

Genetik faktörlerin şiddet davranışı üzerine etkisi

THE EFFECT OF GENETICS FACTORS ON AGGRESSIVE BEHAVIOR

Duygu Onur CURA, Tufan ÇANKAYA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Davranış genetiği, davranış kalıpları ve kişilik özelliklerine genetik ve çevresel faktörlerin etkisini inceleyen bilim alanıdır. İnsan genomunun dizilenmesiyle birlikte, davranış ve kişilik özelliklerinin gelişiminde genlerin etkisini araştıran çalışmalar hız kazanmıştır. Kompleks davranış ve özelliklerin, çoklu gen tarafından düzenlendiği görülmüştür. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki, bireyler arasındaki davranışsal farklılıkları açıklamak için sadece genlerin incelenmesi yeterli değildir. Aynı zamanda genlerin işlevini etkileyen çevresel faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir. Deneyimler, genlerin ifade edilme özelliklerini değiştirerek bir ömür boyu insan genomu üzerinde ve sonraki kuşaklarda epigenetik işaretler bırakır ve kişiye özgü davranış kalıplarının oluşumunu sağlar. Bu derlemede gen ve çevrenin davranışlarımız üzerine olan etkisi ele alınmış; çağımızın önemli sorunlarından olan antisosyal davranışlar ve şiddetin genetik yönü tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: gen-çevre etkileşimi, davranış, epigenetik, şiddet

ABSTRACT

Behavioral genetics examines the role of genetic and environmental factors on the behavior patterns and personality traits. With the sequencing of the human genome, studies have focused that which genes are active in the development of behavior and personality traits. The complex behavior and properties are regulated by multiple genes. Studies have shown that to explain the behavioral differences between individuals not only genes but also environmental factors that affect the function of the gene must be considered together. Experience of a lifetime by changing the expression of genes leave epigenetic marks on the human genome and allows the formation of the individualized behavior patterns. In this article, gene-environment interactions on behaviour was handled, and the antisocial behavior and violence as important issues of our age which their genetics were discussed.

Keywords: Gene-environment interactions, behavior, epigenetics, violence

Duygu Onur CURA

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik AD
İZMİR

Davranış özelliklerinin kuşaklar boyunca aktarılabilir olma ihtimali nesiller boyunca merak konusu olmuştur. İlk olarak pedagoji yazarı Richard Mulcaster, 1582 yılında çocukların gelişimde etkili faktörlerin 'doğa ve yetiştirme tarzı' (nature and nurture) ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Genetik kavramların yüzyıllar içinde artarak

bilimin içinde yerini alması ile hastalıkların kalıtsal özelliklerinin ortaya çıkması sağlanmış ve bilim tarihinde önemli bir konu yerini sağlamlaştırmıştır. Bu kavramlarla ilgili ilk bilimsel çalışmalar on dokuzuncu yüzyılın sonlarında, Darwin'in kuzeni olan İngiliz bilim adamı Sir Francis Galton tarafından gerçekleştirilmiştir. Galton,

yaptığı çalışmalarda, üstün yetenekli bireylerin normal popülasyona göre daha fazla ihtimalle üstün yetenekli çocuğa sahip olduklarını ve bu bireylerin çoğunun birbiriyle akraba olduğunu göstermiş ve bu verileri istatistiksel analizlerle desteklemiştir. Hatta bu bireylerin zeka testlerinden geçirilerek yüksek puan alan kişilerin çiftleştirilmesini önermiş böylelikle üstün ırk elde edilebileceğini öne sürmüştür (1). Bu durum 'öjeni' kavramını desteklediğinden bilim insanları tarafından etik tartışmalara neden olmuştur.

'Davranış genetiği' kavramı ilk olarak 1960 yılında bir araştırma disiplini olarak kabul görmüştür (2). Daha sonra Davranış Genetiği Derneği kurulmuş, *Drosophila* ve arılar üzerinde yapılan çalışmalarla davranışlar ve gen ifadesindeki değişimlerin ilişkisi incelenmiştir (3). Turkheimer, davranış genetiğinin üç kuralını tanımlamıştır. Bunların ilkinde, tüm insan davranış özelliklerinin kalıtsal olduğunu ve bu özelliklerin bir dereceye kadar genetik varyasyonlardan etkilendiğini; ikincisinde, aynı ailede büyümenin etkisinin genlerin etkisinden daha az olduğunu; üçüncüsünde ise karmaşık insan davranışsal özelliklerindeki değişimin önemli bir kısmının genler ya da ailenin etkisiyle açıklanamayacağını ifade etmiştir (4). Daha sonra bu kurallara dördüncüsü eklenmiş, tipik bir insan davranışsal özelliğinin pek çok genetik varyantla ilişkili olduğu ve bunların her birinin davranış değişkenliğinin küçük bir yüzdesinden sorumlu olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu kurala göre yaygın varyantlar davranış üzerinde daha az etkiye neden olurken önemli fenotipik etkiye sahip varyantlar oldukça nadirdir (5).

Gottlieb, nörolojik aktivite üzerinden fiziksel, sosyal ve kültürel çevre ile genetik aktivitenin karşılıklı olarak birbirlerini etkilediklerini ve kişilik özelliklerinin gelişiminin temelini oluşturduğunu belirtmiştir. Karmaşık gelişimsel süreci tanımlayabilmek için 'epigenetik' terimini kullanmıştır (6). Epigenetik değişiklikler, DNA dizisindeki değişikliklerden kaynaklanmayan ancak kalıtsal olan gen ifadesi değişiklikleridir. Yani genetik mirasımız, atalarımızdan aldığımız genlere deneyimlerle eklenen epigenetik değişikliklerin aktarılmasıyla kuşaklar boyunca sürmektedir.

Davranışsal genetik çalışmalar yürütülürken birkaç temel faktörden faydalanılmıştır. İnsanlarda ikiz ve evlat edinme çalışmalarıyla davranışlar üzerindeki gen çevre etkileşimi araştırılabilir. Farklı çevre koşullarında büyüyen monozigotik ikizlerde araştırılan özellikler için benzer davranışlar saptanması, bu özelliğin genetik temelinin daha baskın olduğunu düşündürür ve eş hastalanma oranı olarak tanımlanan konkordansının oldukça yüksek olduğu anlamına gelir. Aynı çevreye maruz kalan monozigotik ve dizigotik ikizler arasında her iki grupta da benzer davranışlar görülüyorsa çevresel etki daha yoğun demektir. Biyolojik ebeveynler ile benzer özellikler genetik temelli, evlat edinen ebeveynler ile benzer özellikler ise çevresel temellidir. Evlat edinme çalışmaları sayesinde ebeveynlerin ve evlat edinilenlerin etkilenme oranlarına bakılarak aynı çevresel faktörlerin farklı genotipler üzerinde etkisi hakkında bilgi sahibi olmaya çalışılır. En değerli çalışma grubu ise evlat edinilen ikiz çalışmalarıdır. Tek yumurta ikizleriyle yapılan çalışmalarda aynı genetik dizinin farklı çevresel faktörlere maruziyetinin davranış gelişimine etkisinin araştırılabilir olması önemlidir (7). Kayıtların düzenli tutulduğu Polonya ve İsveç gibi ülkelerde bu çalışmalar rahatlıkla yürütülmektedir (8, 9).

Genetik bilimindeki ilerlemelerle birlikte model organizma çalışmaları hız kazanmıştır. Bu organizmaların hızlı jenerasyon döngüsüne sahip olması davranışların kuşaklar arasında geçişini değerlendirmek açısından avantaj sağlar. Seçerek çiftleştirme ile bir özellik açısından saf döller elde etmek mümkündür. Böylelikle o özellikli ilişkili genler tanımlanabilir. Rekombinant DNA teknolojisi ile genetik manipülasyon uygulanan transgenik organizmalar sayesinde belirlenen genin hangi davranışlarla ilişkili olduğu gösterilebilir (10). Ancak işlemin invaziv olması, çok sayıda hayvan gerekliliği, genetik mühendisliğinin etik sınırlarının nasıl kurulacağı konusundaki etik kaygılar burada da karşımıza çıkmaktadır (11).

İnsan genom projesinin tamamlanmasıyla birlikte davranışların genetik temelinin araştırıldığı çalışmalar üzerinde yoğunlaşmış, davranış ve kişilik özellikleriyle ilişkili genler tanımlanmaya başlanmıştır. Gelişen teknoloji sayesinde kısa sürede çoklu veri analizlerinin

yapılabilir olması davranış genetiği ile ilgili moleküler çalışmalara büyük katkı sağlamıştır. Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile bir özelliğin birçok gendeki varyasyonlarla ilişkisi saptanabilmektedir. Ancak bir özelliğin kalıtılabilirliğini hesaplayabilmek için bu davranış özelliği ile ilgili genomdaki tüm varyantları tanımlamak gerekmektedir. Aralarında akrabalık olmayan ancak genetik benzerliklere sahip bireylere ait verilerle genom boyu kompleks davranış analizi (GCTA) gerçekleştirilerek alkol, ilaç ve nikotin bağımlılığı, anksiyeteye ilişkili davranışlar ve zeka gibi bir çok özellik için genetik etki belirlenebilir (5, 12, 13, 14, 15).

Kişilik özellikleriyle ilişkili çalışmaları kolaylaştırması açısından davranış özelliklerinin belirli başlıklar altında toplanmasına yönelik ilk çalışmalar L. L. Thurstone tarafından gerçekleştirilmiştir (16). Daha sonra 'büyük beş faktör kuramı' psikoloji profesörü Wallen T. Norman tarafından tanımlanmış, bunlar açıklık, dışadönüklük, sorumluluk, duygusal denge ve uyumluluk olarak gruplandırılmıştır (17). İkiz çalışmalarında kalıtsal ve çevresel faktörlerin bu gruplar üzerinde eşit derecede etki ettiği görülmüştür (18). Başka bir çalışmada ise bu faktörlerin her birindeki özelliklere genetik etkinin %40-55 civarında olduğu saptanmıştır (19).

Yapılan araştırmalara göre alkol ve sigara bağımlılığı gibi bazı davranışlar daha kalıtılabilir özellik gösterirken, inanç gibi bazı tutumların kalıtılabilirliği oldukça azdır. Genel olarak değerlendirilecek olursa kişilik özelliklerinin şekillenmesinde çevrenin etkisi belirgindir ve büyük bir kısmı farklı arkadaşlar, farklı öğretmenler gibi paylaşılmayan çevreden kaynaklanmaktadır (20). Buna karşılık siyasi tutum için paylaşılan çevre etkisi daha fazla iken kökten dincilik gibi bir fikri sabit şekilde savunan bireylerde genetik faktörlerin paylaşılan çevre kadar etkisi olduğu görülmüştür (8).

Dopamin ve serotonin, monoamino oksidaz (MAO) tarafından metabolize edilirler. Bu yolak üzerine etkili ilaçların yan etki ve/veya istenen etki açısından duygu durum değişikliklerine neden olduğu bilinmektedir. Bu da monoaminerjik yolağın, kişilik özelliklerinin belirlenmesinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Serotoninin ana metaboliti olan 5-

hidroksiindolasetikasitin (5-HIAA) kan düzeyleri ile saldırgan davranışlar ve şiddete eğilim arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu davranış paternini sergileyen bireylerde ağırlıklı olarak serotonin, dopamin ve MAO ile ilişkili genetik varyantlar tanımlanmıştır (21). Yapılan çalışmalarda anksiyete ile ilişkili davranışlarla serotonin yolaklarında görevli genler (5HTT, 5HTR2A, 5HT2C) arasında ilişki olduğu görülmüştür (22, 23, 24). Kişilik özelliklerine yönelik büyük beş faktör modeli kullanılarak Kim ve arkadaşları tarafından 1089 Koreli kadında yapılan GWAS ile iki milyondan fazla tek nükleotid değişikliği (SNP) incelenmiş ve bu değişikliklerin çoğunun dopamin ve serotonin yolaklarıyla ya da elektrolit transport kanallarıyla ilgili genler üzerinde olduğu görülmüştür (25).

Sosyal kuralların ihlali ve diğer insanların haklarını hiçe sayma ile karakterize anti sosyal davranışların genetik temelinin araştırılması, davranış genetiğine büyük katkı sağlamaktadır. Monozigotik ikizler ve dizigotik ikizlerle yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde bu davranışların daha fazla olduğu görülmüştür. Evlat edinilmiş çocuklardan biyolojik ebeveynleri mahkum olanlar, evlat edinen ebeveynleri mahkum olanlara göre anti sosyal davranışlar sergilemeye daha yatkındır (26, 27). Araştırmalar göstermiştir ki saldırganlık ve şiddet gibi anti sosyal davranışların genetik aktarımı, hırsızlık gibi anti sosyal davranışlara kıyasla daha fazladır. Adolesan dönemi ve yaşam boyu süren anti sosyal davranışlar şeklinde gruplandırıldığında, yaşam boyu süren anti sosyal davranışlar erken başlangıç gösterir, nöro-gelişimsel kökenlidir ve daha erken yaşta ortaya çıkar (26, 28, 29).

Saldırgan davranışlar üzerine yapılan çalışmalarda agresif tutumun kişiler arasında değişkenlik göstermesinde genetik ve paylaşılmamış çevre sorumlu tutulmaktadır. Kasıtlı saldırgan davranış sergileyenlerde reaktif (impulsif) saldırgan davranış sergileyen kişilere göre genetik etkinin daha belirgin olduğu görülmüş ve saldırganlığa yönelik genetik çalışmalar için en umut verici fenotipin kasıtlı saldırgan bireyler olduğu vurgulanmıştır (21). Başka bir çalışmada fiziksel saldırganlığın kadınlarda çevresel faktörlerle, erkeklerde genetik faktörlerle daha ilişkili olduğu gösterilmiştir (30).

Çocukluk çağında kötü muameleye maruz kalan ve düşük MAO düzeyleri saptanan bireylerde saldırganlık ve anti sosyal davranışlara eğilim olduğu görülmüştür (31). Yapılan araştırmalarda kişiler arasında MAOA'nın transkripsiyon başlama bölgesinde 30 baz çifti uzunluğunda allelik varyant olan MAOA-uVNTR'de farklı tekrar sayıları (2-6 kat) mevcuttur. Düşük tekrar sayılarında, transkripsiyon aktivitesinde azalmaya bağlı düşük enzim aktivitesi saptanmıştır (32, 33, 34). Stetler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada şiddet suçlarında MAOA-uVNTR'de daha düşük tekrar sayıları olduğu görülmüştür (34). Sabol, Huang ve Stetler'in çalışmaları göstermiştir ki MAOA'nın düşüklüğü, çevresel faktörlerle bir araya gelerek davranışlar üzerine etki etmektedir (32, 33, 34).

Erkek şiddeti, çağımızın en büyük sorunlarından biridir. Yüksek testosteron düzeyleri, ani kortizol yükselmesi gibi faktörlerin yanı sıra cinsiyet kromozom anormallikleriyle de erkek şiddeti açıklanmaya çalışılmıştır. Klinefelter sendromu (47,XXY) ve 47,YYY olan bireylerde suçta yatkınlıkla ilgili birçok çalışma yapılmış ve net bir sonuca varılamamıştır. Stochholm ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu bireylerde mahkumiyet oranının arttığı ancak sosyoekonomik parametreler gibi çevresel faktörlerle değerlendirildiğinde bu oranın kontrol grubuyla benzer olduğu görülmüştür (35).

Çocukluk çağında tanık ya da kurban olarak aile içi şiddete maruz kalma, şiddet suçu için önemli bir risk faktörüdür. Erkek egemen toplumlar ve çocukların erken yaşlarda şiddet kalıplarını izleyerek öğrenmesi bu duruma zemin hazırlamaktadır. Aile içi şiddetin kalıtılabilirliğine yönelik yapılan çalışmalarda bu oranın %16-69 arasında değiştiği görülmüştür (36, 37, 38). Peripubertal strese maruz kalan erkek fareler ve doğum sonrası baba ile etkileşime geçmemiş erkek yavruları, eşlerine karşı artmış şiddet davranışı sergilemişlerdir. Bu da aile içi şiddetin kuşaklar arası geçiş gösterebildiğinin bir kanıtıdır (39). Eşine fiziksel veya psikolojik şiddet uygulayan 97 erkekte MAOA u-VNTR'nin düşük ekspresyon düzeyleri yanı sıra nörotransmitter taşıyıcı protein geni olan SLC6A4'ün promotor bölgesindeki 5-HTTLPR allelinde de düşük tekrar düzeyleri olduğu görülmüştür (38).

Davranışların genetik yönüne dair araştırmalarda en önemli problem kısıtlı hasta sayısı ile aynı tek gen değişimine yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesidir. Aday gen çalışmaları ise küçük bir miktar varyanta odaklanıp bağımsız örneklerde artışa gittiği için başarısızlığa neden olur. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşı, farklı değerlendirme ölçekleri ve bu ölçeklerin ebeveyn ya da öğretmenler gibi farklı değerlendiriciler tarafından doldurulması da sonuçları etkilemektedir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edebilmek için bireylerin sosyodemografik verileri ve kullanılacak olan değerlendirme ölçütlerinin titizlikle seçilmesi, spesifik nörolojik yollara ait genlerin belirlenerek ikiden fazla polimorfizm üzerinde çalışılması önerilmektedir. Bir kişilik özelliğinin kalıtılabilirliğine dair en kapsamlı veriler, GWAS'taki tüm SNP'lerin belirlenerek poligenik skorun hesaplanması, böylelikle her varyantın tanımlanan davranış özelliğine katkısının belirlenmesiyle elde edilebilir. Ancak sonuçlar yorumlanırken gen-çevre etkileşimi de göz önünde bulundurulmalıdır (5, 21, 38).

Sonuç olarak, insanlardaki kompleks davranış modellerini tek bir genle ilişkilendirmek ya da bu davranışların sadece çevresel faktörlerin etkisi sonucu geliştiğini söylemek mümkün değildir. Kişilik oluşumu ve davranışların temelinde genetik yapı ve çevrenin karşılıklı etkileşimi önemlidir. Genetik yapı ile birlikte çevresel faktörler ve yaşam tarzının neden olduğu epigenetik değişiklikler genlerin ifadesini değiştirmekte bu da bireye özgü davranış kalıplarını oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Galton F. Hereditary Genius. 1869 London: Macmillan.
2. Fuller JL, Thompson WR. Behavior Genetics. 1960 New York: John Wiley and Sons.
3. Christians JK. "Behavioural genetics". BioEssays 2005;27(6):664-6.
4. Turkheimer E. Three laws of behavior genetics and what they mean. Current Directions in Psychological Science. 2000; 9:160-164.
5. Chabris CF, Lee JJ, Cesarini D, Benjamin DJ, Laibson DI. The Fourth Law of Behavior Genetics. Curr Dir Psychol Sci. 2015;1;24(4):304-312.

6. Gottlieb G. Probabilistic epigenesis. *Dev Sci.* 2007;10(1):1-11.
7. Moore DS. *The Oxford Handbook of Developmental Psychology*, 2013 Vol. 1: Body and Mind.
8. Oniszczenko W, Dragan WŁ. From twins to genetic polymorphisms: behavioral genetic research in Poland. *Twin Res Hum Genet.* 2014;17(5):390-6.
9. Kendler KS, Maes HH, Lönn SL et al. A Swedish national twin study of criminal behavior. *Psychol Med.* 2015;45(11):2253-62.
10. Nuffield Council on Bioethics. New report--genetics and human behaviour: the ethical context. *Hum Reprod Genet Ethics.* 2003;9(1):1-2.
11. Ormandy EH, Dale J, Griffin G. Genetic engineering of animals: Ethical issues, including welfare concerns. *Can Vet J.* 2011;52(5):544-50.
12. Yang J, Lee SH, Goddard ME, Visscher PM. GCTA: A Tool for Genome-wide Complex Trait Analysis. *Am J Hum Genet.* 2011; 88(1):76-82.
13. Trzaskowski M, Eley TC, Davis OS et al. First genome-wide association study on anxiety-related behaviours in childhood. *PLoS One.* 2013;8(4):e58676.
14. Vrieze SI, McGue M, Miller MB, Hicks BM, Iacono WG. Three mutually informative ways to understand the genetic relationships among behavioral disinhibition, alcohol use, drug use, nicotine use/dependence, and their co-occurrence: twin biometry, GCTA, and genome-wide scoring. *Behav Genet.* 2013;43(2):97-107.
15. Plomin R, Deary IJ. Genetics and intelligence differences: five special findings. *Mol Psychiatry.* 2015;20(1):98-108.
16. Thurstone LL. The vectors of the mind. *Psychol Rev.* 1934;41,1-32.
17. Norman WT. Toward an adequate taxonomy of personality attributes: replicated factors structure in peer nomination personality ratings. *J Abnorm Soc Psychol.* 1963;66:574-83.
18. Jang K, Livesley WJ, Vernon PA. Heritability of the big five personality dimensions and their facets: a twin study. *J Pers.* 1996;64(3):577-91.
19. Bouchard TJ, McGue M. Genetic and environmental influences on human psychological differences. *J Neurobiol.* 2003;54(1):4-45.
20. Plomin R, Daniels D. Why are children in the same family so different from one another? *Int J Epidemiol.* 2011;40(3):563-82.
21. Waltes R, Chiocchetti AG, Freitag CM. The neurobiological basis of human aggression: A review on genetic and epigenetic mechanisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016;171(5):650-75.
22. Lesch KP, Bengel D, Heils A et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996;274(5292):1527-31.
23. Alfimova MV, Monakhov MV, Golimbet VE, Korovaitseva GI, Lyashenko GL. Analysis of associations between 5-HTT, 5-HTR2A, and GABRA6 gene polymorphisms and health-associated personality traits. *Bull Exp Biol Med.* 2010;149(4):434-6.
24. Ebstein RP, Segman R, Benjamin J, Osher Y, Nemanov L, Belmaker RH. 5-HT2C (HTR2C) serotonin receptor gene polymorphism associated with the human personality trait of reward dependence: interaction with dopamine D4 receptor (D4DR) and dopamine D3 receptor (D3DR) polymorphisms. *Am J Med Genet.* 1997;74(1):65-72.
25. Kim HN, Roh SJ, Sung YA et al. Genome-wide association study of the five-factor model of personality in young Korean women. *J Hum Genet.* 2013;58(10):667-74.
26. McLaughlin E, Newburn T. *The SAGE Handbook of Criminological Theory*: SAGE Publications. 2010 pp. 73-75.
27. Rhee SH, Waldman ID. Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull.* 2002;128(3):490-529.
28. Hudziak JJ, van Beijsterveldt CE, Bartels M et al. Individual differences in aggression: genetic analyses by age, gender, and informant in 3-, 7-, and 10-year-old Dutch twins. *Behav Genet.* 2003;33(5):575-89.
29. Moffitt TE. Genetic and environmental influences on antisocial behaviors: evidence from behavioral-genetic research. *Adv Genet* 2005;55: 41-99.
30. McDermott R, Hatemi PK. The Relationship Between Physical Aggression, Foreign Policy, and Moral Choices: Phenotypic and Genetic Findings. *Aggr. Behav.* 2016 May;9999:1-10,2016.

31. Caspi A, McClay J, Moffitt TE et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. 2002;297(5582):851-4.
32. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet*. 1998;103(3):273-9.
33. Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, Oquendo MA, Brent D, Mann JJ. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacol* 2004;29:1498–1505.
34. Stetler DA, Davis C, Leavitt K et al. Association of low-activity MAOA allelic variants with violent crime in incarcerated offenders. *J Psychiatr Res*. 2014;58:69-75.
35. Stochholm K, Bojesen A, Jensen AS, Juul S, Gravholt CH. Criminality in men with Klinefelter's syndrome and XYY syndrome: a cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000650.
36. Heise LL. Violence against women: an integrated, ecological framework. *Violence Against Women*. 1998;4(3):262-90.
37. McKinney CM, Caetano R, Ramisetty-Mikler S, Nelson S. Childhood family violence and perpetration and victimization of intimate partner violence: findings from a national population-based study of couples. *Ann Epidemiol*. 2009;19(1):25-32.
38. Stuart GL, McGeary JE, Shorey RC, Knopik VS, Beaucage K, Temple JR. Genetic associations with intimate partner violence in a sample of hazardous drinking men in batterer intervention programs. *Violence Against Women*. 2014;20(4):385-400.
39. Cordero MI, Poirier GL, Marquez C et al. Evidence for biological roots in the transgenerational transmission of intimate partner violence. *Transl Psychiatry* 2012;24;2:e106.