



Probables interacciones entre el receptor de oxitocina (OXTR) y genes candidatos asociados a la psicopatía

Potential interactions between oxytocin receptor system (OXTR) and candidate genes associated to psychopathy



Review

Jorge Mauricio Cuartas Arias ^{a, b, *} , Carlos Alberto López Jaramillo ^b 

^a Facultad de Psicología, Universidad de San Buenaventura Medellín, Colombia.

^b Departamento de psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 15-08-2013

Revisado: 02-09-2013

Aceptado: 10-10-2013

RESUMEN

La psicopatía es el resultado de una compleja interacción de factores biológicos y ambientales, ambos participan en la expresión final del fenotipo y pueden modular la variación en inicio, deterioro y severidad; sin embargo, hasta ahora no se han logrado determinar vías moleculares circunscritas y su interacción con los factores ambientales que modelen su expresión. No obstante, más allá de los avances en la evaluación diagnóstica, hay dificultades en la construcción de un modelo neurobiológico que contribuya a discriminar la conducta antisocial. Por lo tanto, explorar los mecanismos genético-moleculares, bioquímicos y hormonales implicados en las diferentes vías neurofisiológicas moduladas por genes candidatos, podría contribuir significativamente a determinar cómo los hallazgos neurobiológicos impactan las diferencias individuales en la expresión de la psicopatía. Este artículo tiene el propósito de profundizar en aquellos mecanismos neurobiológicos que subyacen a la psicopatía a partir de la expresión y regulación del sistema oxitocinérgico.

Palabras Clave:

OXT, OXTR, oxitocina, psicopatía, genes candidatos, endofenotipo

ABSTRACT

Psychopathy is the result of a complex interaction between biological and environmental factors; both participate in the final expression of the phenotype and can modulate the variation regarding beginning, deterioration, and severity. Nevertheless, up to now it has not been possible to determine the circumscribed molecular track and its interaction with environmental factors that shape its expression. However, beyond the progresses regarding diagnostic evaluation, there are some difficulties in the construction of a neurobiological model that contributes to differentiate the antisocial behavior. That is why exploring the molecular-genetic, biochemical and hormonal mechanisms involved in the different neuro-physiological tracks modulated by candidate genes could contribute to determine significantly how the neurobiological findings impact the individual differences in the expression of psychopathy. This article aims to go in depth into those neurobiological mechanisms underlying psychopathy from the expression and regulation of the oxytocinergic system.

Key Words:

OXT, OXTR, Oxytocine, Psychopathy, candidate genes, endophenotype

* **Correspondencia.** Mauricio Cuartas, Facultad de Psicología, Universidad de San Buenaventura, Medellín, Colombia, Mauricio.cuartas@usbmed.edu.co Tel: (57-4) 514 56 00, ext. 4245.



1. INTRODUCCIÓN

La oxitocina (OXT) es un neuropéptido con función hormonal y de neurotransmisor inicialmente asociada con la secreción de la leche y la función reproductiva en las mujeres, también cumple una función relevante en el sistema nervioso central siendo, además, más alta su expresión en mujeres que en hombres (H. J. Lee, Macbeth, Pagani, & Young, 2009).

Hasta ahora, diferentes estudios han indicado los efectos de OXT en las conductas prosociales, en especial en la filiación y la empatía (Poulin, Holman, & Buffone, 2012), en la regulación del estrés, la interacción social, la crianza y el sentimiento de confianza hacia los otros (Kumsta & Heinrichs, 2013; Lucas-Thompson & Holman, 2013) y la conducta moral (Pfeiffer, 2013).

Estos hallazgos en torno a la expresión variable de OXT a nivel cerebral podrían configurar una vía neurobiológica para diferenciar los trastornos de la personalidad desde marcadores moleculares putativos que constituyen una red génica y molecular particular.

2. PERSONALIDAD COMO DIMENSIÓN

Cloninger, Rakic y Pezybeckt (1993) definieron la personalidad como una organización dinámica de diferentes sistemas psicobiológicos inscritos en una maduración neurobiológica, interpersonal y afectiva en el sujeto que le favorecía la adaptación en la sociedad. En esta perspectiva, las diferencias individuales se organizan en una matriz dinámica que incorpora la relación consigo mismo, con los demás y con el entorno, sobre el cual subyace un sistema psicofisiológico regulado por los genes y la interacción entre ellos con el ambiente (Aron et al., 2010; Stemmler & Wacker, 2010). Investigaciones recientes han reportado asociación de genes candidatos y trastornos de personalidad, no obstante, las aproximaciones clínicas para determinar una constelación de síntomas, que para efectos de diagnóstico son agrupados en factores para identificar asociaciones genéticas circunscritas, no han resultado consistentes. Actualmente la estrategia se ha dirigido a evaluar diferentes rasgos dimensionales, los cuales pueden ser determinados por varios genes que interactúan de manera aditiva o no (J. M. C. Arias, & C. A. P. Acosta, 2011; M. C. Arias, 2011; Cuartas Arias et al., 2011). Esta alternativa puede resultar una estrategia interesante para abordar la complejidad del comportamiento. Cuando un polimorfismo genético ha sido asociado a una población puede ocurrir que no esté asociado a otro grupo étnico, situación que puede

explicar una gran cantidad de descubrimientos genéticos equívocos. Además, la presencia de efectos pleiotrópicos y epistáticos puede contribuir crítica y diferencialmente en las bases moleculares de la personalidad. Hasta ahora algunos métodos para mapear genes en enfermedades complejas como los estudios de asociación genética han resultado ventajosos; si bien, coexiste una gran heterogeneidad clínica para la psicopatología, estos diseños pueden ofrecer mayor robustez estadística cuando se controlan los sesgos de selección de la muestra y los errores experimentales en las frecuencias alélicas y genotípicas para una variante génica particular.

3. ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA

Los estudios de asociación se usan para determinar si hay relación epidemiológica entre una o más variantes genéticas y un rasgo a partir de cómo difieren las frecuencias de estas variantes entre un grupo de casos y otro de controles. Sin embargo, desde el punto de vista biológico, la asociación tiene tres interpretaciones diferentes: (i) el polimorfismo tiene un papel causal (asociación directa); (ii) el polimorfismo no es causal, pero está en el desequilibrio de ligamento con la variante causal (asociación indirecta), o (iii) la asociación es producto de la estratificación o mezcla de la población (asociación espuria) (Cordell & Clayton, 2005).

Los diseños para asociación genética usan diferentes estrategias, entre ellas está el reclutamiento de familias extensas o nucleares, pero este método resulta dificultoso, caro y lento. También están los diseños que incorporan individuos no relacionados, los cuales son mucho más fáciles de reclutar, pero son susceptibles de estratificación poblacional. Al respecto no existen estudios de familias para Personalidad que tengan buena sensibilidad experimental o que hayan sido replicados. Estas variaciones pueden ser en sí mismas funcionales y estar relacionadas a la fisiopatología de la enfermedad, pero en la mayoría de los casos, son utilizadas para el mapeo y ubicación de los verdaderos sitios relevantes. Un polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs), es una variación en la secuencia de ADN que afecta a un solo nucleótido (adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G)) del genoma, cada una de estas variaciones debe darse al menos en un 1% de la población para ser considerada como un SNP (Muse, 2004). Los SNP candidatos son un test directo de asociación entre una variante putativa funcional y el riesgo de enfermedad. En este caso, se establece un gen candidato de antemano, con base en estudios previos o evidencia experimental biológica (Tenesa & Dunlop, 2006).

4. GEN OXT, RASGOS DE PERSONALIDAD Y TRASTORNOS

El gen OXT, ha sido mapeado en el brazo largo del cromosoma 20 (20p13), el cual codifica para dos proteínas, la oxitocina y la neurofisiña I. Ambas son empaquetadas en las vesículas neurosecretoras y transportadas por el axón a las terminales nerviosas de la neurohipófisis. OXT tiene tres exones, dos intrones y actualmente se le ha documentado un solo receptor (OXTR), localizado en el cromosoma 3 (3p25) y que tiene cuatro exones y tres intrones. Recientemente, diferentes estudios para los genes OXT y OXTR han evidenciado asociación en

prosocialidad, expresión emocional, diferencias individuales y autismo (Lerer et al., 2008; Tansey et al., 2010; Yrigollen et al., 2008), esquizofrenia (Montag et al., 2013; Teltsh et al., 2011), psicopatía (Dadds, Moul, Cauchi, Dobson-Stone, Hawes, Brennan, Urwin, et al., 2013; Johansson et al., 2012), y, hasta ahora, se ha reportado un genoma completo para dependencia al alcohol en comorbilidad con síndrome depresivo en descendientes euro americanos (Edwards et al., 2012). En la tabla 1 se presentan algunos de los hallazgos más relevantes para 2013 para variantes génicas en OXT y OXTR en trastornos mentales y psicopatología (tabla 1).

Tabla 1. Polimorfismos genéticos en OXT y OXTR asociados con trastornos psiquiátricos

Gen	SNP	Polimorfismo	Fenotipo	Autor
OXTR	rs2254298	Alelo A	Trastornos del espectro autista	(Bakermans-Kranenburg & van Ijzendoorn, 2013; Saito et al., 2013; Egawa et al., 2013)
	rs237887	Alelo G		
OXTR	rs53576 rs237885	(A > G) Cambio de base (T > G)	Esquizofrenia	(Montag, et al., 2013)
OXTR	rs10427778	Genotipo TT	Psicopatía	(Dadds, Moul, Cauchi, Dobson-Stone, Hawes, Brennan, Urwin, et al., 2013)
OXT	rs2740210	Alelo a	Depresión	(Jonas et al., 2013)
OXTR	rs53576	Genotipo AA	Trastornos de ansiedad (individuos femeninos)	(Wang et al., 2013)

Estudios de asociación a polimorfismos genéticos en OXT y OXTR para trastornos mentales publicados en 2013. Se usó como criterio de búsqueda la base de datos medline, solo se evaluaron artículos de investigación en texto completo (revisiones sistemáticas o narrativas no fueron incluidas), las palabras claves fueron: OXT, OXTR, polimorfismos genéticos y trastornos mentales, se tuvo en cuenta solo resultados positivos de asociación a variantes polimórficas reportadas para OXT y OXTR.

5. GEN OXT Y PSICOPATÍA

En lo relacionado a los efectos de las variantes génicas de los genes OXT y OXTR, existen numerosos estudios que sugieren la modelación de respuestas neurocognitivas tales como: memoria episódica y espacial (H. J. Lee, et al., 2009), toma de decisiones (Israel et al., 2009) y monitoreo, (Meyer-Lindenberg, 2008; Sala et al., 2011); en suma, con la asociación de diferentes polimorfismos genéticos para diferentes fenotipos clínicos, las implicaciones del sistema OXT pueden delinear una vía de asociación molecular que permitiría inferir un endofenotipo potencial para patrones psicopatológicos estrechamente relacionados.

Para psicopatología, desde la perspectiva dimensional de la personalidad y usando como modelo los hallazgos observados para psicopatía, varios estudios han permitido asociar diferentes SNPs en el gen OXTR y la expresión diferencial de polimorfismos, en particular el alelo G del rs 1042778 (Dadds, Moul, Cauchi, Dobson-Stone, Hawes, Brennan, & Ebstein, 2013; Dadds, Moul, Cauchi, Dobson-Stone, Hawes, Brennan, Urwin, et al., 2013), el cual puede estar modulando procesos de transcripción y transducción

proteica en OXTR. Esta variante alélica en el receptor ha sido reiteradamente asociada con psicopatía y alteraciones en el control de impulsos (Johansson et al., 2012; Malik, Zai, Abu, Nowrouzi, & Beitchman, 2012; Montag, Fiebach, Kirsch, & Reuter, 2011). Los hallazgos sugieren que la presencia de este polimorfismo disminuye la activación de la amígdala y afecta la conectividad con la corteza orbitofrontal y ventromedial, ambas involucradas en el juicio moral y la percepción emocional (Marsh et al., 2008; Marsh et al., 2011). No obstante, para personalidad antisocial se han referido muchos genes candidatos, a septiembre del 2013 en Huge Navigator 2.0 (una base de datos accesible e integrada de Genetic Associations y Human Genome Epidemiology), datos reportados para OXT y OXTR exhiben su participación con un efecto relativamente marginal para los estudios de asociación genética (Yu, Clyne, Houry, & Gwinn, 2010), tabla 2. Sin embargo, la participación del gen OXTR exhibe un efecto pleiotrópico que podría sugerir modulación o regulación molecular en la expresión del fenotipo, contribuyendo a evaluar la dimensión clínica en psicopatía.

Tabla 2.

Rango	Puntaje génico	Gen Candidato	Información génica	Asociación Genética
1	2.187	MAOA	Monoamino oxidasa A	31
2	0.651	SLC6A4	Familia transportadora de disolución 6 (transportador deneurotransmisor, serotonina), miembro 4	17
3	0.577	ROBO2	Roundabout, axón receptor guía	2
4	0.538	DYRK1A	Quinasa 1A, con especificidad dual regulada en fosforilación en tirosina.	1
5	0.383	DRD2	Receptor D2 de dopamina	10
6	0.345	COMT	Catecol-o-metiltransferasa	9
7	0.23	SLC6A3	Familia transportadora de disolución 6 (transportador de neurotransmisor, dopamina), miembro 3	6
8	0.153	ALDH2	Aldehído deshidrogenasa familia 2	4
9	0.153	HTR1B	Receptor 1B de serotonina 5- hidroxitriptamina	4
10	0.153	HTR2A	Receptor 2A de serotonina 5- hidroxitriptamina	4
11	0.077	DRD4	Receptor D4 de dopamina	2
12	0.077	DRD5	Receptor D5 de dopamina	2
13	0.077	ANKK1	Repetición de anquirina y contenido de domino kinasa 1	2
14	0.077	TPH1	Triptófano hidroxilasa 1	2
15	0.038	CHRM2	Receptor muscarínico colinérgico 2	1
16	0.038	CHRNA2	Receptor colinérgico nicotínico alfa 2 (neuronal)	1
17	0.038	ADH1B	alcohol deshidrogenasa 1B (clase I), polipéptido beta	1
18	0.038	CNR1	Receptor canabinoide 1 (cerebral)	1
19	0.038	DBH	Beta-hidroxilasa de dopamina(beta-monooxigenasa de dopamina)	1
20	0.038	DRD3	Receptor D3 de dopamina	1
21	0.038	ESR1	Receptor 1 de estrógenos	1
30	0.038	OPRM1	Receptor opioide, mu 1	1
31	0.038	OXTR	Receptor de oxitocina	1
35	0.038	SNAP25	Proteína sinaptosomal asociada 25kDa	1

Los genes fueron clasificados de acuerdo a la evidencia publicada hasta ahora para cada uno de los genes usando el algoritmo construido por Yu y colaboradores (Yu et al., 2010) .

La vía neurobiológica que nos ayude a inferir la participación del sistema OXT en la modulación de los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos que intervienen de manera directa en los trastornos de la personalidad, es aún compleja. Por ahora podríamos trazar genes o moléculas de referencias que podrían refinar la red molecular para inferir la expresión de un set de patrones propios de comportamiento agresivo y conducta antisocial. Si bien, para psicopatía es más abundante la literatura en relación con los andrógenos y sus implicaciones en personalidad, resulta interesante revisar el sistema OXT y la relación con la biodisponibilidad de los estrógenos, los cuales han sido previamente asociados con la expresión de conductas agresivas.

Hace más de 20 años, Caldwell y colaboradores (1989) determinaron cómo los

estrógenos que están fuertemente involucrados en plasticidad y sinaptogénesis, incrementan los niveles de mRNA en el área preóptica lateral, lo cual podría explicar el comportamiento reproductivo y, por tanto, el vínculo social; adicionalmente se han identificado receptores estrogénicos tipo b (ERb) en los núcleos del rafe cuya función es la liberación de serotonina (5-HT) en el cerebro. Además, se ha reportado su contribución con una mayor densidad de receptores de serotonina 2A (5HT2A) (Stahl, 2001), uno de los receptores más asociados a conducta impulsiva; también, los estrógenos pueden disminuir la expresión de la monoaminoxidasa A (MAOA), uno de los genes candidatos con mejor asociación experimental al comportamiento antisocial (Caspi et al., 2002; S. Y. Lee, Chen, Chang, & Lu, 2013; Yu et al., 2010).

Con estos hallazgos, analizar la contribución del sistema OXT y cómo podría influir en la expresión de otros genes candidatos hasta ahora reportados como asociados a la psicopatía, podría ayudar a encontrar un patrón de expresión diferencial que pueda estar modulando el espectro clínico en la psicopatía. Esta afirmación está en resonancia con la teoría de Belsky en la cual afirma que el incremento en la susceptibilidad a desarrollar una psicopatología puede estar asociada a variaciones polimórficas del gen OXTR (Belsky, 1997), esta explicación ha sido enriquecida por los numerosos hallazgos que asocian polimorfismos genéticos con la expresión de patrones sociales que han evolucionado en los humanos en función de favorecer estrategias eficaces de cooperación, prosocialidad, empatía y conducta moral; base constitutiva para discriminar rasgos clínicos asociados a los trastornos mentales y de la personalidad (Cacioppo, Cacioppo, & Boomsma, 2013). Una forma de analizar el gen OXTR y los polimorfismos asociados en este gen para aumentar o disminuir la expresión funcional de la vía serotoninérgica, podría permitir trazar una ruta para profundizar en los hallazgos realizados por Caspi y colaboradores en torno al maltrato infantil, y en los cuales determinó que aquellos individuos que presentaban el genotipo para baja actividad de la enzima MAOA tenían una mayor susceptibilidad de desarrollar psicopatía (los niveles de 5-HT están regulados por la acción de la monoaminoxidasa, MAO) (Caspi, et al., 2002; Malik, et al., 2012).

Adicionalmente, resulta interesante la relación entre el sistema 5-HT y OXT para el comportamiento antisocial y la agresión, varios de los genes candidatos que gobiernan la vía serotoninérgica (SLC6A4, HTR2A, HTR1B, HTR3A, HTR3B, HTR2C), están involucrados en la psicopatía (Yu et al., 2010), y el sistema OXT influye fisiológicamente en la regulación hormonal en el eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal y neurofisiológicamente en la biodisponibilidad de serotonina.

6. OXTR COMO ENDOFENOTIPO POTENCIAL

Los endofenotipos se constituyen como un patrón cuantitativo de desventaja, vulnerabilidad, susceptibilidad o riesgo a presentar un fenotipo en particular que puede contribuir de manera directa a la probabilidad de desarrollar un síndrome o patología particular (J. M. C. Arias, & C. A. P. Acosta, 2011). Inicialmente, el concepto de endofenotipo fue acuñado por los doctores. Irving Gottesman y Todd Gould para explicar la presencia de un fenotipo intermedio o marcador de vulnerabilidad (clínico, bioquímico, neurofisiológico, genético o cognitivo) relativamente

estable en la expresión en un patrón psicopatológico específico (Gottesman & Gould, 2003).

OXTR tiene un papel crucial en la expresión de rasgos críticos, fuertemente asociados a la psicopatía; quizás el más importante en su diagnóstico es la impulsividad, y su correlato patofisiológico se corresponde con los genes candidatos aquí mencionados. La impulsividad implica conductas agresivas, falta de empatía y dificultades afiliativas y de prosocialidad. Actualmente se ha reportado que el OXTR participa en la regulación de receptores en HTR2A, los cuales han sido asociados con cambios en el control de impulsos y el comportamiento agresivo (Zalsman et al., 2011).

Por otro lado, OXTR cumple con los criterios para heredabilidad, estabilidad y replicabilidad que debe tener un endofenotipo, lo cual sugiere que el OXTR puede considerarse como un fenotipo molecular intermedio que gobierna o interacciona de forma relevante en la neurobiología y etiopatogenia de la psicopatía: con OXTR hay evidencia de expresión molecular en este trastorno; aunque los niveles de OXT son variables entre género, establecen un patrón biomolecular relativamente estable modulando, al parecer, la expresión de patrones clínicos más extraños y estrechamente ligados a la psicopatía como la impulsividad. Por ahora, es necesaria mayor investigación.

Aún no hay estudios claros que permitan evaluar si los cambios en OXTR cosegregan con la de este patrón disruptivo. Sin embargo, podríamos inferir que polimorfismos del gen OXTR pueden modular una red bioquímica y genética asociada con dimensiones propias de la psicopatía, en particular en aquellas que se observan con falta de empatía, déficits en el constructo moral y aumento de la impulsividad; además, aunque el efecto de la oxitocina ha sido frecuentemente asociado con las conductas prosociales y altruistas. Otras (como el castigo altruista, ejercido en contextos sociales y anclados a la cooperación humana en la búsqueda de patrones cooperativos) exhiben la expresión de comportamientos agresivos y emociones negativas en competencia social.

En resumen, quizás sea necesario remodelar una red génica en la cual se incorpore la carga funcional del gen OXTR desde sus implicaciones en la arquitectura genética de los sistemas neurales. En la actualidad son pocos los hallazgos que permiten discriminar como un polimorfismo específico en el gen OXTR afecta positiva o negativamente la expresión o interactúa de manera directa en la dinámica molecular de otros genes involucrados en el comportamiento antisocial. Es probable que un mejor acercamiento al impacto del sistema OXT requiera refinar métodos de

diagnóstico más dimensionales en psicopatología, analizar vías moleculares putativas que pueden estar modulando la eficiencia transcripcional de los polimorfismos genéticos reportados, e incorporar métodos de biología de sistemas que permitan refinar procesos epistáticos a nivel molecular y que subyacen en expresión diferencial del fenotipo de interés.

7. REFERENCIAS

- Arias, J. M. C., & Acosta, C. A. P. (2011). Psychobiology and candidate endophenotypes in psychopathy. *International Journal of Psychological Research*, 4(1), 92-101.
- Arias, M. C. (2011). Functional enviromics and personality disorders. *International Journal of Psychological Research*, 4(2), 5-8.
- Aron, A., Ketay, S., Hedden, T., Aron, E. N., Rose Markus, H., & Gabrieli, J. D. (2010). Temperament trait of sensory processing sensitivity moderates cultural differences in neural response. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Social cognitive and affective neuroscience*, 5(2-3), 219-226. doi: 10.1093/scan/nsq028
- Bakermans-Kranenburg, M. J., & van Ijzendoorn, M. H. (2013). A sociability gene? Meta-analysis of oxytocin receptor genotype effects in humans. *Psychiatric genetics*. doi: 10.1097/YPG.0b013e3283643684
- Belsky, J. (1997). Variation in susceptibility to rearing influences: an evolutionary argument. *Psychological Inquiry*, 8, 182-186.
- Cacioppo, J. T., Cacioppo, S., & Boomsma, D. I. (2013). Evolutionary mechanisms for loneliness. *Cognition & emotion*. doi: 10.1080/02699931.2013.837379
- Caldwell, J. D., Brooks, P. J., Jirikowski, G. F., Barakat, A. S., Lund, P. K., & Pedersen, C. A. (1989). Estrogen alters oxytocin mRNA levels in the preoptic area. *Journal of neuroendocrinology*, 1(4), 273-278. doi: 10.1111/j.1365-2826.1989.tb00115.x
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., ... Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Science*, 297(5582), 851-854. doi: 10.1126/science.1072290
- Cloninger, C., Rakic, S., & Pezybeck, D. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 975-990.
- Cordell, H. J., & Clayton, D. G. (2005). Genetic association studies. *Lancet*, 366(9491), 1121-1131. doi: S0140-6736(05)67424-7 [pii]10.1016/S0140-6736(05)67424-7
- Cuartas Arias, J. M., Palacio Acosta, C. A., Valencia, J. G., Montoya, G. J., Arango Viana, J. C., Nieto, O. C., ... Ruiz-Linares, A. (2011). Exploring epistasis in candidate genes for antisocial personality disorder. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychiatric genetics*, 21(3), 115-124. doi: 10.1097/YPG.0b013e3283437175
- Dadds, M. R., Moul, C., Cauchi, A., Dobson-Stone, C., Hawes, D. J., Brennan, J., & Ebstein, R. E. (2013). Methylation of the oxytocin receptor gene and oxytocin blood levels in the development of psychopathy. *Development and psychopathology*, 1-8. doi: 10.1017/S0954579413000497
- Dadds, M. R., Moul, C., Cauchi, A., Dobson-Stone, C., Hawes, D. J., Brennan, J., ... Ebstein, R. E. (2013). Polymorphisms in the oxytocin receptor gene are associated with the development of psychopathy. *Development and psychopathology*, 1-11. doi: 10.1017/S0954579413000485
- Edwards, A. C., Aliev, F., Bierut, L. J., Bucholz, K. K., Edenberg, H., Hesselbrock, V., ... Dick, D. M. (2012). Genome-wide association study of comorbid depressive syndrome and alcohol dependence. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Psychiatric genetics*, 22(1), 31-41. doi: 10.1097/YPG.0b013e32834acd07
- Egawa, J., Watanabe, Y., Endo, T., Tamura, R., Masuzawa, N., & Someya, T. (2013). Association between OXTR and clinical phenotypes of autism spectrum disorders. [Letter]. *Psychiatry research*, 208(1), 99-100. doi: 10.1016/j.psychres.2012.11.007
- Gottesman, I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *The American journal of psychiatry*, 160(4), 636-645.
- Israel, S., Lerer, E., Shalev, I., Uzefovsky, F., Riebold, M., Laiba, E., ... Ebstein, R. P. (2009). The oxytocin receptor (OXTR) contributes to prosocial fund allocations in the dictator game and the social value orientations task. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *PloS one*, 4(5), e5535. doi: 10.1371/journal.pone.0005535
- Johansson, A., Westberg, L., Sandnabba, K., Jern, P., Salo, B., & Santtila, P. (2012). Associations between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and self-reported aggressive behavior and anger: Interactions with alcohol consumption. [Research Support, Non-U.S.

- Gov't]. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1546-1556. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.02.009
- Jonas, W., Mileva-Seitz, V., Girard, A. W., Bisceglia, R., Kennedy, J. L., Sokolowski, M., ... Steiner, M. (2013). Genetic variation in oxytocin rs2740210 and early adversity associated with postpartum depression and breastfeeding duration. *Genes, brain, and behavior*. doi: 10.1111/gbb.12069
- Kumsta, R., & Heinrichs, M. (2013). Oxytocin, stress and social behavior: neurogenetics of the human oxytocin system. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Current opinion in neurobiology*, 23(1), 11-16. doi: 10.1016/j.conb.2012.09.004
- Lee, H. J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., & Young, W. S., 3rd. (2009). Oxytocin: the great facilitator of life. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, N.I.H., Intramural Review]. *Progress in neurobiology*, 88(2), 127-151. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.001
- Lee, S. Y., Chen, S. L., Chang, Y. H., & Lu, R. B. (2013). Variation of types of alcoholism: Review and subtypes identified in Han Chinese. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 48C, 36-40. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.013
- Lerer, E., Levi, S., Salomon, S., Darvasi, A., Yirmiya, N., & Ebstein, R. P. (2008). Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Molecular Psychiatry*, 13(10), 980-988. doi: 10.1038/sj.mp.4002087
- Lucas-Thompson, R. G., & Holman, E. A. (2013). Environmental stress, oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism, and mental health following collective stress. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Hormones and behavior*, 63(4), 615-624. doi: 10.1016/j.yhbeh.2013.02.015
- Malik, A. I., Zai, C. C., Abu, Z., Nowrouzi, B., & Beitchman, J. H. (2012). The role of oxytocin and oxytocin receptor gene variants in childhood-onset aggression. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Genes, brain, and behavior*, 11(5), 545-551. doi: 10.1111/j.1601-183X.2012.00776.x
- Marsh, A. A., Finger, E. C., Fowler, K. A., Jurkowitz, I. T., Schechter, J. C., Yu, H. H., ... Blair, R. J. (2011). Reduced amygdala-orbitofrontal connectivity during moral judgments in youths with disruptive behavior disorders and psychopathic traits. [Research Support, N.I.H., Intramural]. *Psychiatry research*, 194(3), 279-286. doi: 10.1016/j.psychresns.2011.07.008
- Marsh, A. A., Finger, E. C., Mitchell, D. G., Reid, M. E., Sims, C., Kosson, D. S., ... Blair, R. J. (2008). Reduced amygdala response to fearful expressions in children and adolescents with callous-unemotional traits and disruptive behavior disorders. [Research Support, N.I.H., Intramural]. *The American journal of psychiatry*, 165(6), 712-720. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07071145
- Meyer-Lindenberg, A. (2008). Impact of prosocial neuropeptides on human brain function. [Review]. *Progress in brain research*, 170, 463-470. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00436-6
- Montag, C., Brockmann, E. M., Bayerl, M., Rujescu, D., Muller, D. J., & Gallinat, J. (2013). Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 14(7), 500-508. doi: 10.3109/15622975.2012.677547
- Montag, C., Fiebach, C. J., Kirsch, P., & Reuter, M. (2011). Interaction of 5-HTTLPR and a variation on the oxytocin receptor gene influences negative emotionality. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological psychiatry*, 69(6), 601-603. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.10.026
- Muse, G. (2004). *A Primer of Genome Science*. Massachusetts: Sinauer Associates.
- Pfeiffer, U. J. (2013). Oxytocin-not always a moral molecule. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 10. doi: 10.3389/fnhum.2013.00010
- Poulin, M. J., Holman, E. A., & Buffone, A. (2012). The neurogenetics of nice: receptor genes for oxytocin and vasopressin interact with threat to predict prosocial behavior. *Psychological science*, 23(5), 446-452. doi: 10.1177/0956797611428471
- Saito, Y., Suga, M., Tochigi, M., Abe, O., Yahata, N., Kawakubo, Y., ... Yamasue, H. (2013). Neural correlate of autistic-like traits and a common allele in the oxytocin receptor gene. *Social cognitive and affective neuroscience*. doi: 10.1093/scan/nst136
- Sala, M., Braidà, D., Lentini, D., Busnelli, M., Bulgheroni, E., Capurro, V., ... Chini, B. (2011). Pharmacologic rescue of impaired cognitive flexibility, social deficits, increased aggression, and seizure susceptibility in oxytocin receptor null mice: a neurobehavioral model of autism. [Research Support, Non-U.S.

- Gov't]. *Biological psychiatry*, 69(9), 875-882. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.022
- Stahl, S. M. (2001). Effects of estrogen on the central nervous system. *The Journal of clinical psychiatry*, 62(5), 317-318.
- Stemmler, G., & Wacker, J. (2010). Personality, emotion, and individual differences in physiological responses. *Biological psychology*, 84(3), 541-551. doi: 10.1016/j.biopsycho.2009.09.012
- Tansey, K. E., Brookes, K. J., Hill, M. J., Cochrane, L. E., Gill, M., Skuse, D., ... Anney, R. J. (2010). Oxytocin receptor (OXTR) does not play a major role in the aetiology of autism: genetic and molecular studies. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroscience letters*, 474(3), 163-167. doi: 10.1016/j.neulet.2010.03.035
- Teltsh, O., Kanyas-Sarner, K., Rigbi, A., Greenbaum, L., Lerer, B., & Kohn, Y. (2011). Oxytocin and vasopressin genes are significantly associated with schizophrenia in a large Arab-Israeli pedigree. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 1-11. doi: 10.1017/S1461145711001374
- Tenesa, A., & Dunlop, M. G. (2006). Validity of tagging SNPs across populations for association studies. *European Journal of Human Genetics*, 14(3), 357-363. doi: 5201554 [pii] 10.1038/sj.ejhg.5201554
- Wang, J., Qin, W., Liu, B., Zhou, Y., Wang, D., Zhang, Y., ... Yu, C. (2013). Neural mechanisms of oxytocin receptor gene mediating anxiety-related temperament. *Brain structure & function*. doi: 10.1007/s00429-013-0584-9
- Yrigollen, C. M., Han, S. S., Kochetkova, A., Babitz, T., Chang, J. T., Volkmar, F. R., ... Grigorenko, E. L. (2008). Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological psychiatry*, 63(10), 911-916. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.11.015
- Yu, W., Clyne, M., Houry, M. J., & Gwinn, M. (2010). Phenopedia and Genopedia: disease-centered and gene-centered views of the evolving knowledge of human genetic associations. *Bioinformatics*, 26(1), 145-146. doi: 10.1093/bioinformatics/btp618
- Zalsman, G., Patya, M., Frisch, A., Ofek, H., Schapir, L., Blum, I., ... Tyano, S. (2011). Association of polymorphisms of the serotonergic pathways with clinical traits of impulsive-aggression and suicidality in adolescents: a multi-center study. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The world journal of biological psychiatry*, 12(1), 33-41. doi: 10.3109/15622975.2010.518628