

## GENES ANTISOCIALES Y EXENCIÓN O ATENUACIÓN DE LA RESPONSABILIDAD CRIMINAL

### ANTISOCIAL GENES: EXCLUSION OR MITIGATION OF CRIMINAL RESPONSIBILITY.

Martínez T.

Doctora en Biología Molecular y Bioquímica.  
Máster en Ciencias Forenses por la Universitat de València.  
España.

Correspondencia: tmvalcarcel@gmail.com

**Resumen:** en los últimos años son numerosos e intensos los debates que se han mantenido a nivel internacional, tanto desde un punto de vista moral como jurídico, en relación a la idea de que la incapacidad de controlar la agresividad impulsiva puede estar parcialmente influenciada por el perfil genético de un determinado individuo. Así, son numerosas las sentencias en el marco internacional, que han permitido mitigar la pena de los acusados, constituyéndose éstas como hechos altamente relevantes en el sistema penal y colocando a la genética comportamental en el centro de una fuerte polémica dadas las implicaciones y las consecuencias que puede tener tanto en los sistemas judiciales como en la sociedad desde un punto de vista ético. Con estas sentencias como punto de partida, esta revisión trata de recoger y exponer todos aquellos genes que podrían asimilarse a este tipo de sentencias y se debate qué enfoque podría recibir por parte del sistema judicial español.

**Palabras clave:** genes, agresividad, responsabilidad criminal, COMT, 5-HTTLPR, MAOA, Genética comportamental, leyes, Código penal español.

**Abstract:** in recent years numerous and intense discussions have been held internationally, both from a moral and a legal point of view, regarding the idea that the inability to control impulsive behavior and aggressiveness may be partly influenced by the genetic pattern of a particular individual. Thus, numerous judgments of several international Courts of justice, have mitigated the punishment of the defendant, constituting them as highly significant events in the penal system and placing behavioral genetics at the center of a severe controversy, given the implications and consequences which can have both in judicial systems and in society from an ethical point of view. On the basis of these court rulings, this review aims to collect and expose all the genes that could be assimilated to such verdicts, as well as a discussion of the different approaches that could be tackled from the Spanish judicial system in relation to this issue.

**Key words:** Genes, Aggressiveness, criminal responsibility, COMT, 5-HTTLPR, MAOA, Behavioral genetics, Law, Spanish penal code

### 1. INTRODUCCIÓN.

Los actos criminales, y más concretamente los crímenes pasionales o reacciones instintivas a determinadas provocaciones, cometidas con crueldad y de forma deliberada son normalmente producidas como consecuencia de casos de violencia impulsiva más que como consecuencia de acciones meditadas (Lewis and Fremouw, 2001). En los últimos años, la idea de que la incapacidad de controlar la agresividad impulsiva puede estar parcialmente influenciada por el perfil genético de un determinado individuo ha ganado más fuerza y ha presentado no pocos debates desde el punto de vista de la ética y desde el punto de vista jurídico. Así, existen ya algunos casos en los que se ha planteado la exención de la responsabilidad criminal en base a estos estudios en los que la genética comportamental ha tenido su papel. En

este trabajo trataré de exponer esta problemática, tanto desde un punto de vista científico como desde un punto de vista jurídico, analizado en impacto que puede tener la genética comportamental respecto a la ley criminal, así como se podría interpretar el código penal español (Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal) en casos de esta naturaleza.

Basadas en actuales evidencias científicas, se ha aceptado firmemente que tanto el perfil biológico de un individuo como su perfil psicológico, juegan un papel determinante en la etiología del comportamiento antisocial y en consecuencia en el comportamiento criminal ( Rhee and Waldman, 2002). Así son numerosos los investigadores los que han relacionado la agresión con la criminalidad (Meyer-Linderberg, 2006), y más aún, han determinado que su heredabilidad es elevada, estimando que aproximadamente en una comunidad determinada, el 10% de las familias pueden ser responsables de más del 50% de las ofensas criminales (Barnes, Beaver and Boutwell, 2011; Ferguson 2011; Rhee and Waldman, 2011). Más aún, diferencias individuales en comportamientos antisociales son explicados tanto por factores genéticos como ambientales, estimando que los factores genéticos contribuyen en un 50% a la variabilidad, de forma particular en comportamientos antisociales persistentes (Burt, 2009; Ferguson et al, 2011; Moffit 2005; Tvblad et al, 2011). Estos resultados llevan a determinar que los factores genéticos tienen una influencia notable en el comportamiento antisocial, lo que implica que existe una predisposición o propensión genética de ciertos individuos en este tipo de comportamiento. La hipótesis de que existe una relación directa entre el comportamiento y la genética ha sido determinada por diversos estudios en gemelos y hermanos adoptados (Rhee and Wandman, 2011) y ha sido apoyado por numerosos datos generados a partir de recientes estudios científicos. Son varios los genes que han sido investigados en asociación con el comportamiento antisocial, especialmente son genes implicados en los circuitos neuronales serotoninérgicos y dopaminérgicos implicados en los procesos neuronales de neurotransmisión (Ferguson and Beaver, 2009) (Caspi et al, 2002)(Conner et al, 2010)(Cicchetti et al, 2012) (Guo et al, 2007), por esta razón la mayor parte de los estudios científicos han sido dirigidos a examinar una serie de genes candidatos asociados con la degradación de determinados neurotransmisores, fundamentalmente relacionados con la dopamina (DAT1, DRD2, DRD4) (Barnes and Jacob, 2013) y la serotonina, como es su transportador de SLC6A4 (5-HTTLPR), que regula los niveles de serotonina en la brecha sináptica (Ficks and Waldman, 2014) o bien relacionado con enzimas responsables de su degradación como la COMT, enzima metabolizadora de catecolaminas, cuyo alelo Met del polimorfismo Val158Met, intensifica dependientemente de dosis la reactividad y la conectividad del hipocampo y el córtex prefrontal ventrolateral durante la visualización de caras me muestras emociones negativas (Drabant et al, 2006) y la MAOA, que participa en el metabolismo de las aminos biógenas, como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina (Shih et al, 1999). Distintas variantes genéticas han sido relacionadas con el comportamiento antisocial y se ha observado que impactan directamente en los procesos de activación cerebral y conectividad, lo que probablemente predispone a un proceso emocional inflexible. A continuación haremos una descripción detallada de cada uno de estos genes así como de las variantes genéticas que están asociadas a comportamientos antisociales, violentos o amorales.

- I. *Genes relacionados con el comportamiento antisocial.*
  - a. Variantes alélicas del receptor de dopamina DRD4 implicadas en el comportamiento antisocial.

DRD4 codifica el subtipo D4 del receptor de dopamina que es un receptor acoplado a proteína G, que inhibe la adenilato ciclasa, y la producción de ATP desde su interacción con la dopamina cuya expresión es abundante en glándula pituitaria, tálamo, amígdala e hipotálamo (Matsumoto et al, 1995). Este gen es diana de múltiples fármacos para el tratamiento de enfermedades como la esquizofrenia (Pai et al, 2015) y el parkinson (Cormier et al, 2013). Mutaciones en este gen se han asociado con diversos fenotipos comportamentales entre los que se incluyen disfunciones del sistema nervioso autónomo, trastorno bipolar (Seifuddin et al, 2012), desordenes de déficit de atención e hiperactividad (Ercan et al, 2015), trastornos de personalidad así como personalidades buscadoras de novedad, sensaciones y riesgo (Thanos et al, 2015)(Matthews and Butler, 2011). El gen DRD4 se localiza en el cromosoma 11 y contiene un número polimórfico de entre 1-11 copias de 48 nucleótidos repetidos (VNTR) en tándem en el exón 3 (Lichter et al, 1993). Dentro de esta región polimórfica, las repeticiones 1-5r, son comúnmente conocidas como grupo de regiones cortas (DRD4-s), y son más comunes, mientras que las repeticiones 6-8r son conocidas como grupo de regiones largas o DRD4-l. Los alelos más frecuentes son el 4r y 7 r (Lichter et al, 1993). El alelo DRD4-7r ha sido asociado con altas puntuaciones en estudios de búsqueda de novedad en grupos de adultos sanos así como al consumo de alcohol y tabaco en adolescentes tomados de una muestra de población de riesgo (Skowronek et al, 2006), y especialmente en presencia de eventos vitales adversos y baja calidad parental ha sido asociados con graves problemas de conducta (Propper et al, 2007)(Bakermans-Kranenburg and Ijzendoorn, 2006). Más aún, se ha observado que procesos de estrés prenatal materno predispone a un comportamiento antisocial a aquellos niños que presentan el alelo DRD4-7r (Zohsel et al, 2013) y que ese mismo alelo está asociado con una baja capacidad de control frente a respuestas dominantes en el contexto de un comportamiento antisocial y control parental negativo (Smith et al, 2012), en consecuencia hombres adolescentes portadores del alelo DRD4-7r mostraban niveles significativos de delincuencia, carácter explosivo, así como de búsqueda de emociones (Dmitrieva et al, 2011). Aunque menores, existen también evidencias que relacionan el alelo DRD4-2r con la predisposición a la ira (Kang et al, 2008) y el DRD4-3r con comportamientos impulsivos ilegales (Oades et al, 2008).

b. Variantes alélicas de SLC6A4 (5HTTLPR) implicadas en el comportamiento antisocial.

La serotonina o 5-Hidroxitriptamina (5-HT) es una monoamina neurotransmisora que se ha visto presenta un papel fundamental en los procesos de agresión. Así bajos niveles del 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el líquido cerebroespinal, un metabolito terminal de la serotonina, correlaciona directamente con comportamientos agresivos y suicidios en hombres jóvenes con trastornos de personalidad y comportamientos desviados antisociales (Tuinier et al, 1995)(Birger et al, 2003). Los efectos biológicos de la serotonina están mediados por la familia de receptores de la serotonina entre los que encontramos los receptores 5-HTR1A y 5-HTR1B (Pavlov et al, 2012), pero también por el transportador de serotonina SLC6A4, que modula los niveles sus niveles en la brecha sináptica (Blakely et al, 1994)(Uhl et al, 1994). Así su disponibilidad se ve significativamente reducida en el córtex cingulado de individuos que muestran agresividad impulsiva (Frankle et al, 2005). El polimorfismo 5HTTLPR situado en el promotor de SLC6A4, presenta distintas longitudes de una secuencia repetida conteniendo elementos repetidos de 20-23 pares de bases (Nakamura et al, 2000). Dicho polimorfismo ha sido asociado con diversos desórdenes psiquiátricos, tratamientos farmacológicos, así como a ciertos comportamientos (Kraft et al, 2005)(Caspi et al, 2003)(Frankle et al, 2005). Los

alelos más frecuentes son los largos (L) de 16 repeticiones y los cortos (S) de 16 repeticiones, por su lado los alelos menos frecuentes son los de 15-18 repeticiones y los de 20-22 repeticiones (Nakamura et al, 2000). Ha sido descrito cómo el consumo tanto basal como inducido de la serotonina en líneas celulares linfoblásticas y plaquetas de individuos homocigóticos para el alelo L, era dos veces superior a los de aquellos individuos portadores del alelo S (Lech et al, 1996). Más aún, estudios preliminares acerca de la genética del comportamiento moral, demostraron que existía una clara asociación entre el alelo S de 5HTTLPR y el juicio moral, de forma que los portadores del alelo S, clasificaban los daños inintencionado menos aceptables que aquellos portadores de los alelos L (Marsh et al, 2011)(Aslund et al, 2013). Otros estudios realizados en adolescentes, han demostrado como existe una fuerte asociación entre el alelo S y una susceptibilidad más elevada a entornos complejos, mostrando cómo los portadores de dichos alelos, eran más vulnerables a entornos negativos (Intimidaciones físicas o falta de cuidado paterno o materno), presentando dificultades emocionales, problemas de conducta, relaciones agresivas, así como una baja puntuación en la integración de la moral (Kochanska et al 2011), pero también se respondían significativamente mejor y disfrutaban de aquellos entornos con condiciones positivas como en contextos de crianza parental comunicativa o cuidados paternos y maternos adecuados (Van Ijzeldon et al, 2012), mostrando muy buenas competencias sociales en el colegio y sin dar muestras de comportamientos arriesgados (Kochanska et al 2011). Esto pone de manifiesto que no sólo existe una determinación genética en determinados comportamientos antisociales, sino que el ambiente contribuye a la aparición de los mismos.

c. Variantes alélicas de la COMT implicadas en el comportamiento antisocial.

COMT es una enzima metabolizadora de catecolaminas, con un papel fundamental en la regulación de los niveles de dopamina en las sinapsis neuronales y particularmente en el córtex pre-frontal donde el transportador de serotonina se expresa en bajos niveles (Sesack et al, 1998). Debido a esta particularidad y a su localización cromosómica, 22q11 que desaparece en el síndrome velocardiofacial o DiGeorge, como consecuencia de una microdelección COMT ha suscitado gran interés en el estudio de las enfermedades mentales, ya que los pacientes que presentan esta patología sufren importantes trastornos psicóticos como la esquizofrenia (Gothelf et al 2009). COMT presenta un polimorfismo, el G/A rs4680, que se traduce en una sustitución funcional de un aminoácido en el exón cuatro, produciéndose un cambio de una valina a una metionina, y en consecuencia produciéndose una reducción de la actividad enzimática (Chen et al, 2004). La frecuencia alélica del alelo de baja actividad (Metionina) en el total de la población asciende a 0.39 de acuerdo a la base de datos 1000 genomas ([www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org)) y ha sido considerado como un factor de riesgo para enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia (Shivakumar et al, 2015) el trastorno bipolar (Pandolfo et al, 2015), la dependencia de sustancias (Chen et al, 2015), trastornos de déficit de atención (van Rooij, et al 2015)( Vilmonteix et al, 2015), así como el trastorno obsesivo compulsivo (Tükel et al, 2013) aunque para este último existen estudios sin embargo en los que se demuestra que no existe asociación con el alelo de baja actividad y esta patología (Sampaio et al, 2015). Más aún, existen evidencias que ponen de manifiesto la asociación del alelo metionina con determinados rasgos de la personalidad como la emotividad, la impulsividad, la hostilidad, la ira, la violencia y la agresividad como fuentes de riesgo para cometer homicidios o suicidios empleando medios violentos (Kothler et al, 1999)(Nolan et al, 2002) así, estudios recientes de meta-análisis han demostrado como hombres portadores del alelo de baja actividad, particularmente el genotipo Met/Met está en riesgo elevado de sufrir

comportamientos violentos (Singh et al, 2012), esto se agudiza en aquellos enfermos de esquizofrenia con un historial de comportamientos agresivos y con una puntuación elevada en la escala del comportamiento agitado de Corrigan (Strouss et al, 2003)(Kothler et al, 1999)(Nolan et al, 2002)(Han et al, 2004). En línea con estos datos, pacientes esquizofrénicos acusados de homicidio, o que intentaron suicidarse presentaban una frecuencia elevada del alelo de baja actividad así como el genotipo Met/Met (Rujescu et al, 2003). No sólo se ha visto una asociación con determinadas enfermedades mentales sino que presenta también asociación con agresión verbal (Kim et al, 2008), y agresión física contra objetos en epistasia con otros dos SNPs del gen COMT (Gu et al, 2009).

d. Variantes alélicas de la MAOA implicadas en el comportamiento antisocial.

El gen MAOA, se encuentra localizado en el cromosoma X y codifica la enzima monoamino oxidasa A, que juega un papel fundamental en el metabolismo de las aminas biógenas incluyendo la dopamina, la noradrenalina y la serotonina (Shih et al, 1999). Este gen fue el primero que se asoció con el comportamiento antisocial en 1993 en una familia holandesa que presentaba un historial severo de actos violentos, como homicidio, violaciones, arsonismo e impulsividad agresiva, de forma que todos ellos presentaban una mutación puntual en el codón stop de MAOA, que producía una enzima no funcional (Brunner et al, 1993). Dos años más tarde esta asociación fue confirmada con estudios en animales, de forma que ratones genéticamente modificados para MAOA, se volvían ferozmente agresivos contra otros ratones cuando les faltaba este gen (Cases et al, 1995). Mientras que la mutación encontrada en la familia holandesa no se encuentra de forma general en la población, existen otros cambios genéticos que si son más frecuentes. Este es el caso del polimorfismo u VNTR que se encuentra en el promotor de la MAOA y se ha referido como factor moderador en los efectos del maltrato infantil durante el desarrollo del comportamiento antisocial. El polimorfismo de MAOA consiste en un número variable de repeticiones en tándem, esta secuencia de nucleótidos de 30 pares de bases repetidas que puede contener, 2, 3, 3.5, 4, 5 o 6 repeticiones (Deckert et al, 1999)(Guo et al 2008)(Sabol et al, 1998)(Huang et al, 2004). La frecuencia de aparición en las distintas poblaciones es muy variable. En general los genotipos más comunes son aquellos con 3 y 4 copias (3-4 rps), presentes entre un 30 y 50% de la población caucásica respectivamente (González-tapia et al, 2015). Los alelos con 3.5 o 4 copias de la secuencia repetida se transcriben más eficientemente que los alelos con 2 o 3 repeticiones, siendo por tanto clasificados como alelos de alta (MAOA-H) o baja actividad (MAOA-L) respectivamente (Deckert et al, 1999)(Sabol et al, 1998). Aquellas con 5 copias, están asociadas tanto con baja como alta actividad, pero más frecuentemente a las de baja actividad. Hasta el momento no se ha realizado una caracterización funcional de aquellos que presentan 6 copias. Estas variaciones transcripcionales tienen un impacto fundamental en la eficiencia de la enzima y en consecuencia en la regulación de los niveles de serotonina y dopamina, teniendo por tanto una relevancia notable en la regulación de la química cerebral y su funcionalidad respecto a las funciones comportamentales, emocionales y cognitivas, dado que tanto la serotonina como la dopamina son potentes reguladores a este nivel modulando cambios cerebrales estructurales en regiones que están ligadas a regulación de las emociones y control cognitivo (Walsh and Bolen, 2012). Existen un número notable de estudios que ponen de manifiesto una relación entre una desregulación de la serotonina y las formas de baja eficiencia MAOA-L 2 o 3 rps con reacciones agresivas e impulsivas (Carver, et al, 2008)(Crockett et al, 2008)(McDermott et al, 2009)(Kolla et al, 2014). En paralelo a los estudios de asociación genética, la evolución en el desarrollo de técnicas de imagen especializadas

como las de resonancia magnética nuclear y/o estudios de resonancia magnética funcional, han permitido estudiar como individuos con baja actividad para la MAOA (MAOA-L), presentaban importantes reducciones en el volumen tanto del sistema límbico como de la amígdala, pero también de las áreas prefrontales (Drabant et al, 2006). Meyer-Linderberg y colaboradores examinaron los cambios cerebrales estructurales y funcionales tanto de cerebros sanos como de individuos caracterizados como no violentos que portaban bien la forma MAOA-L o la MAOA-H, en relación a la expresión y actividad de la enzima, y observaron que aquellos individuos que presentaban la forma MAOA-L, presentaban una amígdala hiperactiva, así como cambios en el córtex prefrontal y el giro cingulado, encontrándose alterados tanto los circuitos cerebrales responsables de la regulación de las emociones, la memoria emocional y el control cognitivo (Meyer-Linderberg et al, 2006). Estos individuos portadores del genotipo MAOA-L, no habían mostrado violencia de ningún tipo, no obstante les haría tener una susceptibilidad en determinadas circunstancias ambientales. En la misma dirección encontramos los estudios de Moffit en el año 2005, en los que observaba cómo el 85% de los individuos que había sufrido maltrato severo y que presentaban un genotipo MAOA-L S se habían involucrado en comportamientos criminales serios antes de los 26 años. Los autores concluían de este estudio que aquellas personas que habían sufrido maltrato infantil y que presentaban el genotipo MAOA-L, tenían una predisposición mucho mayor a sufrir comportamientos antisociales en la etapa adulta, que aquellos que habían vivido la niñez con normalidad (Moffit, 2005), de lo que concluimos que el ambiente convive con los genes modulando nuestro comportamiento y personalidad. En general, los rasgos asociados al genotipo MAOA-L son una mayor reacción a la evitación del daño, un aumento a la tendencia a experimentar ira, frustración y amargura y una sensibilidad reducida a señales que desencadenan el comportamiento pro-social (Buckholtz and Meyer-Linderberg, 2008). Así mismo una baja capacidad de autocontrol y baja emocionalidad para estos genotipos ha sido descrito por Kuhn y Laird en el año 2013 (Kuhn y Laird, 2013). En conclusión, existen numerosas evidencias, particularmente en los hombres, que indican que el genotipo MAOA-L supone un factor de riesgo relevante de comportamiento antisocial encontrándose este unido a déficits en el procesamiento de las emociones así como en las respuestas a estrés y a déficits en el control de impulsos, dotando a sus portadores de una vulnerabilidad genética, que genera cambios tanto psicológicos como neurológicos (Gonzalez-tapia et al, 2015). Dada la influencia que presenta este gen en el sistema serotoninérgico y la capacidad que presenta de aumentar la vulnerabilidad de los individuos que la portan a rasgos y/o comportamientos antisociales como la baja capacidad de autocontrol, la impulsividad así como las emociones negativas, se le ha bautizado como el gen guerrero o gen de la violencia (González-tapia et al, 2015).

## 2. *La genética comportamental en el estrado y ante las leyes.*

Desde un punto de vista práctico es fundamental determinar la implicación de estos hallazgos en relación a las leyes criminales y los sistemas judiciales, así es crucial que los profesionales de la ley conozcan que el comportamiento humano, y por tanto las conductas comportamentales delictivas, son fenómenos complejos en los que existe una influencia tanto de la genética como del entorno, y que la predisposición genética no implica una determinación sino una predisposición que recibe forma como consecuencia del ambiente, no obstante es necesario aclarar el tratamiento legal que recibirían estos casos en los que existe una correlación fuerte entre los genes y el comportamiento antisocial. La idea de la existencia de una susceptibilidad genética tanto a los ambientes positivos como negativos hace aparecer de

forma inevitable un concepto no determinista del comportamiento humano, y al mismo tiempo abre nuevas posibilidades de intervención a la rehabilitación de personas condenadas por determinados crímenes. La genética del comportamiento criminal es un problema delicado dado el impacto que presenta tanto en la sociedad como en la ley, respecto a la toma de decisiones en un juicio ante un acto criminal. Así podría hacernos plantear la disyuntiva si este tipo de genotipos asociados al comportamiento antisocial, pudieran ser contemplados como una exención de la responsabilidad criminal, como ocurre con las enfermedades mentales, ya que según el artículo 20 del código penal español, declara exentos de responsabilidad criminal aquellos casos en los que se cumple lo que se describe a continuación:

*“Artículo 20*

*Están exentos de responsabilidad criminal:*

*1.º El que al tiempo de cometer la infracción penal, a causa de cualquier anomalía o alteración psíquica, no pueda comprender la ilicitud del hecho o actuar conforme a esa comprensión.*

*El trastorno mental transitorio no eximirá de pena cuando hubiese sido provocado por el sujeto con el propósito de cometer el delito o hubiera previsto o debido prever su comisión.*

*2.º El que al tiempo de cometer la infracción penal se halle en estado de intoxicación plena por el consumo de bebidas alcohólicas, drogas tóxicas, estupefacientes, sustancias psicotrópicas u otras que produzcan efectos análogos, siempre que no haya sido buscado con el propósito de cometerla o no se hubiese previsto o debido prever su comisión, o se halle bajo la influencia de un síndrome de abstinencia, a causa de su dependencia de tales sustancias, que le impida comprender la ilicitud del hecho o actuar conforme a esa comprensión.*

*3.º El que, por sufrir alteraciones en la percepción desde el nacimiento o desde la infancia, tenga alterada gravemente la conciencia de la realidad.*

*4.º El que obre en defensa de la persona o derechos propios o ajenos, siempre que concurran los requisitos siguientes:*

*Primero. Agresión ilegítima. En caso de defensa de los bienes se reputará agresión ilegítima el ataque a los mismos que constituya delito y los ponga en grave peligro de deterioro o pérdida inminentes. En caso de defensa de la morada o sus dependencias, se reputará agresión ilegítima la entrada indebida en aquélla o éstas.*

*Ir a Norma modificadora*

*Punto primero del numeral 4.º del artículo 20 redactado por el número trece del artículo único de la L.O. 1/2015, de 30 de marzo, por la que se modifica la L.O. 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal («B.O.E.» 31 marzo). Vigencia: 1 julio 2015*

*Segundo. Necesidad racional del medio empleado para impedirla o repelerla.*

*Tercero. Falta de provocación suficiente por parte del defensor.*

*5.º El que, en estado de necesidad, para evitar un mal propio o ajeno lesione un bien jurídico de otra persona o infrinja un deber, siempre que concurran los siguientes requisitos:*

*Primero. Que el mal causado no sea mayor que el que se trate de evitar.*

*Segundo. Que la situación de necesidad no haya sido provocada intencionadamente por el sujeto.*

*Tercero. Que el necesitado no tenga, por su oficio o cargo, obligación de sacrificarse.*

*6.º El que obre impulsado por miedo insuperable.*

*7.º El que obre en cumplimiento de un deber o en el ejercicio legítimo de un derecho, oficio o cargo”.*

En base a los puntos 1 y 3 del artículo 20 del código penal, ¿se podría hacer una exención o atenuación de la pena en aquellos individuos que presentaran estas variantes alélicas implicadas en el comportamiento antisocial? Habitualmente se ha argumentado que el comportamiento antisocial no sigue reglas deterministas, es decir que una determinada variante genética no puede dar lugar a la aparición de un determinado comportamiento antisocial, así si los comportamientos estuvieran bajo estricto control genético los individuos tendrían muy limitado o incluso carecerían de libre albedrío, por otro lado conditio sine qua non de todo sistema penal. Así aunque existen enfermedades en las que una determinada mutación genética simple lleva a una alteración de la función mental, incluyendo las toma de decisiones y el control de los impulsos, como es el caso el Alzheimer, el corea de Huntington y algunas demencias frontotemporales (Janssen et al, 2003)(Harper 1993), la relación entre los genes y el comportamiento es bastante más complejo, encontrándonos situaciones en las que algunos alelos genéticos solos o en combinación con otros, pueden modular el riesgo de un determinado individuo hacia la violencia y el comportamiento antisocial; así la presencia de un determinado factor de riesgo no tiene por qué ser suficiente para que aparezca una determinada condición clínica como podría ser una enfermedad mental. Es por ello que determinados contextos legales en base a estos hallazgos deberían tomarse con prudencia, de forma que una decisión determinista podría tener consecuencias sociales y legales importantes en el momento de afrontar la evaluación de ciertos comportamientos criminales. En cualquier caso, todas estas consideraciones están siendo relevantes para el sistema penal, siendo la genética comportamental el centro de fuertes e intensos debates, hasta el punto de plantearse en los últimos años casos en los que los factores genéticos han sido reclamados como un atenuante para el defendido. Este es el caso de varias sentencias tanto europeas como norteamericanas en las que determinados análisis genéticos permitieron mitigar la sentencia del acusado. La primera evidencia genética en un caso criminal, surgió en Francia en el año 1968, cuando el asesino Daniel Hugon fue condenado por el homicidio de una prostituta. Hugon era portador de un cromosoma adicional, sufría el síndrome del XYY, que le predisponía a la agresión y al crimen, en este caso las cortes aceptaron como prueba el cariotipo del acusado para mitigar la sentencia (Fox, 1971). Más tarde en 1975, en los Estados Unidos, en el caso del asesinato de una mujer de 23 años, por el acusado, que al igual que Daniel Hugon, presentaba el síndrome XYY, el juez admitió como evidencia esta anomalía genética, pero el jurado rechazó la defensa por locura (People vs Yukl (372 NYS.2d 715, Sup. Ct, 1975). En 1994 nuevamente en Estados Unidos, en el caso de Mobley vs State (426S.E.2d 150 Ga., 1993), el abogado defensor solicitó el análisis de gen MAOA del acusado para la búsqueda de mutaciones asociadas a este gen, con el fin de usarlo como atenuante en la condena, sin embargo las cortes declinaron la petición a pesar del indiscutible historial de violencia que presentaba la familia del acusado. Años más tarde, en un caso publicado en 2010 por Rigoni y colaboradores, una mujer fue condenada por matar a su recién nacido, nada más hacer. Su genotipo mostraba cinco variantes genéticas diferentes asociadas con violencia en impulsividad (Pellegrini et al, 2009), y el examen por resonancia magnética, mostró una reducción notable en el volumen de la masa gris en el córtex prefrontal izquierdo, una región directamente relacionada con la capacidad de respuesta (Mazzola-Pomietto et al, 2009). Dado que la acusada



mostraba un historial de abuso de alcohol y drogas, la evaluación de los expertos concluyó con un diagnóstico de personalidad límite con altos niveles de impulsividad y agresividad. Sin embargo el testimonio de los expertos no fue incluido, dado que la mujer fue absuelta por falta de evidencias. Otra de las sentencias importantes en este aspecto fue la sentencia realizada por la corte italiana de Trieste, por la cual se redujo en un año la condena de Abdelmalek Bayouk, que había sido previamente condenado a 9 años y dos meses de cárcel por el asesinato de un hombre en Udine (Feresin, 2009). Junto con otras evidencias, incluyendo las evaluaciones psiquiátricas, neuropsicológicas, los análisis de imagen cerebrales, la sentencia incluyó por primera vez en el mundo el perfil genético del acusado que mostraba cómo el acusado era portador de diversos alelos de riesgo para MAOA-u VNTR, SLC6A4 (5HTTLPR), COMT (Val158Met) y DRD4 VNTR (Esta sentencia desencadenó un debate a lo largo de todo el mundo que involucró a filósofos, psicólogos, psiquiatras, abogados y neurocientíficos (Forzano et al, 2010). Dos años más tarde también en Italia, la corte de Como aceptó el testimonio de un experto que incluía imágenes del cerebro, y test genéticos para sentenciar a una mujer acusada del asesinato de su hermana, y asesinato en tentativa de su madre. La sentencia en este caso se redujo de 30 a 20 años, precedidos por 3 años en una institución mental para un programa de rehabilitación terapéutica (Turone, 2011). También en ese año, en Estados Unidos, Bradley Waldroup, fue condenado a 32 años de prisión en lugar de recibir la pena de muerte, por ser portador de un alelo de baja actividad para MAOA, a la que se añadía un importante historial de abuso sexual infantil. La presencia del ungenotipo MAOA-L junto con su historial de abusos, convenció al jurado para declinar la sentencia de muerte (State vs. Waldroup, nº E2010-CCA-R3-CD, 2011 WL 5051677 at 1\*-3). Teniendo en cuenta estas sentencias internacionales, y el código penal español, ¿cómo se abordaría un caso de este tipo según nuestra propia legislación? Como se ha descrito anteriormente el código penal español, aborda el problema de la defensa por enfermedad mental teniendo en cuenta el artículo 20.1, según el cual existe falta de responsabilidad cuando la capacidad para la culpabilidad es consecuencia de una alteración mental anómala o psiquiátrica. Es lo que se denominaría elemento biológico de defensa, que normalmente está circunscrito a la presencia de enfermedades mentales recogidas en el DSM-5 de la asociación psicológica americana, 2013 o en el ICD europeo de 1993. Esta condición excluiría inmediatamente la aplicación de la exoneración en base al artículo 20.1 del código penal español, sin embargo distintos niveles de actividad de genes como el MAOA, está directamente asociados con distintas enfermedades mentales, como hemos expuesto anteriormente en el apartado 1.4, poniendo de manifiesto como determinados genotipos MAOA-L pueden ser un síntoma de algunas de estas enfermedades recogidas en el DSM-5 y el ICD, pero hablando estrictamente, la impulsividad o la agresividad no es una enfermedad mental y MAOA-L no indica directamente la presencia de una enfermedad mental, como discutimos anteriormente. Así en las leyes comunes, la ausencia de responsabilidad en base a desórdenes mentales diagnosticables sólo se tendrían en cuenta en los casos en los que el crimen cometido fuera resultado de una desregulación de la MAOA, en conjunción con otros desordenes perfectamente recogidos como la psicosis y que estuvieran acompañados de abusos de drogas y/o alcohol, y es así actualmente como se juzga actualmente por diferentes leyes internacionales (Gonzalez-tapia et al, 2015). En el código penal español sin embargo, el texto a este respecto es más general, de forma que el concepto de anormalidad o alteración mental presenta un significado más amplio, incluyendo cualquier deficiencia cerebral patológica, tanto estructural como funcional, así como otra alteración mental que curse sin daño o disfunción cerebral, como por ejemplo

en los casos de estrés post-traumático, así lo que importa en este caso es que el funcionamiento psicológico del individuo por cualquier razón de naturaleza biológica sea anómalo, patológico o deficiente en relación a la media de la población (Gonzalez-tapia et al, 2015). En relación a esta línea argumental, por ejemplo la presencia del genotipo MAOA-L, entraría en el ámbito de la defensa por locura, dado que estas variantes genéticas implican alteraciones mentales con claras alteraciones fisiológicas, ya que está asociado a un mal funcionamiento del sistema serotoninérgico, a alteraciones en las características estructurales y funcionales cerebrales así como como problemas en la conectividad. Así alteraciones cerebrales se traducen en alteraciones mentales, dando lugar al patrón psicológico asociado al genotipo de los individuos portadores de MAOA-L que consiste en problemas en los circuitos emocionales, alteraciones de la personalidad y dificultad en la toma de decisiones morales. En última instancia podríamos considerar que se trata de una alteración mental con una etiología genética y ambiental. Así el tratamiento legal que correspondería al genotipo MAOA-L o a otras variantes alélicas, debería asimilarse a otras enfermedades mentales de origen desconocido. Esta defensa, no obstante, debería hacerse tras un análisis exhaustivo de cada caso en concreto, teniendo en cuenta de que variante alélica se trata la 2rps, la 3rps o la más radical la 0rp, y/o de si entran en la evaluación la existencia de otras variantes alélicas asociadas a comportamientos antisociales, generándose un efecto aditivo. Finalmente es necesario puntualizar que las disfunciones asociadas con las variantes alélicas de baja actividad para MAOA-L, no se puede generalizar a todas las situaciones, éstas están actualmente limitadas a la vulnerabilidad de desencadenar eventos y a la propensión individual de responder de forma impulsiva con agresividad a una determinada provocación (Gonzalez-tapia et al, 2015). Así la ofensa se debe corresponder con este patrón comportamental y debe ser funcional implicando agresión reactiva (Blair, 2010). Incluso en casos de extrema violencia, este eximente no debe ser considerado cuando la violencia se causó con un fin específico, como es el caso de los psicópatas, ya que los efectos de una deficiencia en la MAOA no están orientados con este tipo de violencia dirigida (Blair et al, 2005). De acuerdo con esto, el perfil MAOA-L no se podría tener en cuenta para argumentar enfermedad mental, en casos de delito de blanqueo de capitales, fraude, violación, y especulación (Gonzalez-tapia et al, 2015).

De forma inevitable, el impacto que tienen ciencias como la genética y la neurociencia en las leyes criminales, entran en debate numerosos prejuicios que ponen de manifiesto el miedo de asociar la culpa a la biología de los individuos, librándoles de su responsabilidad penal. Objetivamente, tanto los resultados genéticos como las imágenes neurológicas de último desarrollo en los juzgados, ponen de manifiesto numerosas preocupaciones éticas, obligándonos a ser particularmente cautelosos en su aplicación (Gillet y Tamatea, 2012)(Jones et al, 2013). El hecho de considerar la influencia de diversos factores genéticos en lo que somos como individuos, o de su influencia en nuestro comportamiento, no implica que aceptemos una aproximación determinista a la ley criminal, así, es claro el papel del ambiente, de forma que la Biología y la interacción ambiental son indivisibles (Baker et al, 2006). De hecho son numerosas las situaciones en las que los factores ambientales son infravalorados por los sistemas criminales de justicia, especialmente en casos en los que ha existido un maltrato infantil notable o una adversidad severa desde la infancia hasta la adolescencia tardía, sobre todo cuando hay evidencias abrumadoras que sugieren que estas experiencias incrementan el riesgo de enfermedades mentales y de agresiones (Topitzes et al, 2012). En última instancia, las leyes deben considerar esta problemática de forma abierta, definiendo un marco legal adecuado para el tratamiento de estas

circunstancias, marco que en muchos casos aún no se tiene presente. Hay que tener siempre presente en este tipo de contextos genéticos que predisposición no es determinación, por lo que a pesar de que somos actualmente capaces de identificar con razonable especificidad que una combinación particular de alelos en un entorno específico aumenta el riesgo de cometer ciertos crímenes, es delicado evaluar en cada caso, cómo esta información debería en los sistemas de justicia criminal; así exponer no es justificar, de forma que en principio conclusiones normativas no deberían ser generadas con origen en estos hechos. Así todas las decisiones deberían pasar por una normativa, y un filtro moral. Dada la repercusión tanto social como legal que presenta esta problemática, deberían realizarse estudios más profundos acerca de la genética antisocial y evaluar de una forma más objetiva la influencia del entorno, para poder evaluar y describir los distintos rasgos comportamentales, siempre en relación con los perfiles genéticos multialélicos, y así poder llegar a una comprensión real de la genética de la violencia tanto por parte de los científicos como por parte de los magistrados y jueces.

### 3. BIBLIOGRAFÍA.

Aslund C, Comasco E, Nordquist N, Leppert J, Orelund L, Nilsson KW. Self-reported family socioeconomic status, the 5-HTTLPR genotype, and delinquent behavior in a community-based adolescent population. *Aggress Behav* 2013; 39:52–63.

Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. Gene-environment interaction of the dopamine D4 receptor (DRD4) and observed maternal insensitivity predicting externalizing behavior in preschoolers. *Dev Psychobiol* 2006; 48:406–9.

Barnes, J. C., Beaver, K.M., & Boutwell, B. B. Examining the genetic underpinnings to Moffitt's developmental taxonomy: A behavioral genetic analysis\*. *Criminology* 2011; 49(4), 923–954.

Barnes, J. C., & Jacobs, B. Genetic risk for violent behavior and environmental exposure to disadvantage and violent crime: The case for gene–environment interaction. *Journal of Interpersonal Violence* 2013; 28(1), 92–120

Birger M1, Swartz M, Cohen D, Alesh Y, Grishpan C, Kotelr M. Aggression: the testosterone-serotonin link. *Isr Med Assoc J.* 2003;5(9):653-8.

Bhakta SG, Zhang JP, Malhotra AK. The COMT Met158 allele and violence in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2012;140:192–7.

Blakely RD, De Felice LJ, Hartzell HC. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol* 2012;196:263–81.

Becker K, Laucht M, El-Faddagh M, Schmidt MH. The dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism is associated with novelty seeking in 15-year-old males from a high-risk community sample. *J Neural Transm* 2005; 112:847–58

Beitchman JH, Baldassarra L, Mik H, De Luca V, King N, Bender D, Ehtesham S, Kennedy JL. Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1103–5.

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.

Burt, S. A. Are there meaningful etiological differences within antisocial behavior? Results of a meta-analysis. *Clinical Psychology Review* 2009; 29(2), 163–178.

Cases O, Seif I, Grimsby J, Gaspar P, Chen K, Pournin S, Müller U, Aguet M, Babinet C, Shih JC, De Maeyer E. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* 1995;268:1763–6.

Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297: 851–4.

Cicchetti D, Rogosch FA, Thibodeau EL. The effects of child maltreatment on early signs of antisocial behavior: genetic moderation by tryptophan hydroxylase, serotonin transporter, and monoamine oxidase. A genes. *Dev Psychopathol* 2002; 24:907–28.

Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 2004; 75:807–21.

Chen CK, Lin SK, Chiang SC, Su LW, Wang LJ. Polymorphisms of COMT Val158Met and DAT1 3'-UTR VNTR in illicit drug use and drug-related psychiatric disorders. *Subst Use Misuse* 2015; 49(11):1385-91.

Conner TS, Jensen KP, Tennen H, Furneaux HM, Kranzler HR, Covault J. Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (HTR1B) predict self-reported anger and hostility among young men. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B:67–7.

Cormier F, Muellner J, Corvol JC. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2013; 120(4):665-71.

Deckert J, Catalano M, Sygailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, Nothen MM, Maffei P, Franke P, Fritze J, Maier W, Propping P, Beckmann H, Bellodi L, Lesch KP. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 1999; 8:621–4.

Denno DW. Courts' increasing consideration of behavioral genetics evidence in criminal cases: results of a longitudinal study. *Michigan State Law Rev* 2011; 7:967–1028.

Dmitrieva J, Chen C, Greenberger E, Ogunseitan O, Ding YC. Genderspecific expression of the DRD4 gene on adolescent delinquency, anger and thrill seeking. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011; 6:82–9.

Drabant EM, Hariri AR, Meyer-Lindenberg A, Munoz KE, Mattay VS, Kolachana BS, Egan MF, Weinberger DR. Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry* (2006); 63:1396–406.

Ercan ES1, Suren S, Bacanlı A, Yazici KU, Callı C, Ozyurt O, Aygunes D, Kosova B, Franco AR, Rohde LA. Decreasing ADHD phenotypic heterogeneity: searching for neurobiological underpinnings of the restrictive inattentive phenotype. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015. [Epub ahead of print].

Feresin E. Lighter sentence for murderer with 'bad genes'. *eNature*. doi:10.1038/news.2009.1050. 2009

Fergusson, D. M., Boden, J.M., Horwood, L. J., Miller, A. L., & Kennedy, M. a. MAOA, abuse exposure and antisocial behaviour: 30-year longitudinal study. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science* 2011, 198(6), 457–463.

Ferguson, C. J., & Beaver, K.M. Natural born killers: The genetic origins of extreme violence. *Aggression and Violent Behavior*, 2009; 14(5), 286–294

Ficks CA, Waldman ID. Candidate genes for aggression and antisocial behavior: a meta-analysis of association studies of the 5HTTLPR and MAOA-uVNTR. *Behav Genet* 2014; 44(5):427-44.

Frankle WG, Lombardo I, New AS, Goodman M, Talbot PS, Huang Y, Hwang DR, Slifstein M, Curry S, Abi-Dargham A, Laruelle M, Siever LJ. Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: a positron emission study with [<sup>11</sup>C] McN 5652. *Am J Psychiatry* 2005; 162:915–23.

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

Fox RG. The XYY offender: a modern myth? *J Crim Law Criminol Police Sci* 1971 ;62:59–73.

González-Taia, MA and Obsuth, I. Bad genes and Criminal responsibility. *International Journal of Law and Psychiatry* 2015; 39:60-71.

Gothelf D, Law AJ, Frisch A, Chen J, Zarchi O, Michaelovsky E, Ren- Patterson R, Lipska BK, Carmel M, Kolachana B, Weizman A, Weinberger DR. Biological Effects of COMT Haplotypes and Psychosis Risk in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Biol Psychiatry* 2013; 75:406–13.

Gothelf D, Frisch, A, Michaelovsky, A, Weizman, A and Shprintzen, R. Velo-Cardio-Facial Syndrome. *J Ment Health Res Intellect Disabil* 2009; 2(2): 149.

Gu Y, Yun L, Tian Y, Hu Z. Association between COMT gene and Chinese male schizophrenic patients with violent behavior. *Med Sci Monit* 2009; 15:CR484–9.

Guo G, Roettger ME, Shih JC. Contributions of the DAT1 and DRD2 genes to serious and violent delinquency among adolescents and young adults. *Hum Genet* 2007;121:125–36.

Guo G, Ou XM, Roettger M, Shih JC. The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity. *Eur J Hum Genet* 2008; 16:626–34.

Han DH, Park DB, Na C, Kee BS, Lee YS. Association of aggressive behavior in Korean male schizophrenic patients with polymorphisms in the serotonin transporter promoter and catecholamine-O-methyltransferase genes. *Psychiatry Res* 2004; 129:29–37.

Harper PS. A specific mutation for Huntington's disease. *J Med Genet* 1993; 30:975–7.

Heils A, Teufel A, Petri S, Stoiber G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66:2621–4.

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.

Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, Dickinson A, Fox NC, Harvey RJ, Houlden H, Rossor MN, Collinge J. Early onset familial Alzheimer's disease: mutation frequency in 31 families. *Neurology* 2003; 60:235–9.

Kang JI, Namkoong K, Kim SJ. Association of DRD4 and COMT polymorphisms with anger and forgiveness traits in healthy volunteers. *Neurosci Lett* 2008; 430:252–7.

Kraft JB, Slager SL, McGrath PJ, Hamilton SP. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2005; 58:374–81.

Kim YR, Kim JH, Kim SJ, Lee D, Min SK. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in relation to aggressive schizophrenia in a Korean population. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18:820–5.

Kochanska G, Kim S, Barry RA, Philibert RA. Children's genotypes interact with maternal responsive care in predicting children's competence: diathesis-stress or differential susceptibility? *Dev Psychopathol* 2011; 23:605–16.

Kolla NJ, Attard S, Craig G, Blackwood N, Hodgins S. Monoamine oxidase A alleles in violent offenders with antisocial personality disorder: high activity associated with proactive aggression. *Crim Behav Ment Health* 2014; 24(5):368-72.

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

Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996 ;6:243–50.

Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527–31.

Lewis SF, Fremouw W. Dating violence: a critical review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2001; 21:105–27.

Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL, Van Tol HH, Kidd KK, Livak KJ. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Hum Mol Genet* 1993; 2:767–73

Marsh AA, Crowe SL, Yu HH, Gorodetsky EK, Goldman D, Blair RJ. Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR) predicts utilitarian moral judgments. *PLoS One* 2011; 6:e25148.

Matsumoto M, Hidaka K, Tada S, Tasaki Y, Yamaguchi T. Full-length cDNA cloning and distribution of human dopamine D4 receptor. *Brain Res Mol Brain Res* 1995; 29:157–62.

Matthews LJ, Butler PM. Novelty-seeking DRD4 polymorphisms are associated with human migration distance out-of-Africa after controlling for neutral population gene structure. *Am J Phys Anthropol* 2011; 145:382–9.

Mazzola-Pomietto P, Kaladjian A, Azorin JM, Anton JL, Jeanningros R. Bilateral decrease in ventrolateral prefrontal cortex activation during motor response inhibition in mania. *J Psychiatr Res* 2009;43:432–41.

Meyer-Lindenberg, A., Buckholz, J. W., Kolachana, B., Hariri, A. R., Pezawas, L., Blasi, G., et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006, 103(16), 6269–6274.

Meyer-Lindenberg, A., & Weinberger, D. R. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature Reviews. Neuroscience* 2006, 7(10), 818–827.

Moffitt, T. E. The new look of behavioral genetics in developmental psychopathology: Gene–environment interplay in antisocial behaviors. *Psychological Bulletin*, 2005; 131(4), 533–554

Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 2000; 5:32–8.

Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Cseh A, Lachman H, Saito T, Tiihonen J, Putkonen A, Hallikainen T, Kotilainen I, Rasanen P, Isohanni M, Jarvelin MR, Karvonen MK. Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. *Psychiatr Genet* 2000; 10:117–24.

Oades RD, Lasky-Su J, Christiansen H, Faraone SV, Sonuga-Barke EJ, Banaschewski T, Chen W, Anney RJ, Buitelaar JK, Ebstein RP, Franke B, Gill M, Miranda A, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant JA, Steinhausen HC, Taylor EA, Thompson M, Asherson P. The influence of serotonin- and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Findings from a family-based association test (FBAT) analysis. *Behav Brain Funct* 2008; 4:48.

Pai P, Arathil P, Kotambail A, Nair R, Gupta M, Moily NS, Kukreti R, Jain S, Rai PS, Gopinath PM, Sharma PS, Satyamoorthy K. Association of GRIN1, ABCB1, and DRD4 genes and response to antipsychotic drug treatment in schizophrenia. Association of GRIN1, ABCB1, and DRD4 genes and response to antipsychotic drug treatment in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2015; 25(3):135-6.

Pandolfo G, Gugliandolo A, Gangemi C, Arrigo R, Currò M, La Ciura G, Muscatello MR, Bruno A, Zoccali R, Caccamo D. Association of the COMT synonymous polymorphism Leu136Leu and missense variant Val158Met with mood disorders. *J Affect Disord*. 2015 15; 177:108-13.

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

Pellegrini S. Il ruolo dei fattori genetici nella modulazione del comportamento: le nuove acquisizioni della biologia molecolare genetica. *Manuale di Neuroscienze Forensi.*: Milano 2009: Giuffrè pp. 69–90

Propper C, Willoughby M, Halpern CT, Carbone MA, Cox M. Parenting quality, DRD4, and the prediction of externalizing and internalizing behaviors in early childhood. *Dev Psychobiol* 2007; 49: 619–32.

Rhee SH, Waldman ID. Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull* 2002; 128:490–529.

Rhee, S. H., and Waldman, I. D. Genetic and environmental influences on aggression. In P. R. Shaver, & M. Mikulincer (Eds.), *Human aggression and violence. Causes, manifestations, and consequences.* (pp. 143–163). Washington, DC, US: American Psychological Association, 2011

Reif A, Roessler M, Freitag CM, Schneider M, Eujen A, Kissling C, Wenzler D, Jacob CP, Retz-Junginger P, Thome J, Lesch KP, Retz W. Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:2375–83.

Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann AM, Möller HJ. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry* 2003; 54:34–9.

Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A. Functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 1998; 103:273–9.

Sampaio AS, Hounie AG, Petribú K, Cappi C, Morais I, Vallada H, do Rosário MC, Stewart SE, Fargeness J, Mathews C, Arnold P, Hanna GL, Richter M, Kennedy J, Fontenelle L, de Bragança Pereira CA, Pauls DL, Miguel EC. COMT and MAO-A polymorphisms and obsessive-compulsive disorder: a family-based association study. *PLoS One*. 2015 Mar 20;10(3):e0119592.

Seifuddin F, Mahon PB, Judy J, Pirooznia M, Jancic D, Taylor J, Goes FS, Potash JB, Zandi PP. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012; 159B:508–18.

Sesack SR, Hawrylak VA, Matus C, Guido MA, Levey AI. Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J Neurosci* 1998; 18:2697–708.

Singh JP1, Volavka J, Czobor P, Van Dorn RA. A meta-analysis of the Val158Met COMT polymorphism and violent behavior in schizophrenia. *PLoS One* 2012; 7(8):e43423

Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22:197–217.

Shivakumar V, Chhabra H, Subbanna M, Agarwal SM, Bose A, Kalmady SV, Narayanaswamy JC, Debnath M, Venkatasubramanian G. Effect of tDCS on auditory hallucinations in schizophrenia: Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism. *Asian J Psychiatr* 2015; S1876-2018(15).

Skowronek MH, Laucht M, Hohm E, Becker K, Schmidt MH. Interaction between the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter promoter polymorphisms in alcohol and tobacco use among 15-year-olds. *Neurogenetics* 2006; 7:239–46.

Smith HJ, Sheikh HI, Dyson MW, Olino TM, Lappook RS, Durbin CE, Hayden EP, Singh SM, Klein DN. Parenting and child DRD4 genotype interact to predict children's early emerging effortful control. *Child Dev* 2012; 83:1932–44

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

Thanos PK1, Roushdy K1, Sarwar Z1, Rice O2, Ashby CR. The effect of dopamine D4 receptor density on novelty seeking, activity, social interaction, and alcohol binge drinking in adult mice. *Synapse* 2015; 69(7):356-64.

Tuinier S, Verhoeven WM, van Praag HM. Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and aggression: a critical reappraisal of the clinical data. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 10(3):147-56.



Tükel R, Gürvit H, Öztürk N, Özata B, COMT Val158Met polymorphism and executive functions in obsessive-compulsive disorder. Ertekin BA, Ertekin E, Baran B, Kalem ŞA, Büyükgök D, Direskeneli GS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013 Summer;25(3):214-21. doi: 10.1176/appi.neuropsych.12040103.

Turone F. Medical tests help reduce sentence of woman accused of murder. *BMJ* 2011; 343:d5761.

Tuvblad, C., Narusyte, J., Grann, M., Sarnecki, J., & Lichtenstein, P. The genetic and environmental etiology of antisocial behavior from childhood to emerging adulthood. *Behavior Genetics* 2011; 41(5), 629–640.

Uhl GR, Johnson PS. Neurotransmitter transporters: three important gene families for neuronal function. *J Exp Biol* 1994; 196:229–36.

van Ijzendoorn MH, Belsky J, Bakermans-Kranenburg MJ. Serotonin transporter genotype 5HTTLPR as a marker of differential susceptibility? A meta-analysis of child and adolescent gene-by-environment studies. *Transl Psychiatry* 2012; 2:e147.

Van Rooij D, Hoekstra PJ, Bralten J, Hakobjan M, Oosterlaan J, Franke B, Rommelse N, Buitelaar JK, Hartman CA. Influence of DAT1 and COMT variants on neural activation during response inhibition in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and healthy controls. *Psychol Med* 2015. 15:1-12.

Van Rooij D, Hoekstra PJ, Bralten J, Hakobjan M, Oosterlaan J, Franke B, Rommelse N, Buitelaar JK, Hartman CA. Influence of DAT1 and COMT variants on neural activation during response inhibition in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and healthy controls. *Psychol Med* 2015; 15:1-12.

Walsh, A., & Bolen, J. D. *The neurobiology of criminal behavior: Gene–brain–culture interaction*. Ashgate Publishing, Ltd, 2012.

Zohsel K, Buchmann AF, Blomeyer D, Hohm E, Schmidt MH, Esser G, Brandeis D, Banaschewski T, Laucht M. Mothers' prenatal stress and their children's antisocial outcomes – a moderating role for the Dopamine D4 Receptor (DRD4) gene. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 55:69–76.

Villemonteix T, De Brito SA, Slama H, Kavec M, Balériaux D, Metens T, Bajiot S, Mary A, Ramoz N, Septier M, Gorwood P, Peigneux P, Massat I. Structural correlates of COMT Val158Met polymorphism in childhood ADHD: a voxel-based morphometry study. *World J Biol Psychiatry* 2015;16(3):190-9.