

Efectes de l'ostracisme i del gen de la monoaminoxidasa A en una tasca experimental d'agressió en humans

David Gallardo Pujol

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

6 Marc Teòric

6.1 Què és el comportament antisocial?

En general, el comportament antisocial pot definir-se com un patró general de menyspreu i violació dels drets d'altri, que comença a la infantesa o a l'inici de l'adolescència i continua en l'edat adulta (American Psychiatric Association, 2000). El comportament antisocial és un fenomen molt ampli que inclou diferents tipus d'accions entre les quals destaquen diversos tipus de conductes impulsives: agressió, robatoris, enganys, ultratges i violència entre les seves manifestacions.

Les conseqüències de tots aquests comportaments són una greu preocupació social en l'actualitat, ja que constitueixen el nucli de la criminalitat. Per exemple, cada any hi ha més de 5,4 milions de crims violents als Estats Units d'Amèrica (Statistics, 2006). Al nostre estat, les xifres són també prou elevades, de fins a 115.000 delictes violents (p.ex. homicidis, violacions o robatoris amb violència) l'any 2000 (Díez-Ripollés, 2006). Això ha dut a la Organització Mundial de la Salut a considerar la violència i llur manifestacions com un dels problemes de salut pública més punyents de la societat actual (Krug, Dahlberg, Mercy, Zwi, & Lozano, 2002).

Conèixer els mecanismes que causen aquest tipus de comportaments ha de permetre esclarir-ne l'etiopatogènia, també la detecció precoç d'individus amb risc de mostrar aquest comportament, i en conseqüència, poder oferir dianes d'intervenció terapèutica i preventiva durant el desenvolupament (Rutter, Giller, & Hagell, 1998).

6.2 Causes del comportament antisocial

El primer pas per a poder fer front a una tasca tan complexa com estudiar les bases del comportament antisocial consisteix en comprovar si hi ha mecanismes fisiològics que hi estiguin relacionats.

6.2.1 Factors psicobiològics en el comportament antisocial

6.2.1.1 Neurogenètica

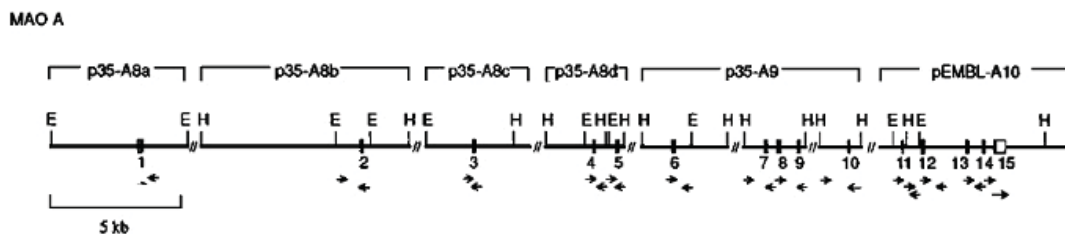
Els estudis de genètica quantitativa ens informen que l'heretabilitat del comportament antisocial en humans està al voltant del 50% (Moffitt, 2005; Rhee & Waldman, 2002). Aquestes dades donen suport a la idea que una part important en l'etiologia del comportament antisocial té relació amb els gens. Malgrat tot, els esforços realitzats fins ara per a trobar gens concrets que tinguessin un gran efecte no han cobert les expectatives generades.

Entre aquests, sense cap mena de dubte, la troballa més espectacular fou la realitzada per Brunner et al. (Brunner, Nelen, Breakefield, Ropers, & van Oost, 1993), que trobaren una mutació puntual en el gen de la monoaminoxidasa A (MAOA) que semblava ser la responsable dels comportaments manifestament antisocials dels homes d'una família holandesa. Posteriorment, aquesta mutació fou comprovada en ratolins knock-out i els efectes eren els mateixos que en humans (Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., et al., 1995). Estudis posteriors, però, han

estat incapaços de replicar aquest efecte tan potent, encara que sí que s'han replicat efectes menors (Passamonti et al., 2006; Shih, Chen, & Ridd, 1999).

La MAOA és un dels enzims monoaminoxidasa (MAO). La MAO catalitza la deaminació oxidativa del neurotransmissor (serotonina, dopamina o norepinefrina) donant lloc al corresponent aldehyd, així com peròxid d'hidrogen i amoníac (Shih, 1991). En funció de l'afinitat pel substrat i pels inhibidors, hom a distingit dues proteïnes d'aquesta família. La MAOA i la MAOB, que comparteixen el 70 per cent de la seva seqüència d'aminoàcids (Bach et al., 1988). Ambdues estan codificades per dos gens molt propers de 15 exons i que tenen la mateixa estructura introns-exons (Grimsby, Chen, Wang, Lan, & Shih, 1991) situats en el cromosoma X (Lan et al., 1989). Les seqüències d'aminoàcids de la MAOA i la MAOB d'humans i rates són molt conservatives evolutivament parlant (>87% i 88.3% respectivament), així doncs, l'alta conservació d'aquesta seqüència podria reflectir funcions fisiològiques específiques per a cada MAO (Shih et al., 1999). En la figura 1 podem veure el mapa estructural del gen de la MAOA.

Figura 1. Mapa estructural parcial del gen de la MAOA amb la localització dels exons i els introns.



Nota: Els exons es representen amb un número a la part inferior de la línia. Adaptat de Grimsby et al. (1991).

hidroxiindolacètic pre-sinàpticament per la MAOA mitocondrial, o bé extra-sinàpticament per la MAOA expressada a la glia. Un cop alliberada a la sinapsi, la serotonina en pot ser retirada pel transportador de la serotonina (SERT) o bé acoblar-se a un dels set tipus de receptors de membrana pre- o post-sinàptics. Font: (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008).

En relació als polimorfismes funcionals del gen de la MAOA, hi ha un nombre variable de repeticions en tàndem (en anglès VTNR), situat al cap de 1200 parells de bases, amb una longitud d'uns 30 parells de bases en sentit 3' a 5' des del lloc d'inici de la transcripció, que afecta l'activitat transcripcional *in vitro*. La presència de 3,5 o 4 repeticions està associada a una major expressió de MAOA (al·lels MAOA-H), mentre que la presència de 3 (i possiblement 5) repeticions resulta en una menor expressió de MAOA (al·lels MAOA-L) (Sabol, Hu, & Hamer, 1998). Aquesta relació, però, no està exempta de polèmica, ja que un estudi recent no ha trobat correspondència entre el VTNR de la MAOA i l'activitat MAOA en adults (Fowler et al., 2007), tot i que sí és un fet ben establert que l'activitat MAOA cerebral sí que prediu el tret "agressivitat" (Alia-Klein et al., 2008).

D'altres gens han estat també associats al comportament impulsiu o agressiu, com per exemple el gen que codifica el transportador de la serotonina (5-HTT), altrament conegut com SLC6A4. Aquest gen mostra dos al·lels diferents, un de curt i un altre de llarg. L'al·lel curt ha estat associat amb nivell d'expressió reduïts de 5-HTT en el cervell, i, en conseqüència, amb una recaptació insuficient de 5-HT a les sinapsis (Greenberg et al., 1999) i amb una resposta exagerada a l'estrés (Barr et al., 2004; Canli & Lesch, 2007; Canli et al., 2006). Sembla ser, doncs, que un bon funcionament del sistema serotoninèrgic és imprescindible per a un adequat control dels impulsos (Coccaro, 1989; Meyer-Lindenberg et al., 2006), i que diversos gens que formen part de la

regulació d'aquest sistema tenen un paper fonamental en comportaments agressius, violents o impulsius (Bondy, Buettner, & Zill, 2006).

Així doncs, els efectes dels gens en el comportament antisocial semblen ser de mida més aviat petita o moderada i incapaços d'explicar ells sols la variabilitat en el comportament antisocial. D'altra banda, i sense cap mena de dubte, hi ha factors ambientals que són molt rellevants per a explicar l'etiologia del comportament antisocial, com veurem més endavant.

6.2.1.2 Neuroanatomia estructural i funcional

És el cervell de les persones violentes diferent de les persones que no es comporten d'una forma tan violenta? Investigacions recents han posat de relleu alteracions estructurals del cervell que estan associades al comportament violent (Davidson, Putnam, & Larson, 2000), particularment l'escorça prefrontal ventromedial, l'escorça cingulada anterior, l'amígdala o l'escorça prefrontal dorsolateral.

Precisament la lesió d'algunes d'aquestes estructures ja havia estat associada anteriorment amb el comportament antisocial, com per exemple en el cas Phineas Gage (Damasio, Grabowski, Frank, Galaburda, & Damasio, 1994), o en relació a l'empitjorament de les conductes morals i socials després de lesions en l'escorça prefrontal (Anderson, Bechara, Damasio, Tranel, & Damasio, 1999), havent-se confirmat posteriorment aquesta associació (Best, Williams, & Coccaro, 2002;

Critchley et al., 2000), fins i tot quan la lesió és infantil i se n'avaluen les conseqüències a llarg termini (Anderson et al., 1999; Schore, 2001)

D'altres autors, com n'Adrian Raine i els seus col·laboradors, han estudiat canvis estructurals més fins en el cervell de pacients amb trastorn antisocial de la personalitat (Raine, Lencz, Bihrlé, LaCasse, & Colletti, 2000), i han trobat una reducció en el volum de matèria blanca prefrontal en aquells subjectes amb una major predisposició envers el comportament antisocial. D'altres estudis d'aquest mateix grup han mostrat que a més a més de la reducció de volum de la matèria blanca hi ha un metabolisme reduït de la glucosa (Raine, Buchsbaum, & Lacasse, 1997), almenys en alguns tipus d'assassins i homicides.

6.2.1.3 Neuroendocrinologia

Les hormones esteroides també han estat involucrades en comportaments relacionats amb el comportament antisocial com, per exemple, l'agressió (Nelson & Trainor, 2007). La castració, per exemple, redueix enormement les conductes agressives en moltes espècies, tot i que alguns estudis recents n'han documentat algunes excepcions (Demas, Moffatt, Drazen, & Nelson, 1999; Trainor, Greiwe, & Nelson, 2006). Àdhuc en humans, la testosterona té un paper molt rellevant. En un estudi recent (Hermans, Ramsey, & Honk, 2008), Erno J. Hermans i els seus col·laboradors administraren testosterona a voluntàries joves, i posteriorment exploraren mitjançant ressonància magnètica funcional la resposta de diferents zones cerebrals en una tasca de reconeixement d'expressions facials. Precisament trobaren que aquelles àrees que

presentaven una activació major després de l'administració de testosterona en l'amígdala i l'hipotàlem, juntament amb l'escorça orbitofrontal (àrea 47 de Brodmann), totes elles regions implicades en conductes agressives i en el control dels impulsos en humans, aspectes ambdós claus en el comportament antisocial (Hermans et al., 2008).

6.2.1.4 Neuroquímica

Malgrat els espectaculars avenços que s'han produït recentment en relació a les tècniques de neuroimatge, calen també aproximacions complementàries per a l'estudi del cervell dels subjectes violents. Cal doncs, conèixer-ne el funcionament a nivell bioquímic. En aquest sentit, sobresurten els estudis d'en Matti Virkkunen i els seus col·legues que relacionaren la funció serotoninèrgica amb trastorn relacionats amb el control dels impulsos (Virkkunen et al., 1994). Posteriorment, Emil F. Coccaro ha relacionat, amb bastant d'èxit, la funció serotoninèrgica amb comportaments de l'espectre antisocial (Best et al., 2002; Coccaro et al., 1989) com, per exemple, l'agressió impulsiva. La serotonina (5-HT) no ha estat l'únic neurotransmissor implicat en el comportament antisocial, encara que sí el més important. Concretament, nivells baixos de 5-HT estan associats a nivells més elevats d'impulsivitat i d'agressivitat, i fins i tot les manipulacions que redueixen els nivells de 5-HT incrementen posteriorment els nivells d'impulsivitat i d'agressivitat (Nelson & Trainor, 2007).

D'altres neurotransmissors també hi han estat implicats, com per exemple la dopamina (DA). Així doncs, sembla ser que el comportament agressiu requereix que les neurones dopaminèrgiques meso-còrtico-límbiques estiguin intactes (Miczek, Fish, de

Bold, & de Almeida, 2002), encara que aquestes neurones també estan implicades en aspectes motivacionals en d'altres comportaments. L'àcid γ -amino-butíric (GABA), la norepinefrina (NA), l'òxid nítric (ON) o la monoaminoxidasa (MAO), entre d'altres, també s'han relacionat d'una forma o altre amb aspectes del comportament antisocial (Nelson & Trainor, 2007). A la taula 1 podem veure un resum de les principals substàncies bioquímiques que han estat implicades amb l'agressió (Gallardo-Pujol, García-Forero, Maydeu-Olivares, & Andrés-Pueyo, en premsa).

6.2.2 Factors de personalitat i comportament antisocial

6.2.2.1 Personalitat i comportament antisocial

En l'estudi del comportament antisocial, la personalitat ha rebut molt poca atenció al llarg del temps (Romero, Sobral, & Luengo, 1999), ja que en la teoria criminològica hi havia una forta influència de la sociologia, així com una certa por al reduccionisme biològic, i fins i tot per culpa de les crisis ocorregudes al llarg del temps dins de la pròpia Psicologia de la Personalitat. A pesar d'aquests fets, la personalitat pot predir fins a cert punt el comportament antisocial (Ozer & Benet-Martínez, 2006; Roberts, Kuncel, Shiner, Caspi, & Goldberg, 2007).

Taula 1. Molècules relacionades amb el comportament agressiu i efectes progressiu o antiagressiu.

	Acció progressiva	Acció antiagressiva
Neurotransmisores y neuropeptidos		
Serotonina (5-HT)	- Niveles reducidos o recambio reducido de 5-HT - Ratones 5-HT _{1B} ^{-/-}	- Incremento de los niveles de 5-HT y agonistas del receptor 5-HT _{1A}
Histamina (HA)	- Inyección intracerebral de HA	- Decremento en los niveles de HA - Bloqueantes de los receptores H ₁ - Ratones H ₁ ^{-/-}
Norepinefrina (NE)	- Antagonistas de los receptores α ₂ -adrenérgicos (evidencia mezclada) - Agonistas de los receptores α ₂ -adrenérgicos - Ratones α _{2C} ^{-/-}	- Bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos - Ratones con sobreexpresión de α _{2C} - Knockout de β-hidroxilasa
Dopamina (DA)	- Agonistas del receptor D ₂	- Ratones D _{2L} ^{-/-}
Acetilcolina (ACh)	- Agonistas del receptor muscarínico de la ACh - Supersensibilidad colinérgica de origen genético	
Acido gamma-amino-butírico (GABA)	- Antagonistas del receptor GABA	- Agonista del receptor GABA _A - Ratones GAD65 ^{-/-} y GAD ^{+/-}
Glutamato	- Agonistas del glutamato	
Adenosina	- Knockout del receptor A _{2a} (en ratones)	- Agonista del receptor A ₁
Substancia P (SP)	- Antagonista del receptor NK-1 (en ratas)	- Administración de SP en ratones - Antagonista del receptor NK-1 de gatos - Ratones NK-1 ^{-/-}

Taula 1. Molècules relacionades amb el comportament agressiu i efectes progressiu o antiagressiu.

	Acció progressiva	Acció antiagressiva
Péptidos opioides	- Contenido disminuido de met-enkefalina	- Diferentes agonistas de los receptores opioides
	- Deficiencia de encefalina (knockout en ratones)	- Morfina
Colecistoquinina (CCK _B)	- Agonistas CCK _B	- Antagonistas CCK _B
Arginina Vasopresina (AVP)	- Microinyección de AVP	
	- Niveles incrementados de AVP	- Receptor del antagonista AVP
	- Actividad neuronal AVP incrementada	
Oxitocina (OT)	- Knockout OT (evidencia mezclada)	- Knockout OT (evidencia mezclada)
Oxido nítrico (NO)	- Inhibición de la NOS neuronal en ratones macho	- Inhibición de la NOS neuronal en hembras de perrito de la pradera
	- Knockout NOS neuronal (en ratones macho)	- Ratones hembra NOS ^{-/-} neuronal - Ratones macho NOS ^{-/-} endotelial
Hormonas esteroides	- Andrógenos	
	- Estrógenos	
	- Knockout del receptor de estrógenos (isoforma α), en ratones hembra	- Ratones mutantes para el receptor de andrógenos (espontánea)
	- Knockout del receptor de estrógenos (isoforma β), en ratones macho	- Ratones P450 ^{-/-}
	- Glucocorticoides	
	- Adrenalectomía	
Enzimas metabólicas		
Monoaminoxidasa A (MAOA)	- Knockout MAOA en ratones	
	- Deficiencia de MAOA (mutación puntual) en humanos	- Inhibidores de la MAOA
Catecol-O-Metiltransferasa (COMT)	- Ratones COMT ^{+/-}	

Taula 1. Molècules relacionades amb el comportament agressiu i efectes progressiu o antiagressiu.

	Acció progressiva	Acció antiagressiva
Endopeptidasa neutral (NEP)	- Ratones NEP ^{-/-}	
Citoquinas / Factores de crecimiento (neurotrofinas)		
Interleukinas	- Ratones knockout IL-6 ^{-/-}	- Administració de IL-1 β - Sobreexpressió de IL-6 en ratones
Factor de crecimiento transformante α (TGF α)	- Sobreexpressió de TGF α en ratones	
Factor neurotrófico de protecció neuronal (BDNF)	- Ratones BDNF ^{+/-}	
Proteínas de señalización		
α -Ca ²⁺ -Calmodulina-dependiente Kinasa II (α -CaMKII)	- Ratones α -CaMKII ^{+/-}	- Ratones α -CaMKII ^{-/-}
Región de agrupamiento de los puntos de rotura (BCR)	- Ratones Bcr ^{-/-}	
Regulador de la proteína G de señalización-2 (RGS2)		- Ratones Rgs2 ^{-/-}
Polipéptido VGF		- Ratones VGF ^{-/-}

Font: (Gallardo-Pujol et al., en premsa)

Recentment hi ha hagut un redescobriments de la "persona" en l'entorn criminològic, principalment degut a que les variables macrosociològiques són incapaces d'explicar completament el comportament antisocial, i que hi ha una gran variabilitat interindividual en aquest tipus de comportament. En aquest sentit, especial atenció han rebut les variables temperamentals, un grup de característiques que hom assumeix que depenen d'un substrat individual, i que mostren un grau relativament alt d'estabilitat temporal al llarg de la vida (Bates & Wachs, 1994; Strelau, 1998). En aquest context, les variables que han rebut més atenció han estat les tres grans dimensions d'Eysenck (veure material i mètode per a una descripció més detallada d'aquestes), la impulsivitat i la percaça de sensacions, juntament amb l'agressivitat (Gomà-i-Freixanet, Grande Pérez, Valero i Ventura, & Puntí i Vidal, 2001).

Però, com es relacionen les tres dimensions de personalitat d'Eysenck amb el comportament antisocial? D'entrada, l'extraversió està associada a un baix nivell d'activació cortical-reticular, dificultant el condicionament i en conseqüència l'adquisició de normes socials. Com que el neuroticisme tendeix a amplificar les tendències conductuals adquirides, Eysenck (1964) va predir que aquells individus amb una alta extraversió i un alt neuroticisme serien els més proclius al risc de presentar comportament antisocial (Romero et al., 2001). Una altra dimensió importantíssima en la predicció del comportament antisocial és el psicoticisme, atesos els components d'hostilitat i insensibilitat emocional característics d'aquells que puntuen alt en aquesta dimensió (Aluja, 1991; Rebollo, Herrero, & Colom, 2002). De fet, en estudis empírics, hom troba sistemàticament que les persones encarcerades puntuen de forma més elevada en les tres dimensions (Rebollo et al., 2002). Per a una revisió

systemàtica de la influència de les tres dimensions de l'espai eysenckià en el comportament antisocial, hom pot revisar Eysenck & Gudjonsson (1989) o bé Pérez (1983).

Des de la perspectiva dels Cinc Grans també ha estat abordada la qüestió de la personalitat i llur influència en el comportament antisocial. En un article seminal, en Patrick Heaven (1996) va descriure per primera vegada com es relacionaven les cinc grans dimensions d'aquest model i la delinqüència auto-informada. Concretament va descriure que en homes, pel que fa a la violència, la dimensió de personalitat que hi estava més relacionada, de forma negativa, és l'agradabilitat (A), i pel que fa al vandalisme, responsabilitat (C) i agradabilitat (A), que s'hi relacionen negativament; i amb el neuroticisme (N), que s'hi relaciona positivament. En el cas de les dones, en relació a la violència, la dimensió de personalitat més rellevant és també l'agradabilitat, en el mateix sentit que en els homes, i el neuroticisme, de forma positiva. Pel que fa al vandalisme, la única dimensió que hi està associada és la responsabilitat (C), en forma de correlació negativa. A la taula 2 podem veure els principals resultats de l'estudi de Heaven (1996). D'altres autors també han extès i explorat d'altres mostres no només amb el model dels Cinc Grans, sinó també des del Model dels Cinc Factors (FFM). Encara que ambdós models tenen la mateixa estructura penta-factorial, el desenvolupament racional que hi ha al darrere és diferent. El model dels Cinc Grans ha romàs com a model lèxico-factorial, mentre que el model dels Cinc Factors ha evolucionat vers els models biològic-factorials. En general, les conclusions han estat aproximadament sempre en la mateixa línia (Anderson, Tapert, Moadab, Crowley, & Brown, 2007; Derefinko & Lynam, 2007; Huey & Weisz, 1997; Lynam,

Leukefeld, & Clayton, 2003; Miller, Lynam, & Leukefeld, 2003; Romero, Gómez-Fraguela, Luengo, & Sobral, 2003; Romero, Luengo, Gómez-Fraguela, & Sobral, 2002; Skeem, Miller, Mulvey, Tiemann, & Monahan, 2005). Per tant, hi ha un cert consens a l'entorn de la relació entre les variables de personalitat i el comportament antisocial.

Taula 2. Correlacions de Pearson entre les mesures de delinqüència i les dimensions de personalitat dels Cinc Grans.

Personalitat	Homes		Dones	
	Violència	Vandalisme	Violència	Vandalisme
Obertura	-0.12	-0.10	0.02	0.19
Responsabilitat	-0.15	-0.28**	-0.09	-0.21*
Agradabilitat	-0.46**	-0.36**	-0.19*	-0.12
Extraversió	-0.02	-0.03	0.03	0.04
Neuroticisme	0.14	0.24*	0.20*	0.12

Notes: * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. Font: (Heaven, 1996)

Un autor que ha parat especial atenció a les relacions entre personalitat i comportament antisocial és en David T. Lykken (1995), amb la seva teoria sobre les dificultats temperamentals durant el desenvolupament i l'origen del comportament antisocial. Aquest autor dóna una especial importància a tres característiques bàsiques: la impulsivitat, la percaça de sensacions i la manca de por. Estudis empírics que han posat a prova aquesta teoria obtenen resultats parcialment contradictoris amb les prediccions d'en Lykken, especialment pel que fa a la impulsivitat (Herrero & Colom, 2006), ja que, a diferència de Gomà-i-Freixanet (1995), no troben que estigui més elevada en poblacions penitenciàries.

La impulsivitat ha estat també el focus d'atenció com a variable explicativa del comportament antisocial, malgrat la confusió conceptual i metodològica que hi ha al seu voltant (White, Moffit, Caspi, Bartusch, Needle & Stouthamer-Loeber, 1994; Gallardo-Pujol & Andrés-Pueyo, 2006; García-Forero et al., en premsa; Romero,

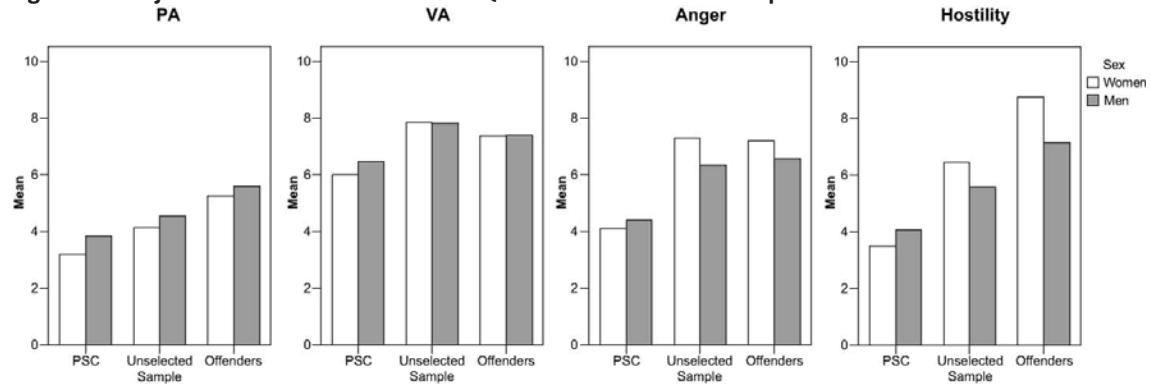
Luengo, Carrillo & Otero, 1994). Un concepte molt relacionat amb la impulsivitat, la manca de control en la infantesa, s'ha demostrat vàlida per predir problemes de conducta durant la infantesa tardana i l'adolescència, i trastorn antisocial de la personalitat (Caspi, 2000; Krueger, 1999; Krueger, Caspi, Moffitt, Silva, & McGee, 1996). De fet, en un elegant estudi, Lynam i els seus col·legues (Lynam et al., 2000) varen demostrar que el paper de les diferències individuals en impulsivitat o manca de control es veu moderat per l'entorn social. És a dir, la relació entre impulsivitat i comportament antisocial és més intensa en aquells barris o entorns més pobres. En el nostre entorn més proper, hom també ha trobat associacions entre la impulsivitat i el comportament antisocial. Per exemple, na Montserrat Gomà, de la Universitat Autònoma de Barcelona, va trobar que una mostra de presos que acomplia una condemna per robatoris amb violència, puntuava de forma significativament més elevada que la població general en impulsivitat (Gomà-i-Freixanet, 1995).

De la mateixa manera, la percaça de sensacions també ha estat considerat un correlat del comportament antisocial (Zuckerman, 1994a; Gomà-i-Freixanet, 1995). És àmpliament acceptat que el desig per obtenir experiències noves, inteses i estimulants és un component essencial del comportament delictiu (Zuckerman, 1978).

El tret de personalitat "agressivitat" també ha estat freqüentment relacionat amb el comportament antisocial. Per exemple, és un dels predictors del mal comportament a dins d'institucions penitenciàries (Rodríguez-Fornells, López Capdevila, & Andrés-Pueyo, 2002). Estudis del nostre grup (Gallardo-Pujol, Kramp, Garcia-Forero, Perez-Ramirez, & Andres-Pueyo, 2006) també han posat de manifest que poblacions

penitenciàries puntuen de forma més elevada en les escales d'agressivitat, especialment pel que fa a l'agressió física i a hostilitat, que la població general, com es pot veure a la figura 3.

Figura 3. Mitjanes en les subescales de l'AQ-R en funció del sexe i la població.



Notes: PA, Agressió Física en l'AQ-R; VA, Agressió Verbal en l'AQ-R; Anger, Ira en l'AQ-R; Hostility, Hostilitat en l'AQ-R; PSC, Escola de Policia de Catalunya.

6.2.3 Factors ambientals i comportament antisocial

6.2.3.1 La transmissió intergeneracional del comportament antisocial

Recercadors i professionals fan servir sovint les frases “cicle de la violència” o “transmissió intergeneracional de la violència” per tal de referir-se a l'assumpció o la hipòtesi a l'entorn de les conseqüències que té l'abús o la negligència en una sèrie de variables. Concretament fan referència a que els nens abusats o sotmesos a un maltractament infantil sever esdevenen abusadors, i que les víctimes de la violència esdevenen delinqüents violents. Fa més de 40 anys, en una nota clínica breu titulada “La violència alimenta la violència – potser?” (Curtis, 1963), l'autor expressava la seva preocupació que els nens abusats i negligits esdevinguessin els assassins del demà, si

és que sobreviuen (p. 386). Aquesta idea ha resistit en la literatura, malgrat l'aclaparadora evidència empírica que hi ha en contra.

La recerca que donà suport inicialment a aquesta hipòtesi estava fonamentada en dos tipus d'estudis (C. S. Widom, 1989):

- a) **Estudis retrospectius:** Aquest tipus d'estudis exploraren la possibilitat de ser abusat pels pares, si els pares mateixos havien estat víctima de maltractaments. Entre els pares abusadors, les estimacions dels que havien estat abusats quan eren petits oscil·len entre el 7% i el 70%. D'entre els adults que varen ser abusats de nens, entre una cinquena part i un terç abusen els seus propis fills.

- b) **Reports clínics:** Hi ha un bon grapat d'estudis fets a petita escala que descriuen abús previ en famílies en les quals l'adolescent havia intentat matar els seus pares, o en assassins. En qualsevol cas, aquests reports tenen una sèrie de limitacions metodològiques greus, com ara l'absència de grups de control adequats, les mostres petites, tècniques de mostreig febles, pel fet d'estar basats en autoinformes, etc.

Els estudis que hem anomenat, tampoc tenien en compte fenòmens com ara la taxa base, ni havien controlat adequadament els entorns socioeconòmics dels subjectes. Per tant, sense conèixer la ocurrència natural del fenomen, no podia saber-se si les dades presents en un grup eren molt freqüents, o poc freqüents, i per tant, si el

matractament estava realment associat al risc de presentar comportament violent més endavant.

Per tal de superar aquestes limitacions, Cathy S. Widom (1989) va publicar un excel·lent treball en el qual va fer un seguiment de més de 20 anys d'una mostra de subjectes que havien estat abusats en la infantesa. Val la pena destacar que en tots els casos hi havia una sentència ferma que així ho avalava, superant la limitació de l'auto-informe. Al mateix temps, va buscar un grup de control que fos equiparable, amb les mateixes característiques sociodemogràfiques. Sorprenentment, va trobar que la victimització infantil no incrementava espectacularment la probabilitat d'esdevenir un abusador o un maltractador, sinó que només ho feia lleugerament. Per exemple, un 11% per cert dels nens abusats tindrien posteriorment algun antecedent judicial per delicte violent, enfront del 8% dels no abusats, és a dir, el fet d'ésser abusat o maltractat severament incrementava en un 37% aproximadament les possibilitats de mostrar algun comportament violent greu en l'adulthood.

Aquestes dades, han estat replicades amb posterioritat (Dodge, Bates, & Pettit, 1990), extenent-se la troballa a diferents tòpics, com ara la salut mental (Finkelhor & Dzuibaleatherman, 1994; Johnson, Cohen, Brown, Smailes, & Bernstein, 1999), o bé els efectes de l'abús sexual en el comportament delinqüent en l'adulthood (Widom & Ames, 1994).

6.2.3.2 Exclusió social i agressió

Un altre factor ambiental que també s'ha relacionat amb el comportament antisocial és l'exclusió social. L'exclusió social té un elevat cost (Scott, Knapp, Henderson, & Maughan, 2001), en termes socials, econòmics o individuals. A tall d'exemple, una de les característiques que tenien en comú una sèrie de 220 incidents en els quals almenys va morir una persona a les escoles dels EUA (Anderson et al., 2001), és que en la majoria dels casos hi havia un creixent aïllament social dels individus que els protagonitzaren en el temps anterior a l'ocurrència del succés (Twenge, 2000).

Però, què considerem exclusió social? Hom pot considerar diferents conceptes relacionats amb l'exclusió social com l'ostracisme, o el rebuig social. En puritat, hom defineix **ostracisme** com el fet d'ésser ignorat i exclòs, i sovint ocorre sense gaires explicacions o una atenció explícita en sentit negatiu (Williams, 2007). Usualment, la recerca de laboratori sobre l'ostracisme s'ha centrat en els efectes d'aquest durant minuts o hores, per contra, la recerca de camp pot fer referència al efectes de l'ostracisme a més llarg termini. Pel que fa a l'**exclusió social**, és un terme més genèric que fa referència a estar exclòs, sol o aïllat, qualcunes vegades amb declaracions explícites de desgrat, però d'altres no (Twenge, Baumeister, Tice, & Stucke, 2001). Típicament aquesta situació es dona després d'una interacció o una separació d'un grup, però també es pot donar com una situació hipotètica en el futur (Williams, 2007), en forma d'anticipació. Pel que fa al **rebuig social**, habitualment és operacionalitzat com una declaració d'un individu o d'un grup que no vol interactuar o estar en companyia de l'individu rebutjat (M. R. Leary, 2005). En qualsevol cas, i malgrat aquestes sotils diferències, hom no ha estat capaç de trobar diferències empíriques respecte la seva operacionalització (Williams, 2007). Per tant, a partir d'ara

farem servir aquests termes de forma intercanviable, i considerant qualsevol d'aquestes formes d'aïllament social com a exclusió social.

Alguns autors (Williams, 2007; Williams & Zadro, 2005) argumenten que la resposta que hom dona a l'ostracisme té una evolució temporal característica. D'entrada, (a) hi ha una resposta reflexiva immediata a qualsevol forma d'ostracisme, sense que les diferències individuals o factors situacionals específics puguin atenuar-ne els efectes. En una segona fase (b), l'ostracisme amenaça les necessitats de pertinença, autoestima, control i d'una existència coherent, amb sentit, que valgui la pena (*meaningful existence*), i d'altra banda incrementa la tristesa i l'ira. Tot seguit, la tercera fase (c) consisteix en un estadi en el qual hom fa una resposta d'acord a la valoració cognitiva de la situació, les causes de l'ostracisme, qui ostracitza, i d'acord a les seves predisposicions o tendències. En aquesta fase és on apareixen les diferències individuals en la resposta a l'ostracisme, i que guiaran a l'individu en el procés d'enfortiment de les necessitats més amenaçades (Williams, 2007, p. 431).

Pel que fa al malestar que causa o indueix l'ostracisme, l'evidència majoritària suggereix que aquest sembla ser bastant resistent a la moderació per factors situacionals o per diferències individuals. Així doncs, sembla que ni els nivells previs d'autoestima, ni l'individualisme-colectivisme, ni l'extraversió-introversió o el sexe del subjecte moderen el malestar psicològic o l'angoixa (*distress*) causats per l'ostracisme. En general, l'ostracisme és dolorós i angoixant per a aquell que és exclòs. Detectar l'ostracisme és adaptatiu per a l'individu, ja que pot realitzar alguna acció per tornar a l'estat original d'inclusió. Així doncs, les accions que pot realitzar un individu després

d'ésser exclòs poden anar en dues direccions diferents: la primera és promoure un canvi de conducta per tal de rebre alguna forma de suport i incrementar les possibilitats de rescabalar l'acceptació social perduda i recuperar la inclusió. De fet, aquest seria l'objectiu de l'ostracisme en la majoria de societats humanes. Però d'altra banda, també hi ha evidència de les relacions entre ostracisme i la comissió d'actes de violència. En aquest treball ens centrarem en aquesta segona direcció.

Una de les conseqüències més interessants de l'ostracisme, segons alguns autors, és que provoca un cert deteriorament cognitiu, que afecta la capacitat de l'individu per a auto-regular la seva conducta després de la seva exclusió social. Aquesta mancança fa que la seva capacitat per a utilitzar recursos cognitius o motivacionals que són necessaris per a regular la resposta a l'exclusió i evitar respostes impulsives es vegi inhibida. Aquesta proposta s'ajusta elegantment al fet que un acte d'exclusió sovint va seguit d'una reacció irada o una agressió indiscriminada (Baumeister, DeWall, Ciarocco, & Twenge, 2005).

En aquest sentit cal destacar una sèrie d'experiments duts a terme per na Jean M. Twenge i els seus col·laboradors (Twenge et al., 2001), en els quals exploraren la relació entre ostracisme i agressió. En aquesta corprenedora sèrie de cinc experiments, varen manipular l'exclusió social fent servir un paradigma experimental anomenat "life-alone" o bé el paradigma "get-acquainted" (familiaritza't amb ...), i varen emprar diferents mesures d'agressió, directes i indirectes, envers la persona que hagués ofès o no al subjecte. En tots els casos l'agressió augmentava sempre després de l'exclusió

social, no gensmenys, fos quin fos el mètode, la mesura, la presència de provocació, o la forma d'agressió.

Però, perquè l'ostracisme condueix vers l'agressió? Segons Warburton et al. (2006), la resposta agressiva seria una forma d'enfortir la necessitat de control. Com hem vist més amunt, aquesta és una de les necessitats que es veuen amenaçades segons Williams (2007). Fent servir el mateix paradigma que farem servir en aquest treball, varen assignar els participants del seu estudi a la condició d'exclusos o inclosos. Immediatament després, els participants eren exposats a 10 explosions controlades, com a forma de provocació, d'un fort soroll aversiu, on la meitat dels participants podien controlar l'inici de les explosions i l'altra no. Al final de l'experiment, hom va veure que l'increment significatiu de la seva mesura d'agressió (la quantitat de salsa en el paradigma de la salsa picant), només va tenir lloc en la condició d'ostracisme sense control. D'aquesta manera, aquests autors varen confirmar la seva hipòtesi que l'amenaça de la necessitat de control es troba dessorada la relació entre l'ostracisme i l'agressió. De fet, i donant suport a aquesta línia de pensament, alguns investigadors del camp de l'agressió consideren els actes agressius com a actes de control (Tedeschi, 2001). Així doncs, per tal d'esdevenir reconeguts per part dels altres, ja sigui positivament o negativament, fora molt més fàcil aconseguir aquest objectiu comportant-se una sola vegada de forma atroç que no pas comportant-se de forma prosocial.

De fet, hi ha molta evidència empírica sobre la influència de l'ostracisme en el comportament agressiu (Leary, Twenge, & Quinlivan, 2006), ja sigui mitjançant recerca

experimental, recerca correlacional o bé analitzant múltiples formes d'agressió i de violència, i parant una especial atenció al paper de la ira com a variable medidora. En un ampli article de revisió, Leary et al. (2006) repassen aquesta associació entre rebuig social i la disminució en el comportament prosocial, la relació entre exclusió social i conducta criminal. Per exemple, el sentir-se rebutjat està entre els precipitants més comuns en casos de marits que mataren a llurs dones en un estudi nord-americà (Crawford & Gartner, 1992). En un 45% dels casos estudiats, conclouen Crawford i Gartner, l'amenaça imminent de l'exclusió precipità l'homicidi de llur muller. En qualsevol cas, aquesta relació entre ostracisme i agressió també és extensible a les amenaces o les agressions en general, els delictes d'agressió sexual, als delictes d'honor, als homicidis, als tirotejos dins de les escoles, a la violència a les aules o fins i a tot la violència de bandes.

Una de les altres qüestions cabdals de l'aïllament social és quins són els efectes de l'ostracisme crònic. Una revisió de la literatura relacionada amb la depressió n'ha proposat una teoria del risc social. Així, suggereix que quan els individus estan sotmesos a una exclusió social ampla, perceben el seu valor envers els altres com a baix i es consideren com una càrrega per a ells (Williams, 2007).

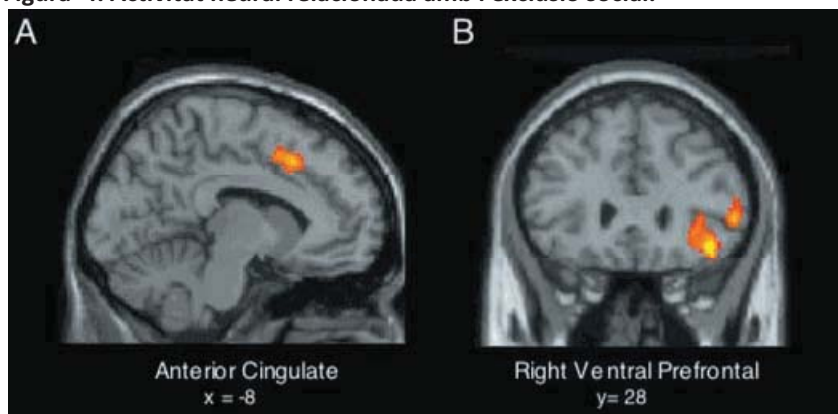
Fins ara hem vist els efectes cognitius, emocionals i conductuals de l'ostracisme, però ens hem centrat poc en els efectes fisiològics d'ésser ostracitzat. Hi ha pocs estudis que hagin explorat les respostes fisiològiques i el funcionament cerebral després de l'exclusió social. En un dels estudis, els participants estaven connectats a un electrocardiògraf mentre jugaven al Cyberball (Zadro, 2005), una tasca d'inducció

d'ostracisme. Na Lisa Zadro comparà la línia de base dels participants, mentre esperaven per jugar, amb els nivells mentre jugaven, i finalment quan estaven en una condició d'inclusió. Una resposta de desafiament es caracteritza com una reacció funcional conductual a les demandes situacionals que un individu té capacitat de manegar, i que té concomitants fisiològics com un increment del rec sanguini i una expansió arterial. Una amenaça, malgrat tot, és una resposta conductual disfuncional que acostuma a anar acompanyada d'un increment del rec sanguini i de constricció arterial. En aquest estudi, l'ostracisme no provocà una resposta d'amenaça sistemàtica, però hi hagué evidència de l'increment de pressió arterial durant l'ostracisme.

L'any 2003, en un estudi força elegant, Eisenberger, Lieberman, & Williams (2003) va sotmetre als participants a una ressonància magnètica funcional (fMRI) mentre jugaven al Cyberball en diferents estadis. En el primer estadi, anomenat "exclusió implícita", als participants en l'estudi hom els hi explicava que aviat estarien jugant a un joc de representació mental amb dos altres participants (que també estaven a dins d'un escàner) i que ja havien començat a jugar. Hom també els hi deia que els seus ordinadors encara no estaven connectats als altres dos, així que al principi simplement mirarien com els altres dos jugadors jugaven al Cyberball. En algun moment indeterminat, els seus ordinadors es connectarien amb la resta i llavors un d'aquests jugadors els hi llançaria la pilota, en aquest moment podrien començar a jugar ells també. En l'estadi 2, els participants eren inclosos i participaven activament del llançament de la pilota. Finalment, en l'estadi 3, els altres dos jugadors, aparentment de forma intencionada, exclouïen al participant (exclusió explícita). Llavors els

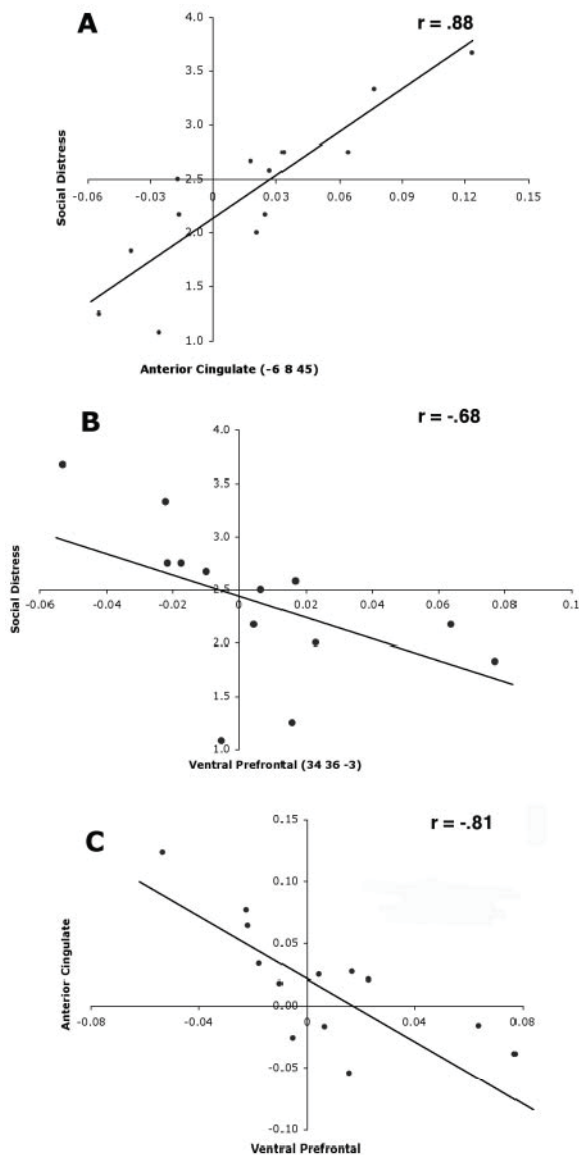
participants omplien el qüestionari post-Cyberball, que mesura el grau de malestar psicològic durant l'estadi 3. Els resultats d'aquest estudi mostraren que, independentment de si l'ostracisme era intencional o no intencional, estava associat amb una activació de l'escorça del cíngol anterior dorsal (en anglès dACC), com es pot veure a la figura 4, una regió que també s'activa en l'exposició a dolor físic. En suport de la interpretació que els autors donen als resultats, també varen correlacionar l'activació del dACC amb el grau de malestar autoinformat, i el resultat va ser que estaven altament i positivament correlacionats. En la figura 5 podem veure aquests resultats representats gràficament. L'escorça prefrontal ventral dreta també va mostrar una activació incrementada, però només durant la fase d'ostracisme intencional. La funció d'aquesta regió cerebral és la de moderar la resposta al dolor, i consistent amb aquesta interpretació, la seva activació està negativament associada amb el malestar autoinformat.

Figura 4. Activitat neural relacionada amb l'exclusió social.



Notes: (A) Activitat incrementada a l'escorça anterior del cíngol (ACC) durant l'exclusió en relació a la inclusió. (B) Activitat incrementada a l'escorça prefrontal ventral dreta (RVPFC) durant l'exclusió en relació a la inclusió. **Font:** Eisenberger et al. (2003)

Figura 5. Relacions entre malestar psicològic i activitat neural



Nota: Diagrames de dispersió que mostren la relació durant l'exclusió, relativa a la inclusió, entre (A) l'activitat al ACC i el malestar autoinformat, (B) entre el RVPFC i el malestar autoinformat, i (C) l'activitat del ACC i el RVPFC. Cada punt representa les dades d'un participant. **Font:** Eisenberger et al. (2003).

En un estudi posterior (Eisenberger, Gable, & Lieberman, 2007), aquesta mateixa autora i el seu equip van explorar la relació entre l'activació de les zones cerebrals anteriorment esmentades i les experiències de la vida real. Van fer servir una aproximació prou innovadora, com és la utilització de dispositius portàtils tipus PDA per tal de fer un registre diari d'experiències en una sèrie de subjectes. Aquests subjectes, prèviament havien passat per un protocol similar a l'explicat anteriorment,

on van jugar al Cyberball i es van sotmetre a un escàner cerebral. Com a conclusió, aquells participants en els quals es va activar més la zona ACC mentre eren exclosos, també informaven d'un major malestar en les interaccions socials a la vida diària. D'aquesta manera, Eisenberger i els seus col·legues, estengueren la relació entre ostracisme i funcionament cerebral a situacions amb una gran validesa ecològica.

6.2.4 Interaccions entre factors genètics i factors ambientals

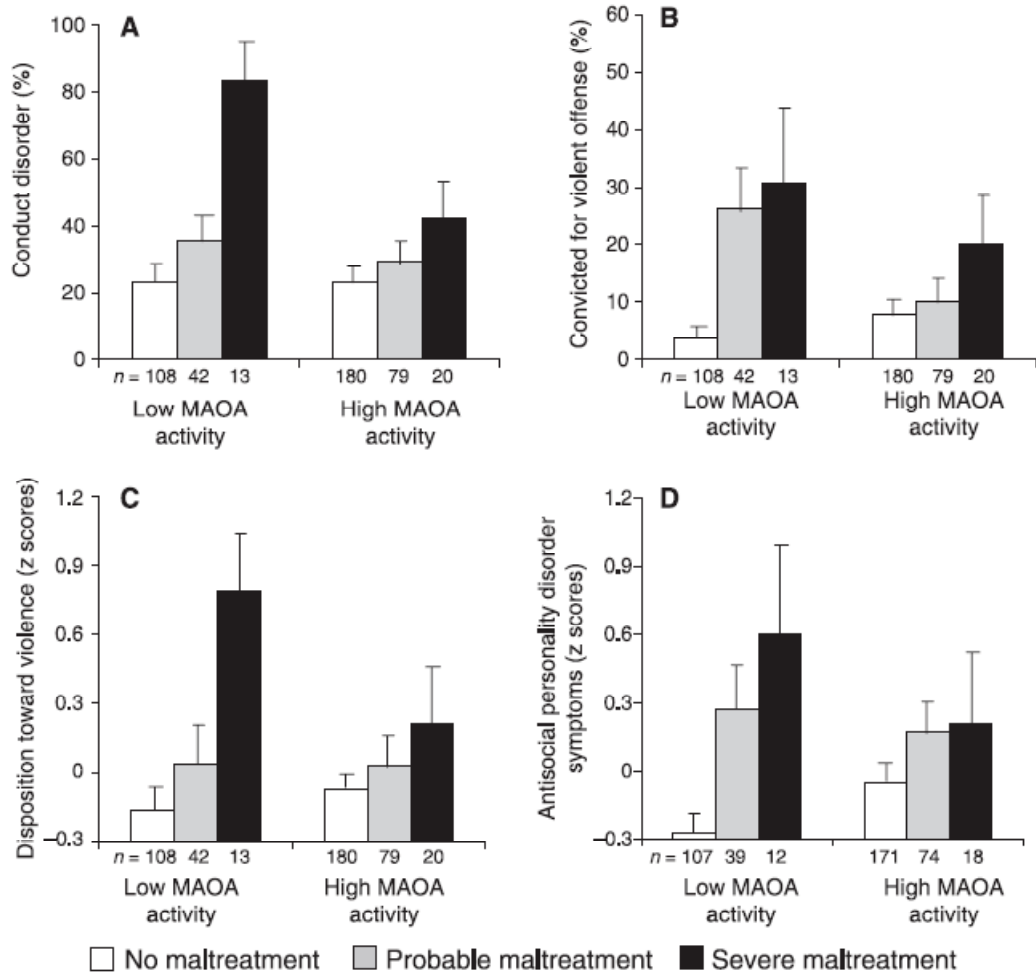
6.2.4.1 La troballa original: l'estudi de Caspi et al. (2002)

Davant de la qüestió de com era possible que el maltractament no afectés a tothom per igual, malgrat els potentíssims efectes que pot tenir l'adversitat ambiental en el comportament antisocial, o més concretament, en l'agressió, Avshalom Caspi i els seus col·legues (Caspi et al., 2002) van publicar un elegant treball en el qual abordaven aquesta qüestió. Com hem vist més amunt, un dels gens que havien estat més fermament implicats en el comportament antisocial és del gen de la MAOA.

Fent servir les dades de l'estudi Dunedin, un estudi longitudinal de cohort, varen analitzar la relació entre el fet d'haver patit maltractament i ésser portador d'una variant o una altra en un polimorfisme de la MAOA en diferents variables relacionades amb el comportament antisocial. Concretament la prevalença del trastorn de conducta, l'arrest per delictes violents, l'agressivitat, els símptomes de trastorn antisocial de la personalitat, i un índex compost.

Aquest treball presentà una sèrie d'avantatges per a l'estudi de les interaccions entre factors genètics i ambientals que el feren absolutament novedós. En primer lloc, a diferència dels dissenys *ex-post-facto*, aquest estudi fou fet amb una mostra de població general, amb la qual cosa s'eviten biaixos deguts a certes associacions entre les variables criteri i d'altres. En segon lloc, aquesta mostra té molt ben caracteritzades les històries d'adversitat ambiental. Així, entre els 3 i els 11 anys, un 8% de la mostra va patir maltractament "sever", un 28% va patir maltractament "probable" i un 64% no va patir cap mena de maltractament. Tercer, aquest estudi va establir les variables criteri de forma molt rigurosa. Cal tenir en compte que el comportament antisocial és un fenotip complicat, i que cada mètode o font de dades utilitzat per mesurar-lo es caracteritza per una sèrie d'avantatges i limitacions. En aquesta línia, i com hem comentat una mica més amunt, els autors van diagnosticar el trastorn de conducta fent servir els criteris del DSM-IV, el número d'arrestos per crims violents van ser identificats a través de les bases de dades de Nova Zelanda i Austràlia, l'agressivitat va ser mesurada en el marc d'una avaluació psicològica quan tenien 26 anys, i els símptomes de trastorn antisocial de la personalitat es van establir mitjançant persones que coneguessin bé el subjecte quan aquest tenia 26 anys. Finalment, entre totes les mesures, Caspi i els seus col·legues van elaborar un índex compost de comportament antisocial.

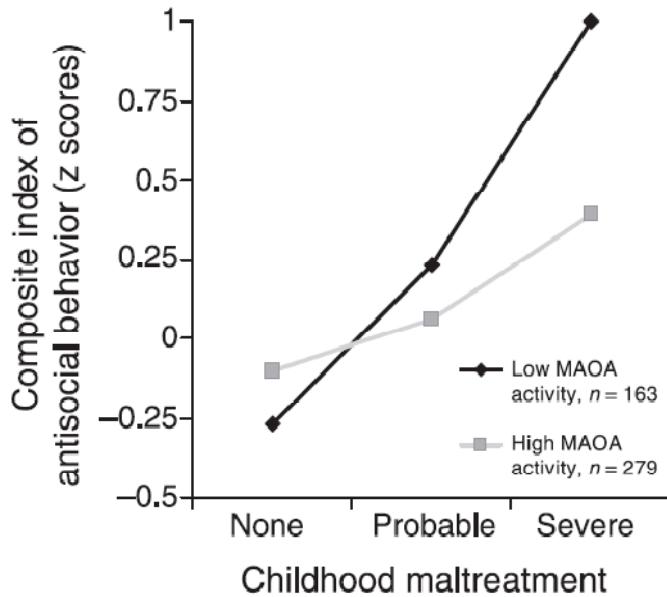
Figura 6. Associació entre el maltractament infantil i la subseqüent forma de comportament antisocial en funció de l'activitat MAOA.



Nota: (A) Percentatge d’homes que complien els criteris pel trastorn de conducta durant l’adolescència. (B) Percentatge d’arrestos en funció del grau de maltractament rebut i l’activitat MAOA. (C) Agressivitat mesurada amb l’MPQ en funció del maltractament i l’activitat MAOA i (D) puntuacions mitjanes en una escala de símptomes del trastorn antisocial de la personalitat. **Font:** Caspi et al. (2002).

En la figura 6 podem veure els principals resultats de l’estudi de Caspi et al. Pel que fa al trastorn de conducta, la interacció era molt significativa en el grup “MAOA curta” o “de baixa activitat”. Els mateixos resultats, en general, van ésser obtinguts en relació al nombre d’arrestos, l’agressivitat, i el nombre de símptomes del trastorn antisocial de la personalitat. A la figura 7 podem veure els efectes de les variables “maltractament infantil” i “activitat MAOA” en l’índex compost de comportament antisocial.

Figura 7. Mitjanes de l'índex compost de comportament antisocial en funció de l'activitat MAOA i de la història de maltractament infantil.



Font: Caspi et al. (2002).

En relació a l'índex compost de comportament antisocial, hom ha de remarcar que l'efecte de l'activitat MAOA sobre el comportament antisocial no va arribar a nivells significatius, mentre que l'efecte principal del maltractament infantil sí que els assolí. La prova de l'interacció entre l'activitat MAOA i el maltractament infantil va revelar una interacció GxE significativa, especialment en aquells que posseïen la versió curta de la MAOA, l'al·lel de tres repeticions, que dóna lloc a una baixa activitat MAOA.

Aquest estudi va proporcionar evidència inicial que un polimorfisme funcional en el gen de la MAOA modera l'impacte del maltractament infantil primerenc en el desenvolupament del comportament antisocial, almenys en mascles.

6.2.4.2 Els estudis posteriors

Després de l'estudi de Caspi et al., els primers que varen replicar les seves troballes va ser l'equip de la Universitat de la Commonwealth a Virginia, liderat per na Debra Foley (D. L. Foley et al., 2004). En aquest treball, tot i que no es feien servir exactament les variables que va fer servir en Caspi, s'hipotetitzava que els efectes de la interacció serien tan robustos que serien relativament independents de la mesura i de la situació on es mesurés. Així, emprant una mostra de 514 homes, varen detectar una interacció entre l'adversitat ambiental (mesurada com a negligència parental, exposició a violència interparental i disciplina parental inconsistent) i el gen de la MAOA en la prevalença del trastorn de conducta, que van fer servir com a indicador del comportament antisocial. Aquest estudi, però, presentà una sèrie de mancances metodològiques, fins i tot amb gràfiques tendencioses, pel qual va ser criticat posteriorment (Jooper, Sengupta, & Schmitz, 2007), amb una contrarèplica bastant pobre per part dels autors (D. Foley & Riley, 2007). Malgrat tot, aquest va ser el primer treball que va intentar, i ho va aconseguir, replicar les troballes d'en Caspi i els seus col·legues.

Un treball que també va donar suport, tot i que parcial, als resultats de Caspi et al. va ser el de Huang et al. (Huang et al., 2004). L'objectiu del treball no era posar a prova directament la interacció entre MAOA i adversitat ambiental, sinó de veure si hi havia una associació entre el genotip de la MAOA, la impulsivitat i les experiències d'abús

primerenques. Les dades d'aquests autors informaren que la impulsivitat era menor en el subgrup d'homes que havien reportat abús abans dels 15 anys i que tenien la versió funcional de la MAOA, que en els del mateix subgrup, però que tenien la versió poc funcional de la MAOA. Així, confirmaven l'efecte de la interacció, no en el comportament antisocial, sinó en una variable que hi està estretament relacionada, com és la impulsivitat.

Haberstick et al. (Haberstick et al., 2005) també exploraren la presència de maltractament infantil i adolescent en una mostra de 774 homes d'una mostra general en relació al gen de la MAOA. Com varen fer Caspi et al., dissenyaren un índex compost de comportament antisocial amb diferents mesures, fent servir els problemes de conducta com a *proxy* del comportament antisocial real. De la mateixa forma que Caspi i els seus col·legues, Haberstick et al. varen trobar uns importants efectes de la victimització (i de l'adversitat infantil, en conseqüència) en l'índex de comportament antisocial, i tampoc varen trobar efectes directes del gen de la MAOA en aquest. Per contra, varen haver de rebutjar la hipòtesi de la interacció entre ambdós factors i llur efecte sobre el comportament antisocial. Val a dir que en una simulació estadística de la potència necessària per poder trobar un tamany de l'efecte de la interacció com el trobat per Caspi et al., en van trobar una entre 1000 simulacions, per tant, la potència que tenien era molt petita.

El mateix grup de Haberstick, però en aquest cas en un article firmat en primer lloc per Susan E. Young (Young et al., 2006), va explorar aquesta mateixa interacció en una mostra clínica, especialment en relació al risc de presentar Trastorn de Conducta. De

forma consistent amb troballes prèvies, trobaren efectes significatius del maltractament i no significatius del genotip, però no aconseguiren replicar la interacció que varen trobar Caspi et al. Els autors hipotetitzen que aquesta discrepància pot ésser deguda a diferències en l'edat de la mostra o en el biaix clínic de la mostra. Arriben a la conclusió que, a més a més del risc ambiental que pot conferir, el maltractament podria ser l'expressió conductual dels gens compartits entre pares i fills. Precisament aquest grup s'ha mostrat molt actiu en intentar replicar la interacció, i l'any 2006 publicaren un altre article a *Biological Psychiatry* on tampoc la repliquen (Huizinga et al., 2006), fent servir una mostra independent i dades diferents. De tota manera, sí que trobaren consistentment l'associació entre maltractament i el subseqüent comportament antisocial.

En un altre estudi dissenyat específicament per a replicar la troballa de la interacció entre el polimorfisme de la regió promotora de la MAOA i factors psicosocials per tal de predir activitat delictiva adolescent en nois (Nilsson et al., 2006), els autors varen estudiar 4260 adolescents. A nivell de resultats, varen trobar que en cap dels casos, el polimorfisme de la MAOA servia per predir la criminalitat en els nois, mentre que el tipus de residència (l'entorn) i si havien patit maltractament o abús sí que ho predia en tots els models que analitzaren (índex de criminalitat total, índex de robatoris, índex de vandalisme, índex de violència). En la mateixa línia que Caspi et al. (2002), varen trobar que la interacció significativa entre haver patit maltractament i el polimorfisme de la MAOA també predia la criminalitat, i en menor grau, la interacció entre la MAOA i el tipus de residència. El model complet explicava un gens menystenible 41% de la variància de la criminalitat total.

Cathy Spatz Widom també ha abordat aquesta temàtica i, fent servir els mateixos individus que va utilitzar quan va postular el "cicle de la violència" (Widom, 1989), els hi va extraure mostres d'ADN per tal d'intentar replicar la troballa original d'en Caspi (Widom & Brzustowicz, 2006). En una submostra caucàsica va trobar que sí que es replicava la interacció entre maltractament i MAOA, així com la manca d'efecte directe del gen de la MAOA en el comportament antisocial, i el poderós efecte del maltractament en aquest últim. En canvi, en una altra submostra no-caucàsica del mateix estudi, no va trobar indicis d'interacció. Recordem que la peculiaritat de la mostra d'aquesta autora és que són casos que durant els anys setanta varen ser atesos pels serveis socials, i sobre els familiars dels quals varen recaure sentències judicials per maltractament. No és doncs, una dada autoinformada o una inferència a partir de diferents variables, com en l'estudi d'en Caspi.

A la vista de les discrepàncies en els resultats de les posteriors rèpliques, el mateix grup d'en Caspi va decidir-se a buscar noves evidències i va fer una rèplica, a més a més d'una meta-anàlisi preliminar complementària (Kim-Cohen et al., 2006). En aquest cas, la mostra utilitzada va ser de nens, concretament de l'estudi E-Risk una mostra que, de la mateixa manera que la mostra Dunedin, té la seva història vital molt ben caracteritzada (Moffitt, 2002). Els autors reporten una interacció significativa entre estar exposat a no a abús físic durant la infantesa i el gen de la MAOA i com afecten a un índex compost de problemes de salut mental infantils. Pel que fa a la meta-anàlisi, el tamany mitjà de l'efecte que troben els autors és de 0.2, en termes de diferències

entre les correlacions entre maltractament i comportament antisocial en funció del grup MAOA.

Els resultats d'en Caspi també han estat replicats per investigadors de la Universitat d'Uppsala, concretament en una mostra d'adolescents. Així, van estendre una mica més els resultats i van estudiar la interacció en noies (Sjöberg et al., 2007). Les anàlisis que feren són les mateixes que en estudis anteriors (Nilsson et al., 2006), però no aconseguiren replicar la mateixa interacció que van trobar en nois adolescents. Curiosament, trobaren un efecte significatiu de la MAOA en el risc de criminalitat, i és l'al·lellarg el que confereix aquest risc, completament al revés del que s'havia detectat fins llavors. Els autors acabaren l'article hipotetitzant una possible correlació genotip-ambient, que fa que els portadors de l'al·lel de tres repeticions (MAOA poc funcional) estiguin més exposats a situacions adverses durant la infantesa.

Precisament en un altre estudi del mateix any, Vanyukov i els seus col·legues (Vanyukov et al., 2007) informaren d'una interacció entre el polimorfisme de la regió promotora del gen de la MAOA, l'estil de cria dels pares i el trastorn de conducta i hiperactivitat amb dèficit d'atenció. Troben que precisament el polimorfisme modera la relació entre estil de cria i trastorns. Malgrat tot, i sorprenentment, com en l'estudi anterior, les relacions de risc entre l'estil de cria i el trastorn es veuen sobretot en els genotips "alta activitat". És a dir, en aquells individus en els que en la majoria d'estudis no tenen un risc elevat de presentar comportament antisocial o trastorn de conducta. Ben al contrari, segons Caspi et al. (2002), l'al·lel de 4 repeticions conferia un efecte protector envers l'adversitat ambiental.

Dante Cicchetti (Cicchetti, Rogosch, & Sturge-Apple, 2007) va estendre una mica els resultats i les hipòtesis d'Avshalom Caspi i els seus col·legues (Caspi et al., 2002) per anar més enllà del comportament antisocial i veure si aquesta interacció també podia afectar la simptomatologia depressiva. Concretament va hipotetitzar que els nois que portessin l'al·lel de baixa activitat i estiguessin exposats a maltractament presentarien més simptomatologia depressiva que no pas els portadors de l'al·lel llarg i que també estiguessin exposats a maltractament. Les seves dades deien que no hi havia efectes principals del maltractament o del polimorfisme de la MAOA en una mesura contínua de simptomatologia depressiva, però sí que hi havia un efecte d'interacció significatiu entre ambdós.

El grup alemany de Klaus-Peter Lesch, conegut pels seus estudis sobre els sistemes serotoninèrgics i llur relació amb el comportament, també ha estudiat la interacció entre gens serotoninèrgics (MAOA i 5-HTT) i adversitat ambiental, i la predisposició al comportament antisocial (Reif et al., 2007). Així doncs, varen estudiar una mostra de 184 homes caucàsics enviats a una clínica mèdico-forense per tal que n'avaluessin el risc o la responsabilitat legal durant el procés de peritatge judicial. Contràriament a la majoria d'estudis, varen trobar un efecte significatiu del polimorfisme de la regió promotora de la MAOA en el comportament violent, així com un altre efecte independent de l'adversitat ambiental infantil en el comportament violent, però no arriben a detectar un efecte significatiu de la interacció entre ambdós factors en el comportament violent. Els autors proposen una sèrie de diferències metodològiques per tal d'explicar aquesta discrepància entre els estudis anteriors i aquest, entre elles,

l'ús d'una mostra clínica o la utilització de variables categòriques en comptes de contínues.

Un grup italià, en comptes d'estudiar la possible influència de la interacció entre factors genètics i ambientals en el desenvolupament d'algun trastorn de conducta, o comportaments antisocials, van estudiar com afectava a l'agressivitat, concretament l'agressivitat física mesurada amb l'AQ (Frazzetto et al., 2007). Primer van explorar la interacció entre l'exposició a traumes primerencs o no en una mostra de pacients psiquiàtrics, on van detectar-la. Després, per tal de replicar les seves troballes i generalitzar-les a població general, varen explorar-la en voluntaris sans, i també la van detectar. En qualsevol cas, val a dir que només es detecta en homes, no en dones. Com en molts casos anteriors, varen trobar efectes significatius del trauma ambiental i la interacció, però no del promotor del gen de la MAOA. Els autors indiquen que amb aquest treball donen suport a la hipòtesi que, quan es combina amb l'exposició a esdeveniments vitals traumàtics, la baixa activitat de la MAOA és un factor de risc important per a mostrar comportament agressiu en l'adulthood. D'altra banda, també suggereixen que la utilització de mesures dimensionals en comptes de diagnòstics centrant-se en aspectes conductuals de l'agressió pot incrementar la probabilitat de detectar interaccions genotip-ambient significatives en estudis relacionats amb la MAOA i l'agressió.

En qualsevol dels casos, veiem com la recerca no s'ha limitat només als homes, sinó que els últims articles estan començant a treballar amb homes i dones. En aquest sentit, val la pena destacar un article aparegut el 2008 que se centra específicament en

dones adultes (Ducci et al., 2008), i té un interès especial perquè es tracta d'una mostra no-caucàsica. Francesca Ducci i els seus col·laboradors van estudiar si l'abús sexual infantil (una forma severa de maltractament infantil) podia predir el trastorn antisocial de la personalitat i l'alcoholisme en dones adultes, i també veure si aquest efecte es podia veure moderat pel polimorfisme LPR de la regió promotora del gen de la MAOA. La primera dada que val la pena destacar d'aquest estudi és que varen trobar que l'al·lel de tres repeticions era significativament més freqüent en la mostra d'alcohòliques i antisocials que no pas en la mostra de controls. En aquest cas, es podria donar un cas de correlació genotip-ambient. Una vegada controlats aquests possibles efectes confusors, els autors reporten que entre les dones abusades sexualment, l'al·lel de tres repeticions és més comú en els subjectes alcohòlics que en els controls. Finalment, varen realitzar una regressió lineal per tal de veure si l'abús sexual infantil, juntament amb el gen de la MAOA podia predir l'alcoholisme antisocial en edat adulta (modelat com una variable contínua). Els resultats indicaren un efecte principal de l'abús sexual infantil en el comportament antisocial, mentre que no hi havia un efecte principal del gen de la MAOA en aquest últim, en línia amb els resultats d'en Caspi. Cal destacar per primera vegada la descoberta de la interacció entre adversitat ambiental infantil i gen de la MAOA en una mostra composta exclusivament per dones i no-caucàsica.

La rèplica més recent és la de Zoë Prichard i els seus col·legues (Prichard, Mackinnon, Jorm, & Easteal, 2008). Els principals motius que argumenten els autors per a plantejar aquest estudi és el poc nombre d'estudis publicats fins a la data i l'exclusió d'estudis negatius en la meta-anàlisi de Kim-Cohen (Kim-Cohen et al., 2006), degut a diferències

en el tipus de mostra utilitzada en cada estudi. Així doncs, els autors remarquen la necessitat de contribuir a la literatura en una mostra gran i representativa de la població general. Fent servir un índex compost de comportament antisocial (ja que no en tenien mesures directes), els autors troben una interacció significativa entre l'adversitat ambiental i el polimorfisme LPR del gen de la MAOA. Curiosament, la direcció d'aquesta interacció va en direcció contrària a la que originalment es va publicar. Així doncs, aquest estudi falla a l'hora de replicar les dades originals.

En macacos també s'ha aconseguit replicar la interacció entre la variació en el gen de la MAOA i les experiències durant la cria i llur influència en el comportament agressiu (Newman et al., 2005). Concretament, van estudiar com interactuava el gen de la MAOA de la mona Rhesus amb el fet d'haver estat criat per la mare o bé haver estat separat de la mare i haver-se criat amb d'altres mones. Aquest estudi confirmà que les variacions al·lèliques en l'activitat de la MAOA són sensibles a les experiències socials durant el desenvolupament, i que, al cap i a la fi, el resultat concret en una situació pot dependre fortament del context social.

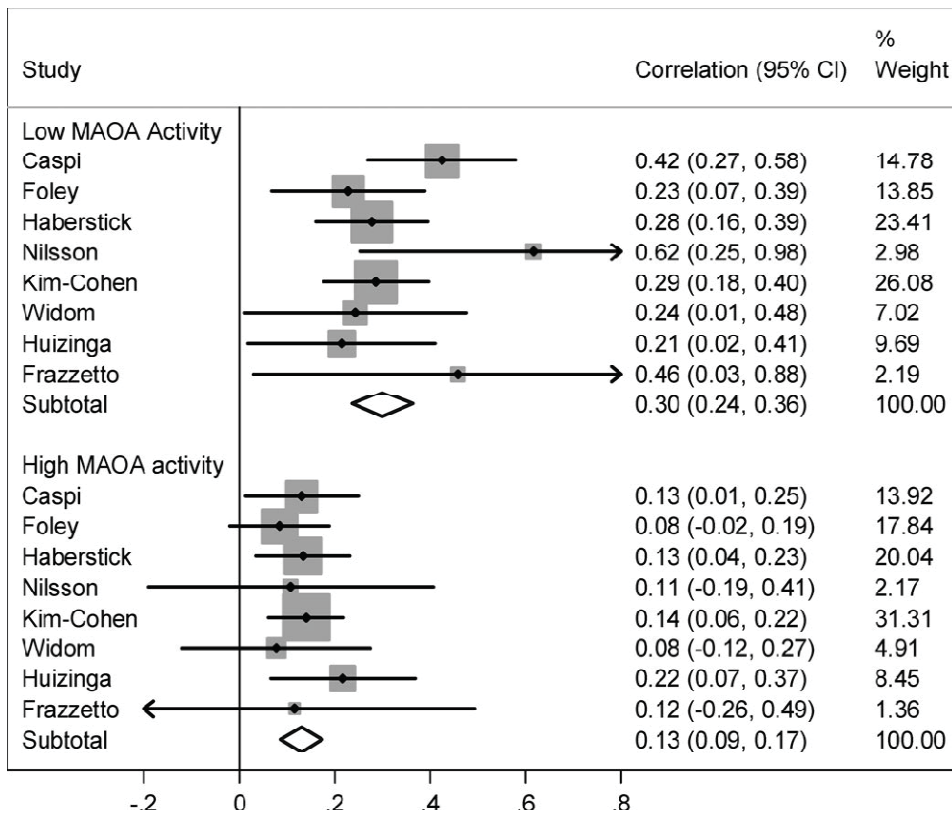
A banda d'estudis amb primats no humans, també s'han fet estudis sobre la interacció entre factors genètics i ambientals des de la perspectiva de la genètica quantitativa clàssica (Button, Scourfield, Martin, Purcell, & McGuffin, 2005). Així, Catherine Tuvblad i els seus col·laboradors (Tuvblad, Grann, & Lichtenstein, 2006), fent servir una mostra de 2133 bessons, van ajustar diferents models amb efectes ambientals i genètics diversos en funció de l'estatus socioeconòmic. Les principals conclusions són que el pes relatiu dels diferents tipus de variàncies canvia en funció de l'estatus socioeconòmic.

És a dir, en quan l'entorn socioeconòmic és alt, la variància genètica additiva és bastant més important que quan l'estatus socioeconòmic és baix. En aquest cas, les influències ambientals específiques són molt més importants que cap altra. Aquesta troballa podria tenir conseqüències aplicades molt importants, segons els autors, ja que implicaria estratègies de intervenció i prevenció diferents en funció de les característiques de l'entorn. Per exemple, en entorns socioeconòmics elevats, serien molt més eficaces les estratègies individuals basades en les característiques de l'afectat, mentre que en entorns socioeconòmics baixos, les intervencions comunitàries tindrien un efecte molt més potent.

Finalment, exposarem les dades de la meta-anàlisi més recent que s'ha publicat sobre el tema que ens ocupa (Taylor & Kim-Cohen, 2007). Una de les autores del treball ja havia publicat una meta-anàlisi preliminar que comentàvem una mica més amunt (Kim-Cohen et al., 2006). En aquesta ocasió, atès que s'havien publicat noves rèpliques de les dades de Caspi et al. (2002), tant en sentit positiu com en el negatiu, els autors varen considerar adient fer una re-anàlisi actualitzada dels estudis disponibles en la literatura. Per tal de poder ésser inclosos en aquesta meta-anàlisi, els estudis havien d'acomplir quatre condicions bàsiques: 1) Havien d'estar publicats en una revista *peer-reviewed*; 2) l'estudi havia d'incloure informació genotípica del poliformisme VNTR de la regió promotora del gen de la MAOA; 3) l'estudi havia d'incloure una mesura d'adversitat severa durant la infantesa que estigués associada significativament, i en forma d'efecte principal amb la variable depenent, en aquest cas, el comportament antisocial; i 4) la mostra havia d'incloure mascles recollits d'una mostra de població no clínica. De tots els estudis que hem comentat més amunt, només uns quants reunien

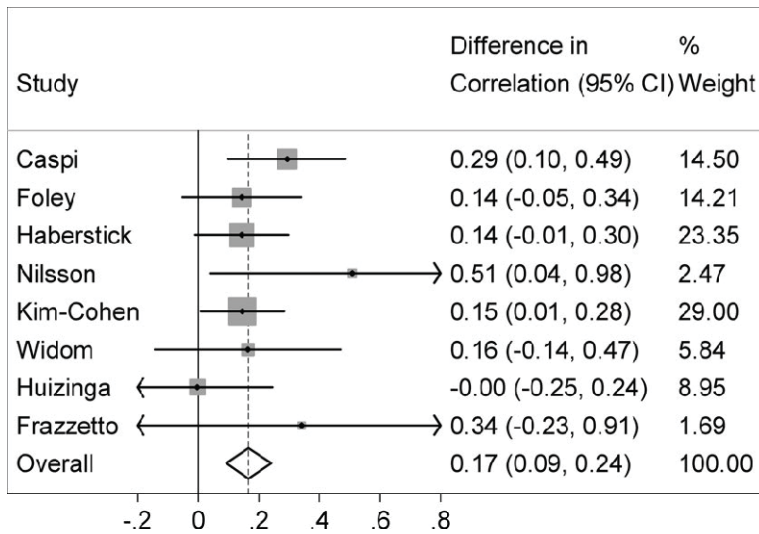
totes les condicions (Caspi et al., 2002; D. L. Foley et al., 2004; Frazzetto et al., 2007; Haberstick et al., 2005; Huizinga et al., 2006; Kim-Cohen et al., 2006; Nilsson et al., 2006; Cathy Spatz Widom & Brzustowicz, 2006). A grans trets, varen trobar diferències en les correlacions entre maltractament infantil i comportament antisocial entre els dos grups d'al·lels d'entre .15 i .18, éssent la mitjana de 0.17. En les figures 8 i 9 podem veure'n els resultats resumits en forma de diagrames de Forest. Els autors, conclouen que l'efecte de la interacció entre MAOA i maltractament infantil en els problemes de conducta i l'agressió sembla robust. Tot i així, adverteixen que la confirmació, encara preliminar, mitjançant meta-anàlisi de la interacció entre genotip i ambient, hauria d'encoratjar a investigar-la encara més i a intentar replicar-la (Taylor & Kim-Cohen, 2007).

Figura 8. Diagrama de Forest de la meta-anàlisi de les correlacions entre comportament antisocial i maltractament infantil per a cadascun dels grups MAOA.



Notes: Els pesos provenen de les anàlisis d'efectes aleatoris. **Font:** (Taylor & Kim-Cohen, 2007).

Figura 9. Diagrama de Forest de les diferències en les correlacions entre el comportament antisocial i el maltractament infantil a través dels grups MAOA.



Nota: Els pesos són de l'anàlisi d'efectes aleatoris. **Font:** (Taylor & Kim-Cohen, 2007).

6.2.4.3 Descripció de l'estudi.

En aquest treball, a grans trets el que farem serà intentar replicar experimentalment les troballes de Caspi et al. (Caspi et al., 2002). Per tal de fer-ho, intentarem reproduir a dins del laboratori una sèrie de circumstàncies anàlogues a les que es donen en la naturalesa pel que fa a la interacció genotip-ambient. Així, en relació a les variables independents, intentarem induir l'adversitat ambiental que podrien haver patit els subjectes mitjançant un paradigma d'exclusió social, provinent de la psicologia social experimental. Obviament no podem canviar el genotip d'un subjecte per tal d'assignar-lo a un grup o a un altre, però el tindrem en compte a l'hora d'analitzar les dades.

Pel que fa a la variable dependent, com a anàleg de comportament antisocial, utilitzarem un paradigma àmpliament utilitzat en recerca sobre agressió, es tracta del Point Subtraction Aggression Paradigm (PSAP), o Paradigma d'Agressió per Sostracció de Punts. Breument, és un paradigma que permet al subjecte respondre de diferents

formes per tal d'aconseguir una recompensa, en aquest cas, diners. Una de les opcions de resposta és pot considerar agressiva, i per tant, es podria considerar anàloga a l'agressió que es donaria en contextos naturals (Tedeschi & Quigley, 2000).

A banda, recollirem una sèrie de variables (d'escandall o *screening* experimental, de personalitat, etc) per tal de valorar la bondat de la mostra. El procediment que seguirem, de forma abreujada, serà el següent: en primer lloc, citarem els subjectes al laboratori per tal que signin el consentiment informat, aplicar-los proves de personalitat i recollir-ne les mostres d'ADN. Al cap d'un dies, tornaran al laboratori i seran assignats aleatòriament a la condició d'inclusió o exclusió que els hi toqui. Llavors participaran en la tasca d'inducció de l'exclusió social (veure material i mètode per més detalls) i en acabat participaran en la tasca d'agressió, o PSAP. Un cop acabi tot, els hi farem un petit *debriefing* i els hi donarem la recompensa.

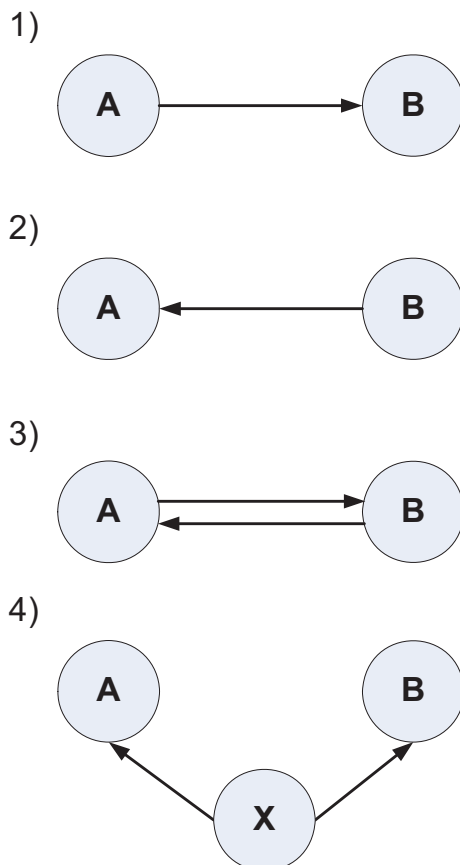
6.2.4.4 Comparació entre els estudis anteriors i aquest

Quan hom es planteja un treball nou, habitualment es qüestiona quina és l'aportació que inclou. En aquest apartat tractarem de resoldre aquesta qüestió.

Tots els estudis que hem presentat sobre interaccions genotip-ambient, inclòs el de Caspi et al. (2002), presenten una sèrie de limitacions, la més important de les quals és que pràcticament cap pot assegurar la causalitat de les variables independents estudiades, ja que aquests es fonamenten en anàlisis correlacionals de les variables implicades. Això és degut a òbvies limitacions pràctiques i ètiques inherents al disseny

dels estudis. Llavors, els estudis existents fins la data d'avui que han emprat dissenys correlacionals només permeten fer inferències associatives, no inferències causals. Quin és el tipus d'associacions que podem establir? Imaginem que tenim dues variables, A i B. Si fem servir un disseny correlacional (o d'associació) per tal d'estudiar-ne la relació entre les dues, podem arribar a quatre conclusions diferents: 1) que A sigui la causa de B; 2) que B sigui la causa de A; 3) que A i B siguin causes recíproques l'una de l'altra, o 4) que hi hagi una tercera variable que causi a A i a B alhora. A la figura 10 ho podem veure en forma d'esquema.

Figura 10. Esquema de les possibles relacions causals entre dues variables en un estudi d'associació o correlacional.



Per contra, els dissenys experimentals són un mitjà excel·lent de control de variables estranyes i confusores, i tenen així, el potencial per obtenir resultats amb un alt grau

de validesa interna. Aquest tipus de disseny, però, és poc utilitzat en l'àmbit de les ciències socials en general i és la necessària continuïtat a les recerques correlacionals.

De fet, els mateixos Caspi i Moffitt advoquen per fer recerca en neurociència experimental fent servir anàlegs de laboratori (Caspi & Moffitt, 2006). Ho argumenten, però, com una limitació. Afirmen que els experiments que assignin subjectes aleatoriament als patògens ambientals inevitablement estaran limitats per emprar substituïts anàlegs als patògens ambientals reals que causin la patologia mental en qüestió que s'estigui estudiant. L'exposició als patògens ambientals reals no és possible en una administració experimental per tres raons:

1. Raons ètiques impedeixen exposar els humans a un risc ambiental seriós.
2. Els models animals no són equiparables del tot als models humans.
3. Normalment, l'exposició al patògen ambiental en la vida real és acumulativa durant mesos o anys. Molt més que una exposició durant un experiment de laboratori.

Malgrat les limitacions, aquestes es veuen compensades pel fet que la recerca experimental permet elaborar una cadena d'inferències causals, lligant les troballes experimentals fetes amb un anàleg del patògen amb el patògen que es dona en la naturalesa.

Però, què entenem per "recerca anàloga"? Segons de Flores (1982), aquesta aproximació permet verificar les hipòtesis que formulem, ensems que és usat per

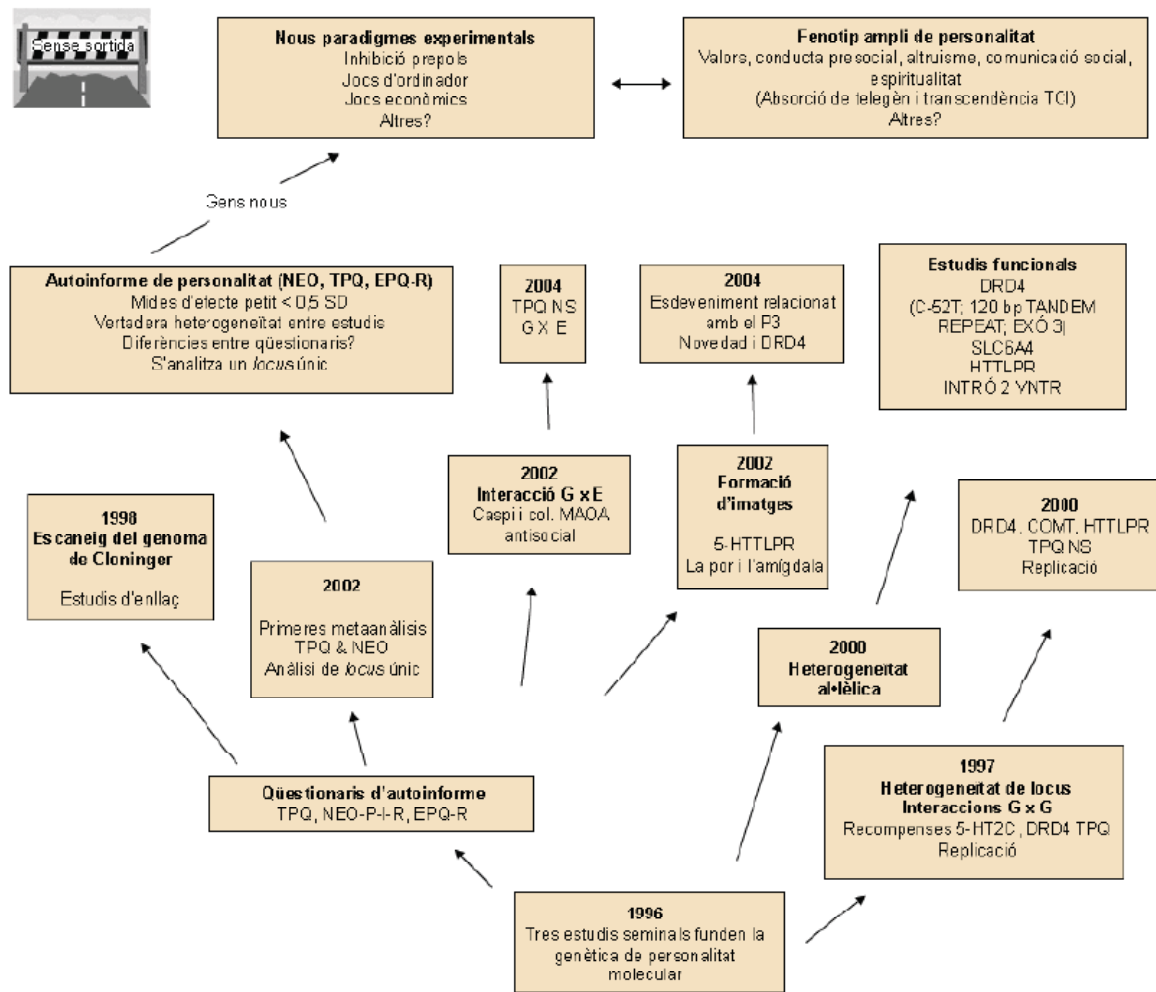
predir comportaments especials dins situacions diferents. Un model és el resultat de certes variables independents experimentals, sobre el comportament usual de l'humà. És, doncs, un *anàleg d'allò* que més difícilment hom pot estudiar en l'home sa o en el malalt, però de cap de les maneres no és *allò*. És a dir, no hi ha isomorfisme entre el model i la conducta "imitada", cosa que no vol pas dir que el model no serveixi per res. El model de "la recerca anàloga" té una sèrie d'avantatges que sovint hom ignora, així tenim que aquest model:

1. Contesta a preguntes específiques formulades científicament.
2. Elimina idees errònies.
3. Descobreix nova informació.
4. Orienta cap a la construcció de noves concepcions.
5. Permet una gran flexibilitat i control en els experiments dissenyats.

El model de "recerca anàloga" ha estat usat per alguns experimentadors, des que fou introduït per Lang i Lazovik (1963), per estudiar la por i també l'agressió en els humans. La població que hom usa en aquest tipus de recerca és eminentment normal (estudiants, població normal), i la seva repercussió és clínica, en ocasions estrictament terapèutica. Un dels problemes relacionats amb aquest tipus de recerca és el de la generalització dels resultats assolits en la mateixa, ja que hi ha una sèrie de variables que poden canviar. No és el mateix els resultats assolits sobre una capa determinada de població normal, que els aconseguits en una mostra de pacients psiquiàtrics. Així, les implicacions pràctiques de la recerca anàloga, poden, sense cap mena de dubte, restar influenciades per diferents variables, socials, econòmiques o actitudinals.

Borkovec i Rachman (1979) conclouen en el seu article sobre “la utilitat de la recerca anàloga”, que “la natura i intensitat del problema plantejat, i no l’estatus clínic dels subjectes, són les variables crítiques de la recerca anàloga”. El fet de menyspreuar els resultats conquerits a través de la recerca anàloga, simplement perquè són “anàlegs”, és una mesura injustificada. La descripció d’un experiment com “anàleg” és una descripció i no una crítica. De fet, la utilització d’anàlegs en la recerca en psicologia de la personalitat ha estat proposada recentment, mitjançant la utilització de tasques experimentals per tal d’esbrinar quins són els mecanismes concrets que relacionen genètica i personalitat, per exemple. A la figura 11 en podem veure l’evolució del tipus de recerca en genètica i personalitat (Gallardo-Pujol, Bartrés-Faz, Lladó Plarrumaní, & Solé Padulles, 2008).

Figura 11. Evolució dels paradigmes de recerca en genètica i personalitat.



Per tal de triar quins són els anàlegs que es fan servir en aquest tipus de recerca, hom ha de seguir una sèrie de passos per tal de prendre les decisions convenientes. Moffitt, Caspi i Rutter (2005) proporcionen una sèrie de suggerències per tal de fer recerca general en interaccions genotip-ambient. Aquestes poden ser adaptades a la recerca experimental en interaccions genotip-ambient (Gallardo-Pujol, Andrés-Pueyo, García-Forero, & Maydeu-Olivares, 2008).

1. Hi ha d'haver evidència d'interacció genotip-ambient provinent de la recerca en epidemiologia genètica.
2. Cal buscar anàlegs del risc ambiental i de la conducta objecte d'estudi.
3. Hom ha de trobar efectes independents d'aquests anàlegs en les variables dependents.
4. Hi ha d'haver un efecte plausible de l'anàleg ambiental en els sistemes biològics implicats en la tasca.
5. Hi ha d'haver, en la literatura, una associació del gen o gens candidats amb tasques similars de laboratori.
6. Cal controlar totes les variables que puguin induir a confusió (mitjançant bloqueig, covariables, etc).
7. Posar a prova la interacció genotip-ambient.
8. Finalment, cal incentivar la replicació independent i la meta-anàlisi de les dades.

Un cop hem introduït el tipus de recerca que farem, passarem a veure com s'ha fet la recerca fins ara. A la taula 3 podem veure un resum de les diferents aproximacions metodològiques que s'han fet fins ara. Com podem comprovar, cap ha fet un estudi experimental dels efectes de la interacció entre adversitat ambiental i el polimorfisme de la regió promotora de la MAOA en la conducta agressiva.

Taula 3. Estat de la qüestió a l'entorn dels efectes de la interacció entre l'adversitat ambiental i el polimorfisme de la genia promotora de la MAOA en la conducta agressiva.

Article	Tipus d'estudi	Mostra	Tamany	V.I.			Període estudiat			Variables dependents						Efectes de la interacció GxE en la VD?	Al·lel de risc
				Adversitat amb.	MAO-A	GxE	Infantesa	Adolescència	Adultesa	Índex compost	Arrestos	Agressivitat	Tr. Antisocial	Impulsivitat	Prob. emocionals		
Caspi et al. (2002)	L	G	442	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	3
Foley et al. (2004)	L	G	514	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	3
Huang et al. (2004)	T	M	766	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	3
Haberstick et al. (2005)	L	G	774	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	NO	--
Button et al. (2005)	B	G	656	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	--
Newman et al. (2005)	E	P	45	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	--
Young et al. (2006)	T	C	247	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	NO	--
Nilsson et al. (2006)	T	G	81	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	3
Kim-Cohen et al. (2006)	L	G	975	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	3
Widom et al. (2006)	L	M	176	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	3
Huizinga et al. (2006)	L	G	277	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	NO	--
Tuvblad et al. (2006)	B	G	2133	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	--
Sjöberg et al. (2007)	T	G	119	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	NO	4
Vanyukov et al. (2007)	L	C	148	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	4
Cicchetti et al. (2007)	T	G	339	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	3
Reif et al. (2007)	T	C	184	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	NO	3
Frazzetto et al. (2007)	T	M	235	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	3
Ducci et al. (2008)	T	M	291	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	3
Prichard et al. (2008)	L	G	1002	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ	4
Aquest estudi	E	E	≈40	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	SÍ?	3?

Nota: *Tipus d'estudi* = L: Longitudinal, B: Bessons, T: Transversal, E: Experimental. *Tipus de mostra* = G: General, C: Clínica, M: Mixta clínica-general o Casos i controls, E: Estudiants, P: Primats no-humans.

Adicionalment, en la majoria dels estudis no s'ha trobat una relació directa entre el gen de la MAOA i el comportament agressiu, encara que hi havia evidència d'aquesta relació. Nosaltres creiem que aquesta relació hauria d'ésser explorada mitjançant la utilització d'endofenotips entre els dos extrems (el genotip i el fenotip). Així, seguint a Ebstein (2006), explorarem el paper de les variables de personalitat com a endofenotips entre la MAOA i l'agressió.

Els endofenotips són fenotips quantificables que estan en la cadena de mecanismes entre els gens i el comportament (Ebstein, 2006; Gould & Gottesman, 2006). Així, per tal que un fenotip o un constructe psicològic pugui ser considerat com a endofenotip ha de complir una sèrie de criteris:

- 1) Un endofenotip ha d'estar associat al comportament que estiguem estudiant en la població general.
- 2) Un endofenotip ha de ser heretable.
- 3) Un endofenotip ha de ser estable i consistent en el temps, però amb barems per edat (*age-normed*).
- 4) A dins de la família, l'endofenotip i el comportament objecte d'estudi es cosegüen.
- 5) Un endofenotip identificat en probands objectes d'estudi ha d'estar present en un major grau o intensitat en els seus parents que en la població general.

Per tant, les novetats d'aquest estudi són que és el primer estudi experimental, que utilitza anàlegs i que se centra en els efectes de la interacció entre el polimorfisme de la regió promotora del gen de la MAOA i l'exposició a adversitat ambiental en el comportament antisocial. A més a més, una altra de les novetats és la inclusió, per primera vegada, de variables de personalitat com a endofenotips entre variables genètiques i conductes observades.

6.3 Hipòtesi

L'objectiu general de la tesi és replicar les troballes de Caspi et al. (2002) de forma experimental. Aquest objectiu tan general es pot desglossar en les següents hipòtesis:

- 1) Aquells subjectes portadors d'un al·lel de baixa activitat del gen de la MAOA i que estiguin exposats a una condició d'adversitat ambiental respondran de forma significativament més elevada en la tasca experimental d'agressió PSAP. Per contra, no hi haurà diferències entre aquells que no hagin estat exposats a una condició d'adversitat ambiental en funció del genotip.
- 2) Els trets de personalitat agressivitat i impulsivitat tindran un paper significatiu en la relació entre MAOA i agressió, éssent els portadors de l'al·lel de baixa activitat més agressius i impulsius i per tant, puntuant de forma més elevada en el PSAP.

