

# Aspectos de las ciencias OMICs en la neurobiología del comportamiento agresivo humano

Aspects of OMICs sciences in the neurobiology of aggressive human behavior

Aspectos das ciências ÔMICAS na neurobiologia do comportamento agressivo humano

Recibido: 05/12/2024 | Revisado: 09/12/2024 | Aceptado: 10/12/2024 | Publicado: 13/12/2024

**Gutemberg Delfino de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4237-1598>

Universidade de Flores, Argentina

E-mail: [bioinformatiquejk@gmail.com](mailto:bioinformatiquejk@gmail.com)

**Marcia Silva de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6462-511X>

Universidade de Flores, Argentina

E-mail: [oliveira.dramarcia@gmail.com](mailto:oliveira.dramarcia@gmail.com)

## Resumen

La comprensión del comportamiento humano se basa en conceptos patogénicos, terapias empíricas y enfoques neuropsicofarmacológicos, involucrando neurotransmisores como noradrenalina, dopamina, serotonina y el tratamiento de patologías subyacentes incluye psicofármacos, antipsicóticos e inhibidores selectivos, cuya efectividad ha sido limitada, lo que denota la participación de otras vías en el proceso patogénico. Estudios basados en ciencias ómicas (biología molecular, metabolismo, factores transcripcionales, genética y epigenética) demuestran varios genes y procesos genéticos de metilación y reparación del ADN implicados en la patogénesis de estas enfermedades. El objetivo de este artículo es presentar un estudio de revisión sistemática sobre los principales aspectos de las ciencias ómicas que pueden contribuir a la comprensión de los mecanismos moleculares del comportamiento agresivo humano, dada su presencia en la mayoría de los trastornos psiquiátricos. El conocimiento molecular de estos procesos revela una superposición de fundamentos genéticos y epigenéticos que pueden proporcionar información útil para el estudio, diagnóstico, predicción u investigación terapéutica de los mecanismos del comportamiento agresivo humano.

**Palabras clave:** Genética y agresividad; Genética y comportamiento social; Genes y personalidad.

## Abstract

The understanding of human behavior is based on pathogenetic concepts, empirical therapies and neuropsychopharmacological approaches, involving neurotransmitters such as norepinephrine, dopamine, serotonin, and the treatment of underlying pathologies includes psychotropic drugs, antipsychotics and selective inhibitors, whose effectiveness has been limited, denoting the involvement of other pathways in the pathogenetic process. Studies based on omic sciences (molecular biology, metabolism, transcriptional factors, genetics and epigenetics) demonstrate several genes and genetic processes of DNA methylation and repair involved in the pathogenesis of these diseases. The aim of this article is to present a systematic review study on the main aspects of omics sciences that can contribute to the understanding of the molecular mechanisms of human aggressive behavior, given its presence in most psychiatric disorders. The molecular knowledge of these processes reveals an overlap of genetic and epigenetic foundations that can provide useful information for the study, diagnosis, prediction and therapeutic research of the mechanisms of human aggressive behavior.

**Key words:** Genetics and aggression; Genetics and social behavior; Genes and personality.

## Resumo

A compreensão do comportamento humano baseia-se em conceitos patogênicos, terapias empíricas e abordagens neuropsicofarmacológicas, envolvendo neurotransmissores como noradrenalina, dopamina, serotonina e o tratamento das patologias de base inclui psicofármacos, antipsicóticos e inibidores seletivos, cuja eficácia tem sido limitada, o que denota a participação de outras vias no processo patogênico. Estudos baseados nas ciências ômicas (biologia molecular, metabolismo, fatores transcripcionais, genética e epigenética) demonstram diversos genes e processos genéticos de metilação e reparo do DNA envolvidos na patogênese dessas doenças. O objetivo deste artigo é apresentar um estudo de revisão sistemática sobre os principais aspectos das ciências ômicas que podem contribuir para a compreensão dos mecanismos moleculares do comportamento agressivo humano, dada a sua presença na maioria dos transtornos psiquiátricos. O conhecimento molecular destes processos revela uma sobreposição de fundamentos genéticos e

epigenéticos que podem fornecer informações úteis para o estudo, diagnóstico, previsão e investigação terapêutica dos mecanismos do comportamento agressivo humano.

**Palavras-chave:** Genética e agressividade; Genética e comportamento social; Genes e personalidade.

## 1. Introdução

La transmisibilidad del comportamiento antisocial en las familias se ha observado desde hace mucho tiempo (Besemer et al., 2017; Eichelsheim & van de Weijer, 2018), con fuertes evidencias de marcadores genéticos expresivos. Los estudios que involucran a gemelos demuestran este fenómeno, así como el comportamiento criminal longitudinal (Barnes et al., 2011), la formación de pandillas (Barnes et al., 2012), el comportamiento delictivo entre pares (Meldrun & Barnes, 2017).

Hoy en día ya es un hecho científicamente fundamentado que la conducta delictiva, agresiva y antisocial tiene orígenes genéticos (Ferguson, 2010; Rhee & Waldman, 2011) con un importante impacto en las familias y la sociedad y un importante interés académico. En la presente revisión, buscamos resaltar el papel de los genes y la etiología de la agresión, nombrando biomarcadores y marcas epigenéticas como fuertes candidatos para predecir este comportamiento (Odintsova et al., 2019).

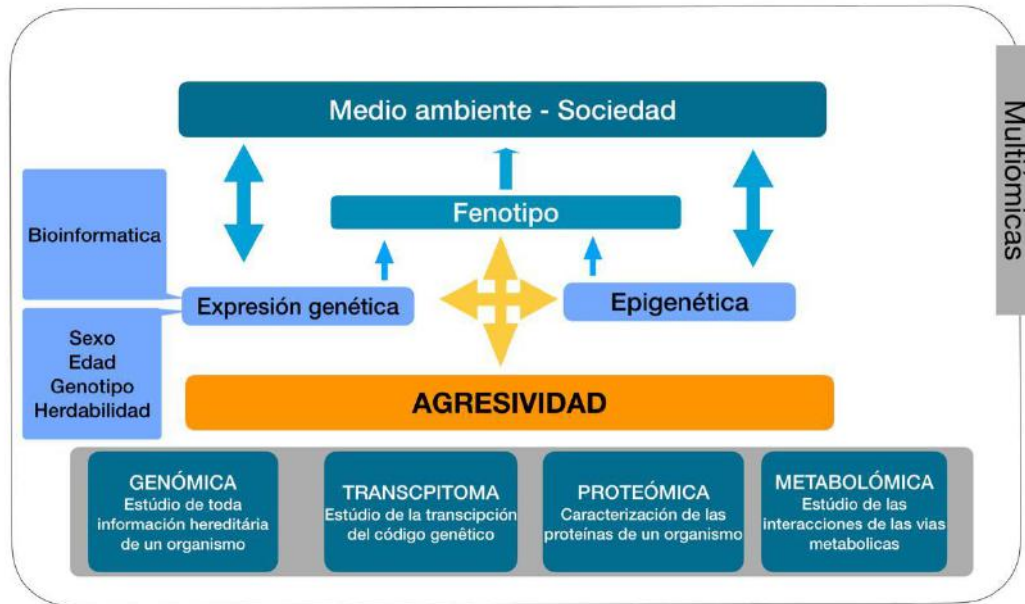
Históricamente, una definición biológica de agresividad consiste en acciones conductuales que buscan causar daño físico o emocional a otros (Anderson & Bushman, 2002). En el ámbito de las enfermedades mentales, este comportamiento también se observa en pacientes con trastornos psiquiátricos y mendelianos (Zhang-James & Faraone, 2016). Evolutivamente, la capacidad de agresión se comparte entre varios grupos de animales en la naturaleza (Veroude et al., 2016), y su propensión es extremadamente variable entre las especies humanas (Burt, 2022).

La agresión ha representado un factor social importante ya que impacta negativamente a las víctimas, los perpetradores, las familias y la sociedad en su conjunto, siendo objeto de estudios desde diversas disciplinas. En este trabajo, buscamos una breve revisión de los factores genéticos, epigenéticos y metabólicos que se prestan a predictores de agresividad, basados en las ciencias OMICS, que tienen como objetivo combinar un conjunto de datos moleculares en el intento de visualizar e interpretar datos de un proceso biológico. Hoy en día, este camino adquiere una importancia crucial en todas las ciencias de la vida. La Figura 1 describe una forma conceptual de abordar los OMIC ante el comportamiento agresivo.

Del un punto de vista evolutivo, el comportamiento agresivo en las especies es necesario en el mundo animal cuando implica competencia por recursos, búsqueda de parejas y dominio social. Por lo tanto, los resultados y tipos de actos agresivos difieren entre individuos y no siempre tienen por qué ser disfuncionales (Hawley, 2003).

El interés por la genética conductual se remonta a 1990, cuando Brunner et al. (1993) describieron una rara mutación de base única en el gen estructural de la monoaminoxidasa-A (MAOA), responsable de la desaminación oxidativa de neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y la norepinefrina. Esta condición se observó en una familia de los Países Bajos donde los hombres exhibían agresión impulsiva, manía incendiaria, violencia y retraso mental.

**Figura 1** - Enfoques OMICS para estudios genéticos y moleculares del comportamiento agresivo: Multiómica - interacción de factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Conceptos inspirados en Krassowski et al. (2020).



Fuente: Autoría propia.

También durante este período se llevaron a cabo otros estudios de comportamiento, pero dadas las dificultades tecnológicas de los estudios moleculares en ese momento, los diseños experimentales y la reproducibilidad de los ensayos eran difíciles. Sin duda, los comportamientos agresivos en niños y adultos son multifactoriales, con muchos genes y exposiciones ambientales que influyen en la característica, pero molecularmente conocemos el fuerte papel de los factores biológicos en el desarrollo de la agresión y el comportamiento antisocial (Meijer et al., 2023).

Desde el año 2000, con la evolución de las herramientas de secuenciación genómica, se han logrado avances significativos en biología molecular, genotipado de precisión, epigenómica, transcriptoma y bioinformática. Combinado con este progreso, el menor costo y acceso a estas tecnologías ha facilitado los estudios de psiquiatría molecular. También se ven avances significativos en el exposoma (exposición total de un individuo en el tiempo y el espacio) y en la combinación de todos estos datos (Blokhin et al., 2020).

Estudios de asociación en todo el genoma (GWAS) proporcionan datos sólidos al evaluar si la variación de la agresión está relacionada con polimorfismos alélicos en millones de variantes genéticas, evaluadas como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) (Visscher et al., 2017), lo que permite un análisis multifactorial de un rasgo genético.

El objetivo de este artículo es presentar un estudio de revisión sistemática sobre los principales aspectos de las ciencias ómicas que pueden contribuir a la comprensión de los mecanismos moleculares del comportamiento agresivo humano, dada su presencia en la mayoría de los trastornos psiquiátricos. La presente revisión se limitó a estudios que establecen una relación OMICS, como enfoques genéticos conductuales, estudios de vinculación de todo el genoma, estudios de asociación genética y epigenética, pero no incluye aquellos proyectos que se centran en la estabilidad, la causalidad o la evaluación del fenotipo.

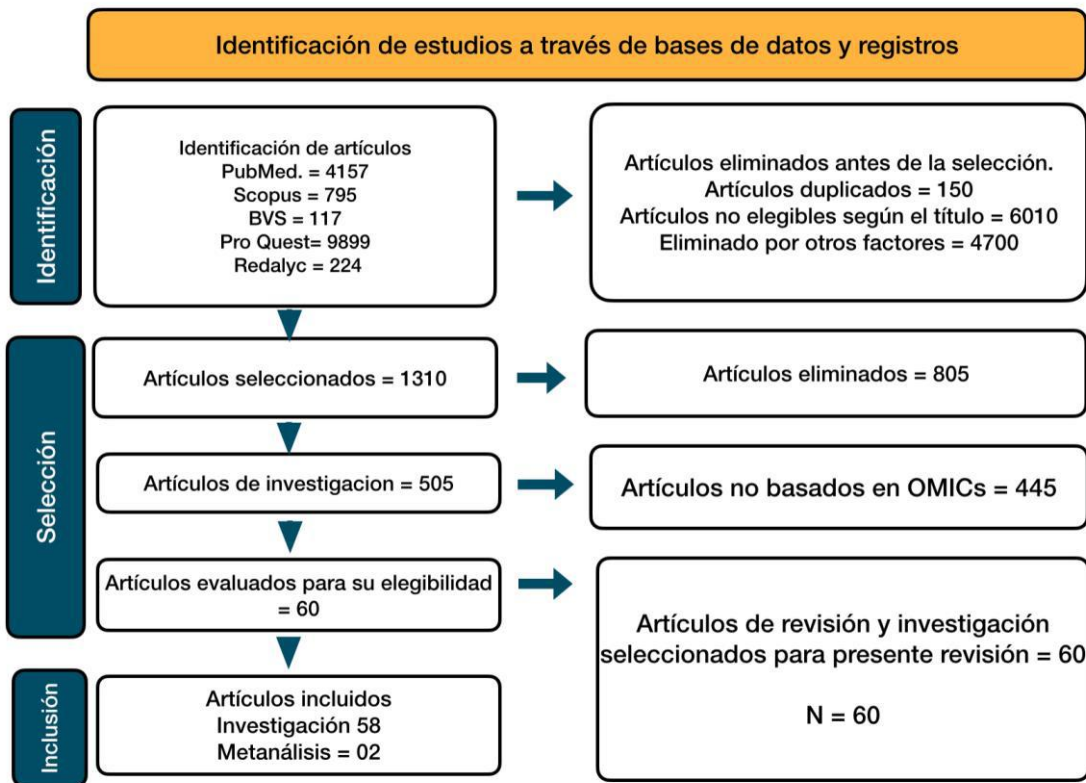
## 2. Metodología

Este estudio se basó en las pautas de elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) (Page et al., 2021). Se revisaron sistemáticamente artículos, en inglés, que abordaban la genética de la agresividad

humana en 5 bases de datos: PubMed, BVS (Biblioteca Virtual en Salud); Redalyc (Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España Portugal ); ProQuest; Scopus para estudios publicados en el periodo de 2019 a 2024 que involucraron investigaciones basadas en ciencias ómicas. Las principales palabras clave utilizadas en el proceso de investigación fueron las siguientes en inglés: genética y agresividad; genética y comportamiento social, genes y personalidad.

El diagrama de flujo PRISMA (Figura 2) muestra la búsqueda y selección de artículos. Durante la selección se eliminaron ciento cincuenta artículos duplicados. Se extrajeron mil trescientos diez artículos candidatos para la evaluación de elegibilidad después del cribado primario, lo que dio como resultado sesenta estudios de investigación científica basados en ciencias ómicas que fueron evaluados minuciosamente según los criterios del estudio que involucraron todos los artículos que abordaron estudios de investigación ómica, que fueron seleccionados por título y validados en cuanto al contenido de los estudios experimentales. La síntesis cualitativa está contenida en el diagrama de flujo que muestra la búsqueda sistemática de literatura guiada por PRISMA.

**Figura 2** - Diagrama de flujo de proceso de selección de artículos científicos.



Fuente: Autoría propia.

### 3. Resultados y Discusión

Se cribó 58 estudios de investigación y 02 de metanálisis para la revisión final (Tabla 1). Se realizó una discusión narrativa sobre los aspectos genéticos que influyen el comportamiento agresivo humano y aspectos ómicos.

La conceptualización de la agresión tiene una gran heterogeneidad de definiciones clínicas, lo que a menudo se menciona como un obstáculo para la investigación genética del comportamiento. Esta gama de conceptos abarca desde conductas externalizantes y antisociales (que pueden incluir conductas potencialmente no violentas, como la infracción de reglas) hasta extremos de agresión física (Asociación Estadounidense de Psiquiatría - APA, 2022).

Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han ampliado el alcance de la comprensión de las conductas agresivas de externalización. Independientemente de la conceptualización, es un hecho que los niveles patológicos de agresión son un fenómeno continuo donde los mismos factores genéticos y ambientales deben aplicarse tanto al rango normal como a las variaciones que se encuentran en la naturaleza (Odinstova et al., 2023).

Tradicionalmente, los estudios observacionales sobre agresión humana utilizan escalas como el Sistema de Evaluación Empírica de Achenbach (ASEBA) (Achenbach et al., 2017), el Cuestionario de Fortalezas y Dificultades (Goodman et al., 2010) o el Inventario de Hostilidad de Buss Durkee (Buss & Durkee, 1957).

Sin embargo, está claro que con el avance de la modernidad, las tecnologías de la comunicación y las redes sociales, tales instrumentos no son capaces de cubrir todo el espectro de conductas agresivas e inútiles en situaciones de estudios epidemiológicos. Tradicionalmente, además del uso de este tipo de instrumentos, el diagnóstico de agresión se realiza a través de entrevistas con el paciente y las personas que conviven con él (Iltis et al., 2023).

Además, en el proceso de diagnóstico también se utiliza el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), los cuales se basan en claves dicotómicas de presencia o ausencia, limitando la interpretación inmediata sin considerar la situación, tamaño y condición del comportamiento agresivo. Por otro lado, los estudios genéticos que escapan del foco de la dicotomía, pueden proporcionar una comprensión más realista y con mayor poder estadístico en estudios clínicos u observacionales. Para que el comportamiento agresivo se considere patológico, debe ocurrir un deterioro clínicamente significativo en el funcionamiento social, académico u ocupacional (Iltis et al., 2023).

Para el estudio genético del comportamiento social agresivo existen varios enfoques basados en la genética y la epidemiología o molecular. Los enfoques basados en la heredabilidad buscan analizar la variación total de un genoma mediante análisis familiares, basados principalmente en gemelos. La variación genética se debe a los efectos aditivos de muchos genes. Las influencias ambientales pueden ser comunes entre hermanos de una misma familia, creando similitudes entre los miembros de la familia a través del entorno en lugar de la genética, o no compartidas, a menudo llamadas únicas. Las influencias ambientales únicas afectan a los miembros de la familia de diferentes maneras (Fernández-Castillo et al., 2020).

En los estudios de heredabilidad, la agresión proactiva presenta estimaciones de heredabilidad más altas (32% – 48 %) que la agresión reactiva (20% – 43%), donde las formas físicas de agresión tienen una heredabilidad de alrededor del 65%, mientras que el comportamiento que rompe las reglas, que a menudo se agrega con índices de agresión, también muestra una heredabilidad alrededor 50% (Fernández-Castillo et al., 2020; Gard et al., 2019; van der Laan et al., 2021).

Contribuciones ambientales compartidas muestran una disminución con la edad (Harden, 2021; van Dongen et al., 2021; Fernández-Castillo et al., 2020) aunque la heredabilidad de la agresión y el comportamiento antisocial puede diferir entre entornos, lo que sugiere una interacción entre genes y entorno (GxE). Los moderadores ambientales putativos propuestos son la adversidad familiar (p. ej., abuso, delincuencia de los padres), la desventaja social (p. ej., pobreza, malos vencidarios), la exposición violenta a los medios y el consumo de alcohol (Harden, 2021). Por lo tanto, la investigación en genética del comportamiento demuestra inequívocamente que existe un componente genético sustancial en el comportamiento agresivo en los humanos (Cooke et al., 2023).

**Tabla 1** - Artículos utilizados en la elaboración de la revisión

Enfoque OMICs	Autor/Año	DOI
Genómica	Odintsova et al. (2023)	<a href="https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000239">https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000239</a>
	Iltis et al. (2023)	<a href="https://doi.org/10.1007/s10730-021-09465-5">https://doi.org/10.1007/s10730-021-09465-5</a>
	Magwai y Xulu, (2022)	<a href="https://doi.org/10.3390/genes13020300">https://doi.org/10.3390/genes13020300</a>
	Fernández-Castilho et al. (2020)	<a href="https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.11.012">https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.11.012</a>
	Gard et al. (2019)	<a href="https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2018.07.013">https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2018.07.013</a>
	Van Dongen et al. (2021)	<a href="https://doi.org/10.1038/s41380-020-00987-x">https://doi.org/10.1038/s41380-020-00987-x</a>
	Hagenbeek et al. (2023)	<a href="https://doi.org/10.1007/s10519-022-10126-7">https://doi.org/10.1007/s10519-022-10126-7</a>
	Autores mencionados en Tabla 2	
Transcriptoma	Cheng et al. (2023)	<a href="https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16407">https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16407</a>
	Harden (2021)	<a href="https://doi.org/10.1146/annurev-psych-052220-103822">https://doi.org/10.1146/annurev-psych-052220-103822</a>
	Degtyareva, et al. (2021)	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms22126454">https://doi.org/10.3390/ijms22126454</a>
	Cadet y Jayanthi (2021)	<a href="https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105069">https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105069</a>
Proteómica	Rigney et al. (2022)	<a href="https://doi.org/10.1210/endocr/bqac111">https://doi.org/10.1210/endocr/bqac111</a>
	Kolla y Bortolato (2020)	<a href="https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101875">https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101875</a>
	Grieb y Lonstein (2022)	<a href="https://doi.org/10.1098/rstb.2021.0062">https://doi.org/10.1098/rstb.2021.0062</a>
	Popova et al. (2022)	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms23158814">https://doi.org/10.3390/ijms23158814</a>
Metabolómica	Cooke et al. (2023)	<a href="https://doi.org/10.1177/15248380211021613">https://doi.org/10.1177/15248380211021613</a>
	Chen at al. (2021)	<a href="https://doi.org/10.1007/s00414-020-02439-1">https://doi.org/10.1007/s00414-020-02439-1</a>
	Duclot y Kabbaj, 2022	<a href="https://doi.org/10.1007/7854_2021_252">https://doi.org/10.1007/7854_2021_252</a>
	Fritz et al. (2023)	<a href="https://doi.org/10.3390/biology12030469">https://doi.org/10.3390/biology12030469</a>
	Fico et al. (2020)	<a href="https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.015">https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.015</a>
	Zhang-James et al. (2019)	<a href="https://doi.org/10.1038/s41380-018-0068-7">https://doi.org/10.1038/s41380-018-0068-7</a>
	Bhandari et al. (2020)	<a href="https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_4">https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_4</a>
	Autores mencionados en la Tabla 3	

Fuente: Autoría propia.

La influencia diferencial de las variaciones ambientales sobre ciertos tipos de conducta antisocial, como la agresión, muestra menos susceptibilidad a las influencias ambientales que otros tipos de conducta antisocial. Sin embargo, el entorno hormonal del individuo tiene un aporte importante, ya que la heredabilidad de la conducta agresiva se vuelve más intensa durante la adolescencia en los hombres que en las mujeres, como resultado del aumento de los niveles de testosterona. Esto también es m denota el papel de los genes relacionados con la síntesis y función de los andrógenos en el desarrollo de la agresión desde la pubertad en adelante. La firma molecular en la secuencia de ADN cuando existe una heredabilidad significativa es una excelente estrategia para estudios genómicos conductuales (Iltis et al., 2023).



Los estudios genómicos requieren conocimiento previo sobre los genes implicados en una etiología de la característica de interés. En el caso de la conducta agresiva, varios genes ya han sido considerados en los estudios tradicionales de secuenciación genómica, y en esta revisión destacamos algunos más recientemente citados en los trabajos aquí seleccionados, tal y como se describe en la Tabla 2.

Hoy se sabe que la agresión es un rasgo poligénico, con fuertes indicios de superposición entre genes efectores que subyacen a los trastornos monogénicos. Muchas familias de genes ya han sido catalogadas en Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (McKusick, 2007).

Asimismo, el atentado contra la propia existencia (suicidio) es clínicamente considerado una forma de agresión y la evidencia clínica y preclínica ha sido sólidamente discutida en el trabajo de Popova et al. (2022) quienes señalaron el importante papel de la desregulación de la serotonina (5-HT) en la depresión, la agresión y el suicidio en contextos epigenéticos y genéticos.

Abordando el tema de la epigenética, la metilación del ADN es uno de los mecanismos que media las variaciones genéticas en las regiones reguladoras de la expresión genética. Estudios de asociación epigenómica (GWAS), que utilizan microchips de ADN que evalúan *loci* preferentemente metilados en pares citosina-guanina (CpG) que reflejan exposiciones ambientales y polimorfismos en el ADN que pueden traducirse en información intracelular (memoria molecular), ya que los patrones de metilación son específicos de cada tejido, siendo así útil para estudios de patrones biológicos y de comportamiento (Degtyareva et al., 2021; Hagenbeek et al., 2023).

En el campo del metabolismo, se utilizaron análisis para comparar la microbiota intestinal de pacientes esquizofrénicos con y sin comportamiento agresivo, lo que resultó en la identificación de 59 composiciones taxonómicas microbianas diferenciales para espaciadores de RNAr 16S. Este parece ser un fenómeno ambiental importante en las condiciones psiquiátricas de esta patología (Chen et al., 2021).

Otros estudios de metabolonas han indicado la importancia de hormonas peptídicas como la citocina y la vasopresina y sus efectos sobre el parto, la lactancia, la presión arterial, la concentración de orina y el sistema nervioso modulando las conductas sociales, siendo la oxitocina la encargada de nutrir el vínculo materno y aumentar la recompensa social. La vasopresina modula la comunicación social, la investigación social, el comportamiento territorial y la agresión, predominantemente en los machos. Ambos péptidos facilitan la memoria social y los comportamientos de vinculación de pareja en especies monógamas (Ringney et al., 2022).

**Tabla 2** - Genes y sus familias implicados en los procesos genómicos de agresión.

Familia Genética	Genes	Referencias
Serotoninérgicos	<i>5-HTTLPR</i> (receptores de 5-hidroxitriptamina)	Zhao et al. (2020) López-Echeverri, et al. (2023) Landoni et al. (2024) Mulligan et al. (2022) Homborg y Jagiellowicz (2022)
	<i>SLC6A4</i>	Magwai y Xulu (2022) Qadeer et al. (2021) Bilén y Elioz (2023) Neri et al. (2024) Hande et al. (2021)
Dopaminérgicos	Genes del receptor de dopamina <i>DRD4</i> , <i>DRD2</i> , <i>DRD5</i> y <i>SLC6A3</i>	Dragovich y Borinskaya (2019) Bolot et al. (2020) Quintero et al. (2022)

catabolismo de catecolaminas	<i>MAOA</i> (monoaminooxidasa A)	Mentis et al. (2021) Rodnyy et al. (2023) Hung et al. (2024) Năstase et al. (2021) Nazarí et al. (2022)
	<i>GRIA3</i> (subunidad 3 del receptor ionotrópico de glutamato AMPS)	Nakamura y Takata (2023) Iamjan et al. (2018) Bernardo et al (2024) Martínez-Esteve et al. (2022)
	<i>COMT</i> (catecol-O-metiltransferasa)	Fageera et al. (2021) Wang et al. (2023) Ai et al. (2024) Pigoni et al. (2019) Abu et al. (2021)
Neurotransmisión	Codifican receptores <i>GABA</i> (ácido gamma-aminobutírico)	Vázquez-León et al. (2023) McCarthy (2023) Toboré (2019) Jager et al. (2020) Bai et al. (2023) Chaibi et al. (2021)
	<i>GABRA2</i> (subunidad alfa2 del receptor de ácido gamma-aminobutírico tipo A )	Koyama et al. (2024) Villafuerte et al. (2014) Mohammadi et al., 2024 Strac et al. (2015)
regulación hormonal	<i>AVPR1A</i> (receptor de arginina vasopresina 1A)	Bayerl y Bosch, 2019 Vollebregt et al. (2021) François et al. (2023) Mountoufaris et al. (2024) Broniarczyk-Czarniak et al. (2022)

Fuente: Autoría propia.

Los estudios genómicos han revelado el importante papel del gen *MAOA*, que codifica la proteína monoaminooxidasa, responsable de la catálisis de varios transmisores de monoamino implicados en el fenómeno de agresión, entre ellos la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) y las catecolaminas norepinefrina. y dopamina. Un estudio que cubre la genómica comparativa entre especies, utilizando un enfoque de asociación de todo el genoma, reveló que *MAOA* presentaba un número considerable de ocurrencias y clasificaciones ponderadas para la agresión (Kolla, & Bortolato, 2020).

En los trastornos debilitantes del neurodesarrollo, como el trastorno del espectro autista, con deterioro de la interacción social, ya está bien establecido que se trata de un trastorno poligénico de origen multifactorial, que involucra variables en el número de copias de los genes de la sinaptogénesis y sus vías de señalización con modificaciones moleculares relacionadas con la adhesión celular, canales iónicos y vías de señalización (*PTEN* - fosfatasa homóloga a la tensina y *mTOR* - Mammalian target of rapamycin) (Thomas et al., 2023).

Además, en el fenotipo actual están implicadas modificaciones epigenéticas impuestas por la exposición prenatal y posnatal. Todos estos factores involucrados responden a la desregulación de la señalización de la vía glutamatérgica, lo que resulta en la activación de las células gliales y la liberación de factores inflamatorios que complican el comportamiento social del individuo (Bhandari et al., 2020).



En su sólida revisión de Duclot y Kabbaj (2022), se demostró cómo la metilación del ADN y los fenómenos postraduccionales de histonas, así como la regulación de una variedad de genes, están implicados en el comportamiento social, especialmente en la agresión.

En particular, en lo que respecta a los aspectos neurofisiológicos del fenómeno del comportamiento social, varias regiones del lóbulo frontal, parietal, occipital o temporal y partes del sistema límbico ya están bien documentadas en cuanto a su influencia en el comportamiento social humano. Además de los genes, sus productos de expresión, como neuropéptidos, neurotransmisores, marcadores inflamatorios y hormonas, tienen una red de funcionamiento entrelazada (Fritz et al., 2023).

La Tabla 3 resume las bases neuroquímicas de algunos comportamientos en humanos y animales, en particular marcadores inflamatorios, hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores involucrados en la agresión.

Además de la mediación de neurotransmisores y hormonas, los mecanismos moleculares para modular el funcionamiento del ADN, como la acetilación de histonas, han adquirido especial importancia dados los recientes descubrimientos de cómo los inhibidores de la histona acetilasa del ADN pueden influir en algunas patologías como las relacionadas con las enfermedades motivadas. comportamiento (abuso de sustancias, nutrición y comportamiento social) (Cadete y Jayanthi, 2021; Cheng et al., 2023).

Los factores epigenéticos y el comportamiento humano, Fernández-Castilho et al. (2022), en una sólida revisión de estudios transcriptómicos realizados sobre células neuronales en cerebros post - mortem, señalan que comportamientos como el uso repetido de cocaína inducen cambios en la expresión genética a través de vías epigenéticas, responsables de la adaptación neuronal y la remodelación de la frontera. circuitos entre abuso y dependencia y por extensión de la conducta agresiva, además de otros trastornos psiquiátricos.

El impacto del maltrato en la infancia y las experiencias adversas en este período se han asociado con varios efectos indeseables en la edad adulta y datos sólidos basados en biomarcadores, puntuaciones poligénicas y factores neurobiológicos están fuertemente asociados a estas situaciones de experiencias indeseables en la infancia (Cooke et al., 2023).

**Tabla 3** - Algunos mediadores químicos y sus funciones en el comportamiento de los mamíferos.

Mediador Químico	Función	Fuentes
Serotonina (5-hidroxitriptamina - 5HT)	Actúa sobre las funciones cognitivas superiores, así como sobre el estado de ánimo, y se considera "el" neurotransmisor más importante que contribuye a la agresión.	Bacqué-Cazenave et al. (2020) Sarkar et al. (2020) Sontate et al. (2021) Cunha-Bang y Knudsen (2021) Vázquez et al. (2023)
Dopamina	Intensifica los estímulos, generando valencia perceptiva, promoviendo la motivación para actuar.	Dresp-Langley et al., 2022 Faure et al. (2022) França et al. (2023) Alachkar et al. (2024)
Glutamato	Neurotransmisor excitador más importante del sistema nervioso central.	Zoicas et al. (2019) Maini et al. (2021) Murray et al. (2021) Chaibi et al. (2023) Carricó et al. (2024)
$\gamma$ - Ácido aminobútrico (GABA)	Neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central.	Mofat et al. (2019) Jacob (2019) Alekseyenko et al. (2019) Van Andel et al. (2020) Mishra y Varma (2023)

Citoquinas y prostaglandinas	Marcadores inflamatorios (mediadores de la inflamación y neurotransmisores)	Santoft et al. (2020) Rigney et al. (2022) Fleming et al. (2022) Li et al. (2023) VanElzakker et al. (2023)
mu( $\mu$ ) 1 (OPRM1)	Receptor opioide más relevante para la agresión.	Al-Eitan et al. (2021) Toddes et al. (2021) Meier et al. (2021) Madera et al. (2022) Tchalova et al. (2024)
Orexina	Control del comportamiento agresivo	Harro et al. (2019) Gao y Horvath (2022) Dawson et al. (2023) Ouaidat et al. (2024)
Oxitocina y vasopresina	Guían la regulación del comportamiento social, como la nutrición de los padres y la cognición social, pero también están relacionados con estados afectivos y discriminación emocional.	Lu & Hu (2021) Grieb & Lonstein (2022) Rigney et al. (2022) Rae et al. (2022) Wronikowska et al. (2023)

Fuente: Autoría propia

Aún en el panorama de la maternidad, el papel de la oxitocina está bien estudiado debido a su importancia en las conductas posparto, quedando bien aclarado el papel en la interacción de esta hormona en el sistema mesolímbico. Sin embargo, su interacción con la serotonina es aún un nuevo campo de estudio, poniendo de relieve la importancia de este fenómeno en el comportamiento materno en el cuidado de la descendencia, la agresividad, la ansiedad y el afrontamiento del estrés. En conjunto, estas interacciones son fundamentales en la formación de comportamientos sociales complejos (Grieb & Lonstein, 2022).

Se han identificado otros marcadores en el proceso de hipoactivación de la serotonina en pacientes con conducta agresiva y suicida, asociándose a un estado inflamatorio crónico, en la vía del ácido úrico (Fico et al., 2020).

Además del proceso de hipoactivación de la serotonina, la respuesta fisiológica resultante de variaciones genéticas individuales juega un papel importante en el desarrollo de trastornos del comportamiento como la agresión. La violencia y el estrés postraumático pueden activar vías fisiológicas reguladas por genes responsables de responder al estrés crónico, como genes que incluyen la monoaminoxidasa A (*MAOA*), una familia de portadores de solutos 6 miembro 4 (*SLC6A4*), factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*), catecol-O-metiltransferasa (*COMT*), receptor de dopamina 2 y 4 (*DRD2* y *DRD4*) y proteína de unión a FK5065 (*FKBP5*). Esta variabilidad de respuesta, mediada por la arquitectura molecular de factores genéticos, está fuertemente asociada con rasgos de comportamiento agresivos (Magwai & Xulu, 2022).

Al ampliar el alcance de la comprensión de los mecanismos moleculares del comportamiento agresivo, el uso de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), combinado con el estudio comparativo de transcriptomas entre humanos y modelos animales, avanza enormemente en la comprensión de la arquitectura genética típica de este comportamiento. Al comparar datos de humanos y roedores, se identificaron vías comunes conservadas evolutivamente, como la vía del receptor acoplado a proteína G (GPCR), el grupo reelina de señalización neuronal y la vía ERK/ MAPK. Los genes implicados en este grupo están altamente interconectados y nos permiten establecer una etiología de la genética del comportamiento agresivo (Zhang-James et al., 2019).

La posibilidad de aplicar herramientas genómicas para el diagnóstico de la agresividad y otras conductas sociales y enfermedades psiquiátricas ha suscitado una serie de discusiones en el ámbito ético, especialmente en aspectos que implican la

privacidad individual. Es de destacar que las herramientas genómicas constituyen un paso más en el diagnóstico clínico o un modelo predictivo más preciso que los instrumentos de diagnóstico utilizados tradicionalmente (Iltis et al., 2023).

En vista de los datos ómicos, la agresión es una característica de comportamiento compleja, con fuertes componentes genéticos y ambientales. El resultado de la expresión de varios genes relacionados con esta característica es activado fisiológicamente por varias regiones del cerebro como el lóbulo frontal, parietal, occipital o temporal y regiones que forman parte del sistema límbico, regulado por marcadores inflamatorios, hormonas y neurotransmisores (Fritz et al., 2023).

Además de los factores fisiológicos y genéticos, los mecanismos epigenéticos pueden actuar de manera reversible, pero potencialmente duradera, en respuesta a fenómenos ambientales, y esta interacción conduce a una serie de diferencias individuales en cuanto al comportamiento agresivo (Duclot & Kabbaj, 2022).

Ya existe evidencia sólida que vincula la metilación del ADN y las modificaciones post-tradicionales, así como el ARN no codificante, con una regulación neurobiológica del comportamiento agresivo (con énfasis en el papel de los mediadores neuropéptidos, serotoninérgicos y dopaminérgicos) (Duclot & Kabbaj, 2022).

La sistematización de información resultante de la aplicación de herramientas genéticas y epigenómicas, como los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) en una amplia gama de trastornos psiquiátricos, ha permitido comprender las vías genéticas y fisiológicas de la agresión, así como la agenesia molecular de estos trastornos dada la potencial para la predicción y el diagnóstico rápido de estos trastornos (Iltis et al., 2023).

Comprender las bases biológicas de la agresión en su sentido más amplio refleja preocupaciones bioéticas únicas, dado el enorme potencial para utilizar la información genética, ya que una visión más precisa de las patologías permite diseñar estrategias de intervención, sin causar una falsa impresión de un enfoque mecanicista del diagnóstico. Finalmente, comprender la genómica fisiológica puede ser de gran ayuda con la relación entre el comportamiento agresivo y sus interacciones con los trastornos del comportamiento.

#### **4. Consideraciones Finales**

Los estudios de interacción de ácidos nucleicos en las ciencias OMICs (metabólico - genético - epigenéticos) se han convertido en un foco importante en la era de los estudios de asociación genómica. Estos estudios permiten explorar los mecanismos subyacentes a fenotipos humanos complejos como la agresividad, y pueden ampliar la comprensión del individuo a la sociedad. Aquí destacamos la caracterización de las bases genéticas y epigenéticas de la agresividad y el potencial de detección y diagnóstico molecular de este rasgo de comportamiento, con el consiguiente aumento de la perspectiva de una intervención precisa basada en datos moleculares o farmacológicos dirigidos con precisión.

#### **Divulgación de conflictos de intereses**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

#### **Aprobación ética**

No se requiere aprobación ética para este tipo de estudio.

#### **Consentir**

No se requiere consentimiento informado en este tipo de estudio.

#### **Fuentes de Financiación**

Los autores no recibieron apoyo financiero para este trabajo.

## Referencias

- About Al Hassan, S., Cutinha, D., & Mattar, L. (2021). The impact of COMT, BDNF and 5-HTT brain-genes on the development of anorexia nervosa: a systematic review. *Eating and weight disorders: EWD*, 26(5), 1323–1344. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-00978-5>
- Achenbach, T. M., Ivanova, M. Y., & Rescorla, L. A. (2017). Empirically based assessment and taxonomy of psychopathology for ages 1½-90+ years: Developmental, multi-informant, and multicultural findings. *Comprehensive psychiatry*, 79, 4–18. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.03.006>
- Ai, Y., Liu, Y., Yin, M., Zhang, L., Luo, J., Zhang, S., Huang, L., Zhang, C., Liu, G., Fang, J., Zheng, H., Li, L., & Hu, X. (2024). Interactions between tDCS treatment and COMT Val158Met in poststroke cognitive impairment. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 158, 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.12.011>
- Al-Eitan, L. N., Rababa'h, D. M., & Alghamdi, M. A. (2021). Genetic susceptibility of opioid receptor genes polymorphism to drug addiction: A candidate-gene association study. *BMC psychiatry*, 21(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-03006-z>
- Alachkar, A., Phan, A., Dabbous, T., Alhassen, S., Alhassen, W., Reynolds, B., Rubinstein, M., Ferré, S., & Civelli, O. (2024). Humanized dopamine D4.7 receptor male mice display risk-taking behavior and deficits of social recognition and working memory in light/dark-dependent manner. *Journal of neuroscience research*, 102(2), e25299. <https://doi.org/10.1002/jnr.25299>
- Alekseyenko, O. V., Chan, Y. B., Okaty, B. W., Chang, Y., Dymecki, S. M., & Kravitz, E. A. (2019). Serotonergic Modulation of Aggression in Drosophila Involves GABAergic and Cholinergic Opposing Pathways. *Current biology : CB*, 29(13), 2145–2156.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.05.070>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Anderson, C. A., & Bushman, B. J. (2002). Human aggression. *Annual review of psychology*, 53, 27–51. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135231>
- Bacqué-Cazenave, J., Bharatiya, R., Barrière, G., Delbecq, J. P., Bouguiyou, N., Di Giovanni, G., Cattaert, D., & De Deurwaerdère, P. (2020). Serotonin in Animal Cognition and Behavior. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1649. <https://doi.org/10.3390/ijms21051649>
- Bai, F., Huang, L., Deng, J., Long, Z., Hao, X., Chen, P., Wu, G., Wen, H., Deng, Q., Bao, X., Huang, J., Yang, M., Li, D., Ren, Y., Zhang, M., Xiong, Y., & Li, H. (2023). Prelimbic area to lateral hypothalamus circuit drives social aggression. *iScience*, 26(10), 107718. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107718>
- Barnes, J.C., Beaver, K. M., & Boutwell, B. B. (2011). Examining the genetic underpinnings to Moffitt's developmental taxonomy: A behavioral genetic analysis. *Criminology: An Interdisciplinary Journal*, 49(4), 923–954. <https://doi.org/10.1111/j.1745-9125.2011.00243.x>
- Barnes, J. C., & Beaver, K. M. (2012). Extending research on the victim-offender overlap: evidence from a genetically informative analysis. *Journal of interpersonal violence*, 27(16), 3299–3321. <https://doi.org/10.1177/0886260512441259>
- Bayerl, D. S., & Bosch, O. J. (2019). Brain vasopressin signaling modulates aspects of maternal behavior in lactating rats. *Genes, brain, and behavior*, 18(1), e12517. <https://doi.org/10.1111/gbb.12517>
- Bernardo, P., Cuccurullo, C., Rubino, M., De Vita, G., Terrone, G., Bilo, L., & Coppola, A. (2024). X-Linked Epilepsies: A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 25(7), 4110. <https://doi.org/10.3390/ijms25074110>
- Besemer, S., Ahmad, S.I., Hinshaw, S.P., & Farrington, D.P. (2017). A systematic review and meta-analysis of the intergenerational transmission of criminal behavior. *Aggression and Violent Behavior*, 37, 161–178.
- Bhandari, R., Paliwal, J. K., & Kuhad, A. (2020). Neuropsychopathology of Autism Spectrum Disorder: Complex Interplay of Genetic, Epigenetic, and Environmental Factors. *Advances in neurobiology*, 24, 97–141. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_4)
- Bilen, E., & Eliaz, M. (2023). The relationship between the SLC6A4 gene polymorphism (rs 5-HTTLPR) and aggression in combat athletes. *Journal of ROL Sport Sciences*, 4(4), 1423–1436. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10377634>
- Black DW. Update on Antisocial Personality Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2024 Oct;26(10):543-549. doi: 10.1007/s11920-024-01528-x. Epub 2024 Sep 4. PMID:39230801.
- Blokhin, I. O., Khorkova, O., Saveanu, R. V., & Wahlestedt, C. (2020). Molecular mechanisms of psychiatric diseases. *Neurobiology of disease*, 146, 105136. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105136>
- Bolat, H., Ercan, E. S., Ünşel-Bolat, G., Tahillioğlu, A., Yazici, K. U., Bacanlı, A., Pariltay, E., Aygüneş Jafari, D., Kosova, B., Özgül, S., Rohde, L. A., & Akin, H. (2020). DRD4 genotyping may differentiate symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and sluggish cognitive tempo. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 42(6), 630–637. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0630>
- Bonder, M. J., Luijk, R., Zhenakova, D. V., Moed, M., Deelen, P., Vermaat, M., van Itersson, M., van Dijk, F., van Galen, M., Bot, J., Sliker, R. C., Jhamai, P. M., Verbiest, M., Suchiman, H. E., Verkerk, M., van der Breggen, R., van Rooij, J., Lakenberg, N., Arindrarto, W., Kielbasa, S. M., ... Heijmans, B. T. (2017). Disease variants alter transcription factor levels and methylation of their binding sites. *Nature genetics*, 49(1), 131–138. <https://doi.org/10.1038/ng.3721>
- Broniarczyk-Czarniak, M., Szemraj, J., Śmigielski, J., & Galecki, P. (2022). The Role of OXT, OXTR, AVP, and AVPR1a Gene Expression in the Course of Schizophrenia. *Current issues in molecular biology*, 44(1), 336–349. <https://doi.org/10.3390/cimb44010025>
- 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 (New York, N.Y.)*, 262(5133), 578–580. <https://doi.org/10.1126/science.8211186>

- Burt S. A. (2022). The Genetic, Environmental, and Cultural Forces Influencing Youth Antisocial Behavior Are Tightly Intertwined. *Annual review of clinical psychology, 18*, 155–178. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072220-015507>
- Buss, A. H., & Durkee, A. (1957). An inventory for assessing different kinds of hostility. *Journal of Consulting Psychology, 21*(4), 343–349. <https://doi.org/10.1037/h0046900>
- Cadet, J. L., & Jayanthi, S. (2021). Epigenetics of addiction. *Neurochemistry international, 147*, 105069. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105069>
- Carrico, A. W., Cherenack, E. M., Flentje, A., Moskowitz, J. T., Asam, K., Ghanooni, D., Chavez, J. V., Neilands, T. B., Dilworth, S. E., Rubin, L. H., Gouse, H., Fuchs, D., Paul, R. H., & Aouizerat, B. E. (2024). A positive affect intervention alters leukocyte DNA methylation in sexual minority men with HIV who use methamphetamine. *Brain, behavior, and immunity, 120*, 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.05.025>
- Chaibi, I., Bennis, M., & Ba-M'Hamed, S. (2021). GABA-A receptor signaling in the anterior cingulate cortex modulates aggression and anxiety-related behaviors in socially isolated mice. *Brain research, 1762*, 147440. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147440>
- Chaibi, I., Bouchatta, O., Bennis, M., & Ba-M'hamed, S. (2023). The role of the anterior cingulate cortex in aggression and impulsivity. *Behavioral neuroscience, 137*(3), 155–169. <https://doi.org/10.1037/bne0000552>
- Chen, X., Xu, J., Wang, H., Luo, J., Wang, Z., Chen, G., Jiang, D., Cao, R., Huang, H., Luo, D., Xiao, X., & Hu, J. (2021). Profiling the differences of gut microbial structure between schizophrenia patients with and without violent behaviors based on 16S rRNA gene sequencing. *International journal of legal medicine, 135*(1), 131–141. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02439-1>
- Cheng, J., He, Z., Chen, Q., Lin, J., Peng, Y., Zhang, J., Yan, X., Yan, J., & Niu, S. (2023). Histone modifications in cocaine, methamphetamine and opioids. *Heliyon, 9*(6), e16407. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16407>
- Cooke, E. M., Connolly, E. J., Boisvert, D. L., & Hayes, B. E. (2023). A Systematic Review of the Biological Correlates and Consequences of Childhood Maltreatment and Adverse Childhood Experiences. *Trauma, violence & abuse, 24*(1), 156–173. <https://doi.org/10.1177/15248380211021613>
- Colijn M. A. (2020). The characterization of psychotic symptoms in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: a review. *Psychiatric genetics, 30*(6), 153–161. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000264>
- Cunha-Bang, S., & Knudsen, G. M. (2021). The Modulatory Role of Serotonin on Human Impulsive Aggression. *Biological psychiatry, 90*(7), 447–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.016>
- Cupaioli, F. A., Zucca, F. A., Caporale, C., Lesch, K. P., Passamonti, L., & Zecca, L. (2021). The neurobiology of human aggressive behavior: Neuroimaging, genetic, and neurochemical aspects. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 106*, 110059. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110059>
- Dawson, M., Terstege, D. J., Jamani, N., Tsutsui, M., Pavlov, D., Bugescu, R., Epp, J. R., Leininger, G. M., & Sargin, D. (2023). Hypocretin/orexin neurons encode social discrimination and exhibit a sex-dependent necessity for social interaction. *Cell reports, 42*(7), 112815. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112815>
- Degtyareva, A. O., Antontseva, E. V., & Merkulova, T. I. (2021). Regulatory SNPs: Altered Transcription Factor Binding Sites Implicated in Complex Traits and Diseases. *International journal of molecular sciences, 22*(12), 6454. <https://doi.org/10.3390/ijms22126454>
- Dragovich, A., & Borinskaya, S.A. (2019). Genetic and Genomic Basis of Aggressive Behavior. *Russian Journal of Genetics, 55*, 1445 - 1459.
- Dresp-Langley, B., & Hutt, A. (2022). Digital Addiction and Sleep. *International journal of environmental research and public health, 19*(11), 6910. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116910>
- Duclot, F., & Kabbaj, M. (2022). Epigenetics of Aggression. *Current topics in behavioral neurosciences, 54*, 283–310. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2021\\_252](https://doi.org/10.1007/7854_2021_252)
- Eichelsheim, V.I., & van de Weijer, S.G.A. (Eds.). (2018). Intergenerational Continuity of Criminal and Antisocial Behaviour: An International Overview of Studies (1st ed.). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9781315102788>
- Elvir, L., Duclot, F., Wang, Z., & Kabbaj, M. (2019). Epigenetic regulation of motivated behaviors by histone deacetylase inhibitors. *Neuroscience and biobehavioral reviews, 105*, 305–317. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.030>
- Fageera, W., Chaumette, B., Fortier, M. È., Grizenko, N., Labbe, A., Sengupta, S. M., & Joover, R. (2021). Association between COMT methylation and response to treatment in children with ADHD. *Journal of psychiatric research, 135*, 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.01.008>
- Faure, P., Fayad, S. L., Solié, C., & Reynolds, L. M. (2022). Social Determinants of Inter-Individual Variability and Vulnerability: The Role of Dopamine. *Frontiers in behavioral neuroscience, 16*, 836343. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.836343>
- Ferguson C. J. (2010). Genetic contributions to antisocial personality and behavior: a meta-analytic review from an evolutionary perspective. *The Journal of social psychology, 150*(2), 160–180. <https://doi.org/10.1080/00224540903366503>
- François, M., Delgado, I. C., Lafond, A., Lewis, E. M., Kuromaru, M., Hassouna, R., Deng, S., Thaker, V. V., Dölen, G., & Zeltser, L. M. (2023). Amygdala AVPR1A mediates susceptibility to chronic social isolation in females. *bioRxiv : the preprint server for biology, 2023.02.15.528679*. <https://doi.org/10.1101/2023.02.15.528679>
- Fernández-Castillo, N., Gan, G., van Donkelaar, M. M. J., Vaht, M., Weber, H., Retz, W., Meyer-Lindenberg, A., Franke, B., Harro, J., Reif, A., Faraone, S. V., & Cormand, B. (2020). RBOX1, encoding a splicing regulator, is a candidate gene for aggressive behavior. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 30*, 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.11.012>
- Fernández-Castillo, N., Cabana-Domínguez, J., Corominas, R., & Cormand, B. (2022). Molecular genetics of cocaine use disorders in humans. *Molecular psychiatry, 27*(1), 624–639. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01256-1>



- Fleming, T., Kikuchi, Y., Nakajo, M., Tachizawa, M., Inazumi, T., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., Saito, D., Suyama, M., Ohkawa, Y., Baba, T., Morohashi, K. I., & Okubo, K. (2022). Prostaglandin E2 receptor Ptger4b regulates female-specific peptidergic neurons and female sexual receptivity in medaka. *Communications biology*, 5(1), 1215. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-04195-x>
- Fico, G., Anmella, G., Pacchiarotti, I., Verdolini, N., Sagué-Vilavella, M., Corponi, F., Manchia, M., Vieta, E., & Murru, A. (2020). The biology of aggressive behavior in bipolar disorder: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 119, 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.015>
- França, T. F. A., & Pompeia, S. (2023). Reappraising the role of dopamine in adolescent risk-taking behavior. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 147, 105085. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105085>
- Fritz, M., Soravia, S. M., Dudeck, M., Malli, L., & Fakhoury, M. (2023). Neurobiology of Aggression-Review of Recent Findings and Relationship with Alcohol and Trauma. *Biology*, 12(3), 469. <https://doi.org/10.3390/biology12030469>
- Gard, A. M., Dotterer, H. L., & Hyde, L. W. (2019). Genetic influences on antisocial behavior: recent advances and future directions. *Current opinion in psychology*, 27, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2018.07.013>
- Gao, X. B., & Horvath, T. L. (2022). From Molecule to Behavior: Hypocretin/orexin Revisited From a Sex-dependent Perspective. *Endocrine reviews*, 43(4), 743–760. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab042>
- Gegenhuber, B., & Tollkuhn, J. (2022). Epigenetic Mechanisms of Brain Sexual Differentiation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 14(11), a039099.
- Goodman, A., Lamping, D. L., & Ploubidis, G. B. (2010). When to use broader internalising and externalising subscales instead of the hypothesised five subscales on the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): data from British parents, teachers and children. *Journal of abnormal child psychology*, 38(8), 1179–1191. <https://doi.org/10.1007/s10802-010-9434-x>
- Grieb, Z. A., & Lonstein, J. S. (2022). Oxytocin interactions with central dopamine and serotonin systems regulate different components of motherhood. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 377(1858), 20210062. <https://doi.org/10.1098/rstb.2021.0062>
- Hande, S. H., Krishna, S. M., Sahote, K. K., Dev, N., Erl, T. P., Ramakrishna, K., Ravidhran, R., & Das, R. (2021). Population genetic variation of *SLC6A4* gene, associated with neurophysiological development. *Journal of genetics*, 100, 16.
- Harden K. P. (2021). "Reports of My Death Were Greatly Exaggerated": Behavior Genetics in the Postgenomic Era. *Annual review of psychology*, 72, 37–60. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-052220-103822>
- Harro, J., Laas, K., Ensoo, D., Kurrikoff, T., Sakala, K., Vaht, M., Parik, J., Mäestu, J., & Veidebaum, T. (2019). Orexin/hypocretin receptor gene (*HCRTR1*) variation is associated with aggressive behaviour. *Neuropharmacology*, 156, 107527. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.009>
- Homberg, J. R., & Jagiellowicz, J. (2022). A neural model of vulnerability and resilience to stress-related disorders linked to differential susceptibility. *Molecular psychiatry*, 27(1), 514–524. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01047-8>
- Hagenbeek, F. A., van Dongen, J., Pool, R., Roetman, P. J., Harms, A. C., Hottenga, J. J., Klufft, C., Colins, O. F., van Beijsterveldt, C. E. M., Fanos, V., Ehli, E. A., Hankemeier, T., Vermeiren, R. R. J. M., Bartels, M., Déjean, S., & Boomsma, D. I. (2023). Integrative Multi-omics Analysis of Childhood Aggressive Behavior. *Behavior genetics*, 53(2), 101–117. <https://doi.org/10.1007/s10519-022-10126-7>
- Hawley P. H. (2003). Strategies of control, aggression, and morality in preschoolers: an evolutionary perspective. *Journal of experimental child psychology*, 85(3), 213–235. [https://doi.org/10.1016/s0022-0965\(03\)00073-0](https://doi.org/10.1016/s0022-0965(03)00073-0)
- Hung, C. C., Ko, Y. C., Chen, P. H., & Chung, C. M. (2024). Impact of MAOA Gene Polymorphism on the Efficacy of Antidepressant Treatment and Craving Severity for Betel Quid Use Disorder. *International journal of molecular sciences*, 25(17), 9221. <https://doi.org/10.3390/ijms25179221>
- Iamjan, S. A., Thanoi, S., Watiktinkorn, P., Reynolds, G. P., & Nudmamud-Thanoi, S. (2018). Genetic variation of *GRIA3* gene is associated with vulnerability to methamphetamine dependence and its associated psychosis. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 32(3), 309–315. <https://doi.org/10.1177/0269881117750153>
- Iltis, A. S., Lewis, A., Neely, S., Seaton, S. W., & Jeong, S. H. (2023). Applying Genetic and Genomic Tools to Psychiatric Disorders: A Scoping Review. *HEC forum : an interdisciplinary journal on hospitals' ethical and legal issues*, 35(3), 293–308. <https://doi.org/10.1007/s10730-021-09465-5>
- Jacob T. C. (2019). Neurobiology and Therapeutic Potential of  $\alpha 5$ -GABA Type A Receptors. *Frontiers in molecular neuroscience*, 12, 179. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00179>
- Jager, A., Amiri, H., Bielczyk, N., van Heukelum, S., Heerschap, A., Aschrafi, A., Poelmans, G., Buitelaar, J. K., Kozicz, T., & Glennon, J. C. (2020). Cortical control of aggression: GABA signalling in the anterior cingulate cortex. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 30, 5–16. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.007>
- Kolla, N. J., & Bortolato, M. (2020). The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: A tale of mice and men. *Progress in neurobiology*, 194, 101875. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101875>
- Koyama, E., Kant, T., Takata, A., Kennedy, J. L., & Zai, C. C. (2024). Genetics of child aggression, a systematic review. *Translational psychiatry*, 14(1), 252. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02870-7>
- Krassowski, M., Das, V., Sahu, S. K., & Misra, B. B. (2020). State of the Field in Multi-Omics Research: From Computational Needs to Data Mining and Sharing. *Frontiers in genetics*, 11, 610798. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.610798>
- Landoni, M., Di Tella, S., Ciuffo, G., & Ionio, C. (2024). The Association between Post-Traumatic Stress Disorder, 5HTTLPR, and the Role of Ethnicity: A Meta-Analysis. *Genes*, 15(10), 1270. <https://doi.org/10.3390/genes15101270>



- Li, C. Y., Lawrence, K., Merlo-Coyne, J., & Juntti, S. A. (2023). Prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  drives female pheromone signaling in cichlids, revealing a basis for evolutionary divergence in olfactory signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(1), e2214418120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2214418120>
- López-Echeverri, Y. P., Cardona-Londoño, K. J., Garcia-Aguirre, J. F., & Orrego-Cardozo, M. (2023). Effects of serotonin transporter and receptor polymorphisms on depression. *Revista Colombiana de psiquiatría (English ed.)*, 52(2), 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2021.07.003>
- Lu, Q., & Hu, S. (2021). Sex differences of oxytocin and vasopressin in social behaviors. *Handbook of clinical neurology*, 180, 65–88. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820107-7.00005-7>
- Magwai, T., & Xulu, K. R. (2022). Physiological Genomics Plays a Crucial Role in Response to Stressful Life Events, the Development of Aggressive Behaviours, and Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Genes*, 13(2), 300. <https://doi.org/10.3390/genes13020300>
- Maini, K., Hollier, J. W., Gould, H., Bollich, V., John LaForge, J., Cornett, E. M., Edinoff, A. N., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2021). Lumateperone tosylate, A Selective and Concurrent Modulator of Serotonin, Dopamine, and Glutamate, in the Treatment of Schizophrenia. *Health psychology research*, 9(1), 24932. <https://doi.org/10.52965/001c.24932>
- Martínez-Esteve Melnikova, A., Pijuan, J., Aparicio, J., Ramírez, A., Altisent-Huguet, A., Vilanova-Adell, A., Arzimanoglou, A., Armstrong, J., Palau, F., Hoenicka, J., & San Antonio-Arce, V. (2022). The p.Glu787Lys variant in the GRIA3 gene causes developmental and epileptic encephalopathy mimicking structural epilepsy in a female patient. *European journal of medical genetics*, 65(3), 104442. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104442>
- McCarthy M. M. (2023). Neural Control of Sexually Dimorphic Social Behavior: Connecting Development to Adulthood. *Annual review of neuroscience*, 46, 321–339. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-121522-110856>
- McKusick V. A. (2007). Mendelian Inheritance in Man and its online version, OMIM. *American journal of human genetics*, 80(4), 588–604. <https://doi.org/10.1086/514346>
- Meijer, M., Franke, B., Sandi, C., & Klein, M. (2023). Epigenome-wide DNA methylation in externalizing behaviours: A review and combined analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 145, 104997. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104997>
- Meier, I. M., van Honk, J., Bos, P. A., & Terburg, D. (2021). A mu-opioid feedback model of human social behavior. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 121, 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.013>
- Meldrum, R. C., & Barnes, J. C. (2017). Unstructured Socializing with Peers and Delinquent Behavior: A Genetically Informed Analysis. *Journal of youth and adolescence*, 46(9), 1968–1981. <https://doi.org/10.1007/s10964-017-0680-x>
- Mentis, A. A., Dardiotis, E., Katsouni, E., & Chrousos, G. P. (2021). From warrior genes to translational solutions: novel insights into monoamine oxidases (MAOs) and aggression. *Translational psychiatry*, 11(1), 130. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01257-2>
- Mishra, A. K., & Varma, A. R. (2023). A Comprehensive Review of the Generalized Anxiety Disorder. *Cureus*, 15(9), e46115. <https://doi.org/10.7759/cureus.46115>
- Moffat, J. J., Jung, E. M., Ka, M., Smith, A. L., Jeon, B. T., Santen, G. W. E., & Kim, W. Y. (2019). The role of ARID1B, a BAF chromatin remodeling complex subunit, in neural development and behavior. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 89, 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.021>
- Mohammadi, N. A., Ahring, P. K., Yu Liao, V. W., Chua, H. C., Ortiz de la Rosa, S., Johannesen, K. M., Michaeli-Yossef, Y., Vincent-Devulder, A., Meridda, C., Bruel, A. L., Rossi, A., Patel, C., Klepper, J., Bonanni, P., Minghetti, S., Trivisano, M., Specchio, N., Amor, D., Auvin, S., Baer, S., ... Møller, R. S. (2024). Distinct neurodevelopmental and epileptic phenotypes associated with gain- and loss-of-function GABRB2 variants. *EBioMedicine*, 106, 105236. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105236>
- Mountoufaris, G., Nair, A., Yang, B., Kim, D. W., Vinograd, A., Kim, S., Linderman, S. W., & Anderson, D. J. (2024). A line attractor encoding a persistent internal state requires neuropeptide signaling. *Cell*, 187(21), 5998–6015.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.015>
- Mulligan, C. J., Clukay, C. J., Matarazzo, A., Hadfield, K., Nevell, L., Dajani, R., & Panter-Brick, C. (2022). Novel GxE effects and resilience: A case:control longitudinal study of psychosocial stress with war-affected youth. *PLoS one*, 17(4), e0266509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266509>
- Murray, S. L., & Holton, K. F. (2021). Post-traumatic stress disorder may set the neurobiological stage for eating disorders: A focus on glutamatergic dysfunction. *Appetite*, 167, 105599. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105599>
- Năstase, M. G., Vlaicu, I., & Trifu, S. C. (2022). Genetic polymorphism and neuroanatomical changes in schizophrenia. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 63(2), 307–322. <https://doi.org/10.47162/RJME.63.2.03>
- Nakamura, T., & Takata, A. (2023). The molecular pathology of schizophrenia: an overview of existing knowledge and new directions for future research. *Molecular psychiatry*, 28(5), 1868–1889. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02005-2>
- Nazari, S., Pourmand, S. M., Makki, S. M., Brand, S., & Vousooghi, N. (2022). Potential biomarkers of addiction identified by real-time PCR in human peripheral blood lymphocytes: a narrative review. *Biomarkers in medicine*, 16(9), 739–758. <https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0291>
- Neri, L., Marziani, B., Sebastiani, P., Del Beato, T., Colanardi, A., Legge, M. P., & Aureli, A. (2024). Aggressiveness in Italian Children with ADHD: MAOA Gene Polymorphism Involvement. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 12(4), 70. <https://doi.org/10.3390/diseases12040070>
- Odintsova, V. V., Roetman, P. J., Ip, H. F., Pool, R., Van der Laan, C. M., Tona, K. D., Vermeiren, R. R. J. M., & Boomsma, D. I. (2019). Genomics of human aggression: current state of genome-wide studies and an automated systematic review tool. *Psychiatric genetics*, 29(5), 170–190. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000239>

- Odintsova, V. V., Hagenbeek, F. A., van der Laan, C. M., van de Weijer, S., & Boomsma, D. I. (2023). Genetics and epigenetics of human aggression. *Handbook of clinical neurology*, 197, 13–44. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821375-9.00005-0>
- Ouaidat, S., Amaral, I. M., Monteiro, D. G., Harati, H., Hofer, A., & El Rawas, R. (2024). Orexins/Hypocretins: Gatekeepers of Social Interaction and Motivation. *International journal of molecular sciences*, 25(5), 2609. <https://doi.org/10.3390/ijms25052609>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *International journal of surgery (London, England)*, 88, 105906. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2021.105906>
- Pinna G. (2019). Animal Models of PTSD: The Socially Isolated Mouse and the Biomarker Role of Allopregnanolone. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 13, 114. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00114>
- Popova, N. K., Tsybko, A. S., & Naumenko, V. S. (2022). The Implication of 5-HT Receptor Family Members in Aggression, Depression and Suicide: Similarity and Difference. *International journal of molecular sciences*, 23(15), 8814. <https://doi.org/10.3390/ijms23158814>
- Pigoni, A., Lazzaretti, M., Mandolini, G. M., Delvecchio, G., Altamura, A. C., Soares, J. C., & Brambilla, P. (2019). The impact of COMT polymorphisms on cognition in Bipolar Disorder: A review: Special Section on "Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders" Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. This Section of JAD focuses on the relevance of translational and neuroscience studies in providing a better understanding of the neural basis of affective disorders. The main aim is to briefly summaries relevant research findings in clinical neuroscience with particular regards to specific innovative topics in mood and anxiety disorders. *Journal of affective disorders*, 243, 545–551. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.009>
- Qadeer, M. I., Amar, A., Huang, Y. Y., Min, E., Galfalvy, H., Hasnain, S., & Mann, J. J. (2021). Association of serotonin system-related genes with homicidal behavior and criminal aggression in a prison population of Pakistani Origin. *Scientific reports*, 11(1), 1670. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81198-4>
- Quintero, J., Gutiérrez-Casares, J. R., & Álamo, C. (2022). Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review. *Neurology and therapy*, 11(4), 1489–1517. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00392-2>
- Rae, M., Lemos Duarte, M., Gomes, I., Camarini, R., & Devi, L. A. (2022). Oxytocin and vasopressin: Signalling, behavioural modulation and potential therapeutic effects. *British journal of pharmacology*, 179(8), 1544–1564. <https://doi.org/10.1111/bph.15481>
- Rhee, S. H., & Waldman, I. D. (2011). Genetic and environmental influences on aggression. In P. R. Shaver & M. Mikulincer (Eds.), *Human aggression and violence: Causes, manifestations, and consequences* (pp. 143–163). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/12346-008>
- Rigney, N., de Vries, G. J., Petrusis, A., & Young, L. J. (2022). Oxytocin, Vasopressin, and Social Behavior: From Neural Circuits to Clinical Opportunities. *Endocrinology*, 163(9), bqac111. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac111>
- Rodnyy, A. Y., Kondaurova, E. M., Tsybko, A. S., Popova, N. K., Kudlay, D. A., & Naumenko, V. S. (2023). The brain serotonin system in autism. *Reviews in the neurosciences*, 35(1), 1–20. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2023-0055>
- Santoft, F., Hedman-Lagerlöf, E., Salomonsson, S., Lindsäter, E., Ljótsson, B., Kecklund, G., Lekander, M., & Andreasson, A. (2020). Inflammatory cytokines in patients with common mental disorders treated with cognitive behavior therapy. *Brain, behavior, & immunity - health*, 3, 100045. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100045>
- Santoft, F., Hedman-Lagerlöf, E., Salomonsson, S., Lindsäter, E., Ljótsson, B., Kecklund, G., Lekander, M., & Andreasson, A. (2020). Inflammatory cytokines in patients with common mental disorders treated with cognitive behavior therapy. *Brain, behavior, & immunity - health*, 3, 100045. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100045>
- Sarkar, P., Mozumder, S., Bej, A., Mukherjee, S., Sengupta, J., & Chattopadhyay, A. (2020). Structure, dynamics and lipid interactions of serotonin receptors: excitements and challenges. *Biophysical reviews*, 13(1), 101–122. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12551-020-00772-8>
- Sontate, K. V., Rahim Kamaluddin, M., Naina Mohamed, I., Mohamed, R. M. P., Shaikh, M. F., Kamal, H., & Kumar, J. (2021). Alcohol, Aggression, and Violence: From Public Health to Neuroscience. *Frontiers in psychology*, 12, 699726. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.699726>
- Strac, D. S., Erjavec, G. N., Perkovic, M. N., Sviglin, K. N., Borovecki, F., & Pivac, N. (2015). Association of GABAA receptor  $\alpha 2$  subunit gene (GABRA2) with alcohol dependence-related aggressive behavior. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 63, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.010>
- Summers, C. H., Yaeger, J. D. W., Staton, C. D., Arendt, D. H., & Summers, T. R. (2020). Orexin/hypocretin receptor modulation of anxiolytic and antidepressive responses during social stress and decision-making: Potential for therapy. *Brain research*, 1731, 146085. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.12.036>
- Tchalova, K., Lydon, J. E., Atkinson, L., Fleming, A. S., Kennedy, J., Lecompte, V., Meaney, M. J., Moss, E., O'Donnell, K. A., O'Donnell, K. J., Silveira, P. P., Sokolowski, M. B., Steiner, M., & Bartz, J. A. (2024). Variation in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) moderates the influence of maternal sensitivity on child attachment. *Translational psychiatry*, 14(1), 181. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02888-x>
- Thomas, S. D., Jha, N. K., Ojha, S., & Sadek, B. (2023). mTOR Signaling Disruption and Its Association with the Development of Autism Spectrum Disorder. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(4), 1889. <https://doi.org/10.3390/molecules28041889>
- Tobore T. O. (2019). On the Neurobiological Role of Oxidative Stress in Alcohol-Induced Impulsive, Aggressive and Suicidal Behavior. *Substance use & misuse*, 54(14), 2290–2303. <https://doi.org/10.1080/10826084.2019.1645179>
- Toddes, C., Lefevre, E. M., Brandner, D. D., Zugschwert, L., & Rothwell, P. E. (2021).  $\mu$ -Opioid Receptor (Oprm1) Copy Number Influences Nucleus Accumbens Microcircuitry and Reciprocal Social Behaviors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 41(38), 7965–7977. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2440-20.2021>

- van Aniel, D. M., Sprengers, J. J., Oranje, B., Scheepers, F. E., Jansen, F. E., & Bruining, H. (2020). Effects of bumetanide on neurodevelopmental impairments in patients with tuberous sclerosis complex: an open-label pilot study. *Molecular autism*, *11*(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00335-4>
- van der Laan, C. M., Morosoli-García, J. J., van de Weijer, S. G. A., Colodro-Conde, L., ACTION Consortium, Lupton, M. K., Mitchell, B. L., McAloney, K., Parker, R., Burns, J. M., Hickie, I. B., Pool, R., Hottenga, J. J., Martin, N. G., Medland, S. E., Nivard, M. G., & Boomsma, D. I. (2021). Continuity of Genetic Risk for Aggressive Behavior Across the Life-Course. *Behavior genetics*, *51*(5), 592–606. <https://doi.org/10.1007/s10519-021-10076-6>
- van Dongen, J., Hagenbeek, F. A., Suderman, M., Roetman, P. J., Sugden, K., Chiochetti, A. G., Ismail, K., Mulder, R. H., Hafferty, J. D., Adams, M. J., Walker, R. M., Morris, S. W., Lahti, J., Küpers, L. K., Escaramis, G., Alemany, S., Jan Bonder, M., Meijer, M., Ip, H. F., Jansen, R., ... Boomsma, D. I. (2021). DNA methylation signatures of aggression and closely related constructs: A meta-analysis of epigenome-wide studies across the lifespan. *Molecular psychiatry*, *26*(6), 2148–2162. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00987-x>
- VanElzakker, M. B., Tillman, E. M., Yonker, L. M., Ratai, E. M., & Georgiopoulos, A. M. (2023). Neuropsychiatric adverse effects from CFTR modulators deserve a serious research effort. *Current opinion in pulmonary medicine*, *29*(6), 603–609. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001014>
- Vázquez-León, P., Miranda-Páez, A., Valencia-Flores, K., & Sánchez-Castillo, H. (2023). Defensive and Emotional Behavior Modulation by Serotonin in the Periaqueductal Gray. *Cellular and molecular neurobiology*, *43*(4), 1453–1468. <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01262-z>
- Veroude, K., Zhang-James, Y., Fernández-Castillo, N., Bakker, M. J., Cormand, B., & Faraone, S. V. (2016). Genetics of aggressive behavior: An overview. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *171B*(1), 3–43. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32364>
- Vollebregt, O., Koyama, E., Zai, C. C., Shaikh, S. A., Lisoway, A. J., Kennedy, J. L., & Beitchman, J. H. (2021). Evidence for association of vasopressin receptor 1A promoter region repeat with childhood onset aggression. *Journal of psychiatric research*, *140*, 522–528. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.062>
- Villafuerte, S., Trucco, E. M., Heitzeg, M. M., Burmeister, M., & Zucker, R. A. (2014). Genetic variation in GABRA2 moderates peer influence on externalizing behavior in adolescents. *Brain and behavior*, *4*(6), 833–840. <https://doi.org/10.1002/brb3.291>
- Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *American journal of human genetics*, *101*(1), 5–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
- Wang, L., Chen, Y., Wang, M., Zhao, C., & Qiao, D. (2023). Relationship between gene-environment interaction and obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *Journal of psychiatric research*, *164*, 281–290. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.06.004>
- Wink, L. K., Reisinger, D. L., Horn, P., Shaffer, R. C., O'Brien, K., Schmitt, L., Dominick, K. R., Pedapati, E. V., & Erickson, C. A. (2021). Brief Report: Intranasal Ketamine in Adolescents and Young Adults with Autism Spectrum Disorder-Initial Results of a Randomized, Controlled, Crossover, Pilot Study. *Journal of autism and developmental disorders*, *51*(4), 1392–1399. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04542-z>
- Wood, E. K., Baron, Z., Schwandt, M. L., Lindell, S. G., Barr, C. S., Suomi, S. J., & Higley, J. D. (2022). Variation in the Mu-Opioid Receptor (OPRM1) and Offspring Sex Are Associated With Maternal Behavior in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Frontiers in behavioral neuroscience*, *16*, 721958. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.721958>
- Wronikowska-Denysiuk, O., Mrozek, W., & Budzyńska, B. (2023). The Role of Oxytocin and Vasopressin in Drug-Induced Reward-Implications for Social and Non-Social Factors. *Biomolecules*, *13*(3), 405. <https://doi.org/10.3390/biom13030405>
- Zhang-James, Y., & Faraone, S. V. (2016). Genetic architecture for human aggression: A study of gene-phenotype relationship in OMIM. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *171*(5), 641–649. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32363>
- Zhang-James, Y., Fernández-Castillo, N., Hess, J. L., Malki, K., Glatt, S. J., Cormand, B., & Faraone, S. V. (2019). An integrated analysis of genes and functional pathways for aggression in human and rodent models. *Molecular psychiatry*, *24*(11), 1655–1667. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0068-7>
- Zhao, L., Han, G., Zhao, Y., Jin, Y., Ge, T., Yang, W., Cui, R., Xu, S., & Li, B. (2020). Gender Differences in Depression: Evidence From Genetics. *Frontiers in genetics*, *11*, 562316. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.562316>
- Zoicas, I., & Kornhuber, J. (2019). The Role of Metabotropic Glutamate Receptors in Social Behavior in Rodents. *International journal of molecular sciences*, *20*(6), 1412. <https://doi.org/10.3390/ijms20061412>