respuestas al estrés y aumentar la susceptibilidad a la violencia y la agresión en la edad adulta.

Un dato a favor de que existe un rasgo posiblemente genético o epigenético de la violencia es que las estadísticas revelan que 5 % al 6 % de los criminales adultos, son responsables de más del 50 % de los delitos graves, lo que significa una agregación de comportamiento violento, que podría ser de genes más desencadenantes ambientales como situaciones cotidianas, señales sensoriales diversas, fallos en el análisis de situaciones complejas, impulsos no controlados, etc. De hecho, los datos de los estudios en reos y gemelos concordantes en violencia y crimen, llevan a pensar que los genes tienen que ver en un 50 % a 60 % del origen de la violencia y 40 a 50 % de determinantes ambientales.

Genes y vías asociadas con la violencia

Además del gen MAOA mencionado anteriormente, existen otros genes y vías de señalización asociados con la violencia en la sociedad. El gen COMT (catecol-O-metiltransferasa) codifica una enzima que descompone la dopamina en el cerebro. Se cree que ciertas variaciones genéticas en este gen están asociadas con la agresión y la impulsividad. Otros genes estudiados en relación con la violencia incluyen el gen del receptor de serotonina 5-HT_{2A} (HTR2A), el gen transportador de serotonina (SLC6A4) y el gen del receptor de dopamina D₂ (DRD2). Estos genes están implicados en la regulación de los neurotransmisores y desempeñan un papel importante en la regulación del comportamiento y la agresión.

Se ha encontrado que el gen CDH13 presente en heterogamesis, es decir en varones (XY), aumenta unas 13 veces más el comportamiento violento, ya que su función estaría involucrada en la absorción de dopamina y el desarrollo de las conexiones neuronales defectuosas.

Cuando aparecen los estudios de cromosomas por la década del 50, del siglo XX, se realizaron estudios cromosómicos en reos violentos, y se concluyó que un alto porcentaje de estos, tenían doble cromosoma Y, por lo cual se empezó a manejar la teoría que el doble Y, era el genotipo de los violentos. Pronto los estudios poblacionales, revelaron que el análisis cromosómico de poblaciones grandes, demostraba que el doble cromosoma Y, se presentaba con la misma prevalencia en población de reos que en población general, lo que determinó que se descartara la teoría del doble Y como factor de violencia.

La búsqueda de un físico o un genotipo asociado a la violencia es muy antigua, pero no se ha logrado una asociación real y válida. Los estudios de Cesare Lombroso, son un claro ejemplo, de los riesgos de asociar fenotipos (el físico) con características comunes de violencia.

Cesare Lombroso (1835-1909) se destacó en el mundo de la antropología física por sus planteamientos sobre el origen de la criminalidad. Postuló que los criminales tenían rasgos físicos especiales, como respuesta a determinantes genéticas y biológicas, pero habló también de la influencia de la geografía, el nivel económico, la religión y la raza, como conjunto de factores que conducen a la criminalidad.

Lombroso vivió en una época dominada por la discriminación racial y económica y, en la ciencia, presionada por el positivismo que valida las explicaciones solo con datos cuantificables. Centró sus análisis en la forma del cráneo y las huellas que dejan impresadas en el hueso los diferentes elementos craneales (cerebro, cerebelo, meninges), que podían ser vistas y medidas. Estudió cientos de cráneos de delincuentes (asesinos, ladrones, violadores, estafadores, etc.) y definió físicos prototipos del criminal.

Sus trabajos influyeron por décadas en la explicación de la criminalidad, a tal punto que los primeros estudiosos de los cromosomas (1960) consideraban que la presencia de dos cromosomas 'Y' la determinaban. Los nuevos datos de la antropología física, junto a la reevaluación crítica

de los estudios de Lombroso y de sus limitados análisis estadísticos y conclusiones exageradas, hicieron sucumbir sus teorías.

Las teorías biologistas y genéticas sobre el origen de la violencia, podrían desacreditarse fácilmente si involucran alguno de las siguientes visiones en que incurrió Lombroso:

Falta de rigor científico: la teoría de Lombroso se basó en observaciones y mediciones superficiales de propiedades físicas, lo que dio lugar a acusaciones de falta de rigor científico. Sus métodos de investigación carecían de controles adecuados y no se basaban en datos estadísticos sólidos.

Prejuicio y prejuicio racial: la teoría de Lombroso enfatizaba la idea de que ciertos grupos étnicos o razas son más susceptibles al crimen debido a características físicas asumidas. Esto ha dado lugar a prejuicios y discriminación raciales y ha reforzado los prejuicios y estereotipos raciales.

Falta de evidencia empírica sólida: aunque Lombroso afirmó haber descubierto características físicas distintivas de los delincuentes, no pudo establecer una relación causal fuerte entre estas características y el crimen. Sus conclusiones se basaron en observaciones subjetivas más que en evidencia científica rigurosa.

Desconocimiento de la influencia real de los factores sociales y ambientales: Lombroso tendió a restar importancia o ignorar los factores sociales, culturales y económicos que podrían contribuir al crimen. Su enfoque biológico reduccionista no tuvo en cuenta la influencia de la crianza, la pobreza, la educación y otros aspectos del medio ambiente en el comportamiento criminal.

Lo curioso de los planteamientos actuales sobre el origen de la criminalidad es que aún domina el positivismo científico y los genetistas buscan exhaustivamente genes de la criminalidad. Se han encontrado algunos que efectivamente han mostrado estar presentes en un alto porcentaje de delincuentes; el más importante de estos es el MAOA (enzima monoamino oxidasa) cuyas variantes predisponen a la criminalidad en

un ambiente de estrés, específicamente cuando existe una deficiencia de esta enzima. En Italia, este gen ha sido considerado en procesos legales como elemento atenuante de penas.

Falta mucho por entender el origen biológico y genético de la criminalidad, si existiere alguno. Sabemos que el ambiente y el bienestar social disminuyen el crimen, pero no lo anulan. Debemos seguir estudiando la relación genes-ambiente para esclarecer si el comportamiento criminal tiene relación con el físico que es, este sí, producto del genoma.

Conclusión

La violencia en la sociedad es un fenómeno complejo que no puede atribuirse únicamente a factores genéticos o epigenéticos. Es el resultado de una amplia red de interacción entre genética, epigenética, factores ambientales y sociales. Aunque se han identificado genes como el MAOA o el gen COMT y otros 41 genes específicos asociados con neurotransmisores, su influencia sobre la violencia es multifactorial y no concluyente.

Es importante enfatizar que la genética y la epigenética no eliminan la responsabilidad individual y colectiva en la prevención de la violencia. Existe la tendencia discutible, que el poseer una mutación de un gen de la violencia, debería ser considerada como un atenuante para los perpetradores de actos violentos, y que incluso, sus penas deberían ser menores, porque sus actos violentos, están determinados por fuerzas genéticas intrínsecas y fuera del control voluntario. Solo el conocimiento científico bien utilizado y de manera responsable y ética, podrá abordar esta temática muy difícil de resolver con este capítulo. Sin duda hay factores genéticos implicados, pero otros factores de riesgo, y el control de los mismos por parte de las sociedades, determinarán un entorno saludable y seguro.

Bibliografía consultada

- Bevilacqua, L., Doly, S., Kaprio, J., Yuan, Q., Tikkanen, R., Paunio, T. Goldman, D. (2010). A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. *Nature*, 468(7327), 1061-1066.
- Boyce, T. W., Levitt, P., Martinez, F. D., McEwen, B. S. y Shonkoff, J. P. (2021). Genes, environments, and time: the biology of adversity and resilience. *Pediatrics*, 147(2), 1651.
- Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H., van Oost, B. A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 262(5133), 578-580.
- Carlos, R. C. (2023). Social genomics model of health disparities. *J Am Coll Radiol*, 20(7), 629-633.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W. y Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297(5582), 851-854.
- De Bells, M. D. y Zisk, A. (2014) The biological effects of childhood trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 23(2), 185-222.
- Jara, M. y Ferner, S. (2005). Genética de la violencia. *Rev Chil Neuro Psiquiatr*, 43(3), 188-200.
- Kalin, N. H. (2023). Early-life adversity and genetics associated with the risk to develop psychiatric illnesses. *Am J Psychiatry*, 180(8), 525-527.
- Kovács, M., Sellyei, M. Szabó, A. y Vass, L. (1973) Screening criminals for double chromosome Y. *Orv Hetil*, 114(48), 2896-2901.
- McDermott, R., Tingley, D., Cowden, J., Frazzetto, G. y Johnson, D. D. (2009). Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(7), 2118-2123.
- An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders (OMIM). (2023). <https://www.omim.org/>
- Parker, G. (2004). Schizophrenia, genes, and violence. *Aust N Z J Psychiatry*, 38(10), 850.
- Paz-y-Miño, C. (2014). De lo físico a lo genómico. *Diario El Telégrafo*, enero 19.
- Piccinini, A., Bailo, P., Barbara, G., Miozzo, M., Tabano, S., Colapietro, P., Farè, C., Sirchia, SM., Battaglioli, E., Bertuccio, P., Manenti, G., Micci, L., La Vecchia, C., Kustermann, A. y Gaudi, S. (2023). Violence against women and stress-related disorders: seeking for associated epigenetic signatures, a pilot study. *Healthcare (Basel)*, 11(2), 173.

- Rebollo-Mesa, I., Polderman, T. y Moya-Albiol, L. (2010) The genetics of human violence. *Rev Neuro*, 50(9), 533-540.
- Scorza, P., Duarte, C. S., Lee, S., Wu, H., Posner, J., Baccarelli, A. y Monk, C. (2023) Stage 2 registered report: epigenetic intergenerational transmission: mothers' adverse childhood experiences and DNA Methylation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 62(10), 1110-1122.
- STRING Consortium (2023) Multiple Proteins by Names Identifiers. <https://bit.ly/49UJfK>
- Turecki, G. y Meaney, M. J. (2016). Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. *Biol Psychiatry*, 79(2), 87-96.
- UniProt (2023) Find your protein, gen. <https://www.uniprot.org/>.
- Zhang-James, Y. Fernandez-Castillo, N., Hess1, J. L., Malki, K., Glatt1, S. J., Cormand, B., Faraone, S.V. (2018). An integrated analysis of genes and functional pathways for aggression in human and rodent models. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0068-7>
- Zhou, A. y Ryan, J. (2023) Biological embedding of early-life adversity and a scoping review of the evidence for intergenerational epigenetic transmission of stress and trauma in humans. *Genes (Basel)*, 14(8),1639.