

Una mirada a la genética y epigenética en adicción a sustancias

Ricardo Sánchez Huesca¹, Liliana Berenice Templos Núñez¹

¹ Centros de Integración Juvenil, A. C.

Los trastornos por consumo de sustancias adictivas han demostrado tener una clara base genética y epigenética (Matus Ortega et al., 2012; Ruiz Contreras et al., 2010; Sanz, 2015). Se ha estimado que los factores genéticos pueden explicar entre 40% y 60% del desarrollo de la adicción, aunque la gran cantidad de polimorfismos encontrados dificulta la identificación de marcadores genéticos específicos (Kendler et al., 1994; Matus Ortega et al., 2012). Los genes son las unidades básicas funcionales de la herencia genética, se calcula que los seres humanos tienen entre 20 mil y 25 mil genes. El ácido desoxirribonucleico (ADN) es el material hereditario de los seres humanos y se encuentra en el núcleo celular, pero también una pequeña parte se localiza en las mitocondrias. En promedio, las secuencias de ADN de las personas son un 99.9% iguales, la variación del 0.1% representa tres millones de diferencias en los casi tres mil millones de pares de bases en la secuencia de ADN (Genetic Alliance, 2009). Esas diferencias contribuyen a variaciones evidentes como el color de ojos, cabello y altura, y a otras no evidentes como el mayor riesgo o protección de ataques cardíacos, cáncer, demencia o adicción a sustancias.

La evidencia indica que existen genes candidatos y polimorfismos (variaciones naturales en la secuencia del ADN) que contribuyen al surgimiento de una conducta adictiva, como aquellos que regulan la acción y transporte de la serotonina y la dopamina. Algunos estudios han indicado que la baja disponibilidad del receptor D₂ de la dopamina, sobre todo en el estriado, se asocia con el abuso de sustancias adictivas. Los genes cuya actividad se ha relacionado con este abuso son: polimorfismo corto del gen transportador de la serotonina o 5-HTTLPR (Gerra et al., 2010); monoamino oxidasa o MAOA, transportador de dopamina o DAT, receptor a dopamina D2 o DRD2, receptor a dopamina D3 o DRD3, Ankyrin Repeat And Kinase Domain Containing 1 o ANKK1 (alcohol), receptor a dopamina D4 o DRD4 (opioides, estimulantes y alcohol); dopamina beta hidroxilasa o DBH (estimu-

lantes) y catecol-O-metiltransferasa o COMT (alcohol y opioides; Gorwood et al., 2012).

Estas variaciones en los genes que regulan la actividad de la serotonina y la dopamina apuntan a un endofenotipo, es decir, un conglomerado de características internas que confieren vulnerabilidad a una persona debido a una alteración en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas, que es determinada por factores genéticos y que por tanto es heredable y estable (Díaz-Anzaldúa et al., 2013; Miranda et al., 2003). En el caso de las adicciones, el endofenotipo que se ha identificado se caracteriza por reactividad al estrés poco adaptativa, búsqueda de la novedad, disinhibición conductual e impulsividad, todo lo cual se traduce en una búsqueda extraordinaria de gratificación (sobre todo la inmediata) y una menor autoregulación (Gorwood et al., 2012; Prom-Wormley et al., 2017; Volkow & Muenke, 2012). Estas características se deben, en términos generales, a una disminución de la actividad de la corteza prefrontal y a una mayor actividad del sistema de recompensa (Prom-Wormley et al., 2017; Volkow & Muenke, 2012;).

Los genes relacionados con la actividad de las enzimas que metabolizan las sustancias psicoactivas en el cuerpo juegan otro papel importante en la conformación de una adicción, confiriendo mayor vulnerabilidad o protección para desarrollarla (Goldman et al., 2005; Ibañez, 2008; Mwenifumbo et al., 2008). A continuación, un vistazo a algunos hallazgos sobre la genética de la adicción a cuatro de las sustancias de mayor uso en el mundo: alcohol, nicotina, cannabis y cocaína.

Alcohol

El alcohol es la sustancia que más atención ha recibido en el campo de la genética. La investigación ha permitido señalar una gran cantidad de variantes genéticas que hipotéticamente actúan en diferentes etapas del ciclo de la adicción al alcohol, y que posiblemente forman una compleja red biológica funcional que explicaría este

Autor de correspondencia:

Ricardo Sánchez Huesca. Correo electrónico: direcciónnORMATIVA@cij.gob.mx, sanchezhuesca_ricardo@hotmail.com
doi: 10.28931/riiad.2022.1.06

trastorno. Por ejemplo, en la etapa de ingesta excesiva e intoxicación, se ha identificado al neuropéptido Y (relacionado con la reactividad al estrés y la ansiedad), al HTR2B (receptor de la serotonina 2B, implicado en la impulsividad y la personalidad antisocial) y a los genes receptores D2 y D4 (relacionados con el aprendizaje, la inhibición y la impulsividad). En la fase de síndrome de abstinencia, los genes candidatos son el CRHR1 (receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina, relacionado con la reactividad al estrés y la emocionalidad negativa) y el OPRK1 (receptor opioide Kappa 1, implicado en estados emocionales negativos como irritabilidad, depresión y anhedonia; Reilly et al., 2017).

Un efecto protector hacia la dependencia se encuentra en las variantes de los genes que controlan la actividad de las enzimas que metabolizan el alcohol: una alta actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa y una baja actividad de la aldehído deshidrogenasa dan lugar a la acumulación de acetaldehido, un producto tóxico que provoca efectos aversivos (Goldman et al., 2005; Ibañez, 2008).

Nicotina

Además de los genes relacionados con la transmisión de la dopamina, otros que han demostrado tener influencia para el desarrollo de dependencia a nicotina están implicados con la transmisión sináptica colinérgica (CHRN4, CHRNA1, CHRNA3, CHRNA5 y CHRNA7), glutaminérgica (GRM7 y GRM8) y con la recaptación de neurotransmisores (SLC6A4, SLC18A2 y SLC9A9), que tienen influencia en el aprendizaje y la memoria (Harari et al., 2012; Liu et al., 2015; Minica et al., 2017).

Las personas con variantes en los genes que provocan un metabolismo lento de la nicotina tienen menos predisposición para desarrollar tabaquismo. La evidencia indica que estas personas fuman una cantidad significativamente menor que aquellos que la metabolizan de forma normal, por lo que están en menor riesgo de desarrollar adicción a la nicotina (Mwenifumbo et al., 2008) y una mayor posibilidad de abandonar su consumo (Pianezza et al., 1998). El polimorfismo del gen regulador del transportador de dopamina también ha sido implicado en la protección contra el tabaquismo. Las personas portadoras de este polimorfismo (SLC6A3*9) tienen valores endógenos de dopamina más elevados, lo cual propicia una menor predisposición a fumar nicotina, un inicio de consumo más tardío, mayor facilidad para abandonarlo y para mantener la abstinencia (Barreco & González, 2012).

Cannabis

En el área de los trastornos por uso de cannabis la investigación ha identificado genes relacionados con el siste-

ma endocanabinoide. La señalización en este sistema es de gran importancia para la respuesta a la recompensa, el aprendizaje, la memoria, la coordinación motriz y la respuesta inmune, entre otros procesos (Mulligan, 2019; Prom-Wormley et al., 2017). El polimorfismo de un sólo nucleótido rs806380 localizado en el gen CNR1 (receptor cannabinoides 1) se asocia con desarrollar síntomas de dependencia a cannabis, mientras que el alelo G tiene un efecto protector (Hopfer, et al., 2006).

Un estudio comparativo realizado con 2,387 personas que consumían cannabis y 48,985 controles, identificó un locus genético en el cromosoma 8 que controla los niveles de expresión del gen CHRNA2 en el cerebro. Al parecer, los niveles bajos de expresión de este gen específicamente en el cerebelo se asocian con el trastorno por consumo de cannabis, incluyendo su diagnóstico a una edad más temprana. El papel del cerebelo en el desarrollo de la adicción podría estar relacionado con la anticipación a la recompensa y con el control inhibitorio. En esta estructura existe una alta densidad del receptor 1 de los cannabinoides que media el efecto del delta-9-tetrahidrocannabinol. Es entonces factible considerar que la vulnerabilidad a presentar el trastorno sea debido a una asociación biológica entre la baja expresión del CHRNA2 y una expresión aumentada del gen del receptor 1 de los cannabinoides (Demontis et al., 2019), con lo que el consumo sería una especie de compensación a la baja expresión del primero.

Cocaína

Los genes implicados con el abuso de esta sustancia están relacionados primordialmente con la función de la vía dopamínérgica, (gen DRD2), con la regulación de la señalización de la dopamina (ANKK1), con el metabolismo de ésta (DBH), con su degradación (COMT) y con su síntesis (TH; Prom-Wormley et al., 2017). También se ha descubierto que la ausencia de la proteína cinasa dependiente de calcio-calmodulina tipo IV (CAMK4) se asocia con un aumento en los efectos reforzantes de la cocaína. Las variantes en el gen que codifica la CAMK4 son un factor de riesgo para desarrollar adicción a esta sustancia (Bilbao et al., 2008).

Las variantes en el gen transportador de la serotonina también se han asociado al consumo de cocaína. Las personas con esta variante tienen un riesgo casi tres veces mayor de ser usuarios que aquellos que no la presentan. Esta variación se relaciona igualmente con conductas agresivas, impulsividad y personalidad antisocial (Gerra et al., 2007).

Hasta aquí el atisbo a las condiciones genéticas en algunas de las sustancias de mayor uso. Ante el escenario que plantea la investigación en el campo, surge la

pregunta si una persona con adicción a sustancias nace o se hace. Lo primero que debemos plantear es que la conducta de un ser humano es resultado de interacciones dinámicas complejas entre sus genes y su medio ambiente, se le denomina epigenética.

La epigenética es el estudio de los cambios en la expresión de los genes sin que dichos cambios impliquen una modificación del ADN. Se distinguen por su plasticidad y por ser estables, lo que los hace susceptibles de ser heredados (Cadet, 2016; Cavalli & Heard, 2019; Sanz, 2015).

Con base en este supuesto se han realizado investigaciones cuyo objetivo ha sido obtener un posible índice de heredabilidad para la adicción por sustancia, propone una escala de 0 a 1, donde 1 es mayor influencia genética y 0 mayor influencia ambiental (Ruiz et al., 2010). De acuerdo con esta escala, Goldman y colaboradores (2005) realizaron un estudio cuyos resultados de heredabilidad por sustancia fueron: cocaína, 0.7; opiáceos, 0.65; alcohol y nicotina, 0.55; sedantes, 0.5; cannabis, 0.45; estimulantes y alucinógenos, 0.39 (Goldman et al., 2005). Ninguno de sus índices alcanza el nivel 1.

Es claro que una adicción a sustancias no se basa exclusivamente en condiciones genéticas, más bien es resultado de una compleja interacción de los genes con condiciones y factores medioambientales. A continuación, se exponen algunos factores externos.

Existe evidencia que la adversidad ambiental en etapas tempranas y críticas del desarrollo es un factor de riesgo para desarrollar adicción a sustancias. Se ha demostrado que el estrés prenatal afecta el desarrollo del sistema mesocorticolímbico dopamínergico, el cual está relacionado con la búsqueda de la recompensa y la regulación de las emociones. Las personas con dificultades para lograr una regulación emocional y para demorar la entrega de la recompensa están en mayor riesgo de presentar consumo y adicción a sustancias (Champagne & Meaney, 2001; Pastor et al., 2017).

El estrés prenatal también provoca cambios epigenéticos en los genes que regulan el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés); se trata de una neurotrofina que desempeña un papel crítico en el desarrollo del cerebro y continúa ejerciendo influencia en la plasticidad del sistema nervioso maduro, así como en el mantenimiento neuronal, formación de nuevas sinapsis y en procesos como la memoria y el aprendizaje (Armas et al., 2010; Lima Giacobbo et al., 2019).

Recientemente se ha pensado que el BDNF puede ser considerado un biomarcador en la práctica clínica, ya que sus concentraciones pueden ser medidas en plasma y suero y representar una medida de actividad del sistema nervioso.

Los niveles bajos de BDNF se asocian a consumo de sustancias adictivas, juego patológico, *craving*, síndrome de abstinencia, poca adherencia al tratamiento, recaídas y psicosis inducida por sustancias (Palma-Álvarez et al., 2017).

Una conducta parental que produce estrés en los hijos pequeños es la negligencia y falta de afecto. La evidencia apunta que tener padres negligentes y ser portador de una modificación en el gen que se encarga de regular el transporte de la serotonina en el cerebro, se asocia a pobre autorregulación emocional y conductual y al consumo de sustancias (Champagne & Meaney, 2001; Gerra et al., 2010; Nemerooff, 2016; Peña et al., 2017; Shoji & Kato, 2009).

Al igual que la negligencia y la falta de afecto, la violencia, el maltrato y el abuso sexual en los primeros años de vida pueden provocar alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario suprarrenal, el cual se relaciona con la forma en que se reacciona a las situaciones estresantes, provocar cambios en la morfología, por ejemplo en el cuerpo calloso y la amígdala, función cerebral (corteza hipoactiva), y en la expresión génica de la vía de recompensa mesolímbica, todo lo cual está implicado en el desarrollo de la adicción a sustancias (Anacker et al., 2014; Cummings et al., 2011; Enoch, 2011).

Contrario a los datos anteriores, se ha hallado que estilos de crianza positivos y cálidos pueden contrarrestar el riesgo que representa ser portador de una variante en el gen que regula el transporte de la serotonina en el cerebro. La cercanía afectiva de la madre, padre u otro cuidador del infante estimula vías sensoriales que liberan serotonina en el hipocampo, lo cual contribuye a un manejo adecuado del estrés (Brody et al., 2009; Mills-Koonce et al., 2007).

Las condiciones sociales estresantes también pueden promover cambios epigenéticos asociados a mayor vulnerabilidad para desarrollar una adicción. Situaciones de pobreza económica en la infancia se relacionan con mayor riesgo de psicopatología, probablemente por el estrés crónico que provoca y por los cambios epigenéticos que alteran la expresión del gen transportador de la serotonina y de los sistemas de regulación del estrés. Crecer en pobreza durante la infancia produce también cambios neurobiológicos, específicamente en la amígdala la cual tiene mayor actividad, y en la corteza prefrontal, cuya actividad decrece y ello afecta las funciones ejecutivas y de autorregulación, ambas condiciones asociadas al consumo de sustancias (Kim et al., 2013).

También se ha demostrado que experimentar violencia social o conflictos armados puede provocar cambios epigenéticos que influyen en la salud física y mental, y que a su vez derivan en alteraciones en el hipocampo y en el gen que regula la actividad del BDNF. Los efectos

de las violencias sociales se han documentado a partir de estudios con sobrevivientes de la Segunda Guerra Mundial, la guerra de Vietnam, la guerra del Golfo Pérsico y de conflictos civiles en países como Kenia, entre otros. Las alteraciones epigenéticas como resultado de las guerras y conflictos armados, se asocian con problemas cardíacos, envejecimiento prematuro, alteraciones en el sistema inmune y trastornos mentales, como dependencia a alcohol y trastorno de estrés postraumático (Korinek et al., 2019; McNerney et al., 2018; Minton et al., 2013; Ramo- Fernández et al., 2015; Straight et al., 2020; Trivedi et al., 2019).

CONCLUSIONES

Los factores genéticos ubican a los hijos de padres con adicción a sustancias adictivas en una posición de vulnerabilidad; sin embargo, esta predisposición genética no es destino, ya que la expresión de los genes depende de muchas condiciones del medio ambiente cercano como las relaciones familiares y el contexto social. Múltiples estudios muestran que relaciones familiares de afecto y cercanía, especialmente durante el periodo de formación de los primeros años de vida, pueden evitar la expresión de condiciones genéticas asociadas a la adicción, en tanto que vínculos de negligencia y abuso podrían propiciar que una persona sin antecedentes familiares de adicción estructure un trastorno por uso de sustancias. Este dato en específico sería muy útil a considerar en la conformación de programas de prevención, a fin de estimular factores positivos que puedan crear resiliencia y prevenir o modificar patrones de relación que estimulen el posible el uso de sustancias.

Los hallazgos en el campo de la epigenética de las adicciones deberían ser la base para la creación de programas de prevención selectiva e indicada, al proporcionar evidencia científica acerca del por qué y cómo el desarrollo temprano y las relaciones familiares y medioambientales se convierten en factores de vulnerabilidad, riesgo o protección para el uso y abuso de sustancias.

Antes de concluir, resulta relevante hacer referencia a la condición sanitaria actual. La pandemia por COVID-19 ha obligado a modificar profundamente estilos de vida; en el mundo se han vivido situaciones de estrés crónico, lo que neurobiológicamente se puede traducir como vivir continuamente evocando el sistema de alerta regulado por dos sistemas interrelacionados: el sistema simpático-adrenérgico (que produce adrenalina) y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (que produce cortisol). La activación continua y descontrolada de esos sistemas se asocia a trastornos mentales como ansiedad severa, estrés tóxico y estrés postraumático. Dada la influencia del ambiente en la expresión de los genes y en la neurobiología, es

importante preguntarse cómo afectará esta pandemia a las generaciones siguientes en su salud física y mental, incluido el abuso de sustancias.

Para finalizar, hay que señalar la importancia de continuar realizando estudios sobre las bases genéticas y neurobiológicas de la adicción, ya que sus hallazgos permitirán avanzar hacia una medicina de precisión, tanto en el sentido preventivo como profiláctico.

REFERENCIAS

- Anacker, C., O'Donnell, K., J., & Meaney, M. J. (2014). Early life adversity and the epigenetic programming of hypothalamic-pituitaryadrenal function. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), 31-333. doi:10.31887/DCNS.2014.16.3/canacker
- Armas, G., Pezoa, R. E., & Vásquez, J. A. (2010). Factor neurotrófico derivado del cerebro en el trastorno depresivo mayor. *El Residente*, 5(1), 19-21.
- Barrueco, M. & González, R. (2012). Genotipo y dependencia nicotínica. *Revista de Patología Respiratoria*, 15(4), 97-100.
- Bilbao, A., Rodríguez Parkitna, J., Engblom, D., Perreau-Lenz, S., Sanchis-Segura, C., Schneider, M., Konopka, Westphal, M., Breen, G., Desrivieres, S., Klugmann, M., Guindalini, C., Vallada, H., Laranjeira, R., Rodriguez de Fonseca, F., Schumann, G., Schütz, G., & Spanagel R. (2008). Loss of the Ca2/calmodulin-dependent protein kinase type IV in dopaminoceptive neurons enhances behavioral effects of cocaine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(45), 17549-17554. doi:10.1073/pnas.0803959105
- Brody, G. H., Beach, S. R. H., Philibert, R. A., Chen, Y., Lei, M. K., McBride Murry, V., & Brown, A. C. (2009). Parenting Moderates a Genetic Vulnerability Factor in Longitudinal Increases in Youths' Substance Use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 77(1), 1-11. doi: 10.1037/a0012996
- Cadet, J. L. (2016). Epigenetics of Stress, Addiction, and Resilience: Therapeutic Implications. *Molecular Neurobiology*, 53(1), 545-560. doi:10.1007/s12035-014-9040-y
- Cavalli, G. & Heard, E. (2019). Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature, Nature Publishing Group*, 571(7766), 489-499. doi:10.1038/s41586-019-1411-0
- Champagne, F., & Meaney, M. J. (2001) Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Progress in Brain Research*, 133, 287-302. doi:10.1016/s0079-6123(01)33022-4
- Cummings, J. A., Gow, B. A., Westenbroek, C., Clinton, S. M., Akil, H., & Becker, J. B. (2011) Effects of a selectively bred novelty-seeking phenotype on the motivation to take cocaine in male and female rats. *Biology of Sex Differences*, 2(3), 1-10. doi: 10.1186/2042-6410-2-3
- Demontis, D., Rajagopal, V. M., Thorgeirsson, T. E., Als, T. D., Grove, J., Leppala, K., Gudbjartsson, D. F., Pallesen, J., Hjorthøj, C., Reginsson, G., Tyrfingsson, T., Runarsdottir, V., Qvist, P., Hva-regaard Christensen, J., Bybjerg-Grauholt, J., Bækvad-Han-

- sen, M., Huckins, L. M., Stahl, E. A., Timmermann, A. ... Børglum, A. D. (2019) Genome-wide association study implicates CHRNA2 in cannabis use disorder. *Nature Neuroscience*, 22(7), 1066-1074. doi:10.1038/s41593-019-0416-1
- Díaz-Anzaldúa, A., Velázquez-Pérez, J., Nani-Vázquez, A., & Berlanga, C. (2013). Endophenotypes and biomarkers: an approach to molecular genetic studies of mental disorders. *Salud Mental*, 36, 181-188.
- Enoch, M. A. (2011). The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology*, 214(1), 17-31. doi:10.1007/s00213-010-1916-6
- Genetic Alliance. (2009). *Cómo entender la genética: una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio*. Nueva York: The New York – Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Castaldini, L., Garofano, L., Manfredini, M., Somaini, L., Gerra, M. L., & Donnini, C. (2010). Relevance of Perceived Childhood Neglect, 5-HTT Gene Variants and Hypothalamus–Pituitary–Adrenal Axis Dysregulation to Substance Abuse Susceptibility. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 153B, 715-722.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Garofano, L., Ciusa, F., Moi, G., Avanzini, P., Talarico, E., Gardini, F., Brambilla, F., Manfredini, M., Donnini, C. (2007). Perceived Parenting Behavior in the Childhood of Cocaine Users: Relationship With Genotype and Personality Traits. *American Journal of Medical Genetics Part B* 144B, 52-57.
- Goldman, D., Oroszi, G., & Ducci, F. (2005). The Genetics of Addictions: Uncovering the genes. *Nature Reviews*, 6, 521-32.
- Gorwood, P., Le Strat, Y., Ramoz, N., Dubertret, C., Moalic, J. M., & Simonneau, M. (2012). Genetics of dopamine receptors and drug addiction. *Human Genetics*, 131, 803-822. doi:10.1007/s00439-012-1145-7
- Harari, O., Wang, J. C., Bucholz, K., Edenberg, H. J., Heath, A., Martin, N. G., Pergadia, M. L., Montgomery, G., Schrage, A., Bierut, L. J., Madden, P. F., & Goate, A. M. (2012). Pathway analysis of smoking quantity in multiple GWAS identifies cholinergic and sensory pathways. *PLoS One*, 7, e50913. doi:10.1371/journal.pone.0050913
- Hopfer, C. J., Young, S. E., Purcell, S., Crowley, T. J., Stallings, M. C., Corley, R. P., Rhee, S. H., Smolen, A., Krauter, K., Hewitt, J. K. & Ehringer, M. A. (2006). Cannabis Receptor Haplotype Associated With Fewer Cannabis Dependence Symptoms in Adolescents. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141B(8), 895-901. doi:10.1002/ajmg.b.30378
- Ibañez, A. (2008). Genética de las adicciones. *Adicciones*, 20(2), 103-110.
- Kendler, K. S., Neale, M. C., Heath, A. C., Kessler, R. C., & Eaves, L. J. (1994). A twin-family study of alcoholism in women. *The American Journal of Psychiatry*, 151, 707-715 (1994). doi:10.1176/ajp.151.5.707
- Kim, P., Evans, G. W., Ansgadt, M., Ho, S., Sripada, C. S., Swain, J. E., Liberzon, I., & Phan, L. K. (2013). Effects of childhood poverty and chronic stress on emotion regulatory brain function in adulthood. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 10(46), 18442-18447. doi:10.1073/pnas.1308240110
- Korinek, K., Teerawichitchainan, B., Zimmer, Z., Brindle, E., Kim Chuc, N. T., Minh, N. H., & Toan K. T. (2019). Design and measurement in a study of war exposure, health, and aging: protocol for the Vietnam health and aging study. *BMC Public Health*, 19, 1351. doi:10.1186/s12889-019-7680-6
- Lima Giacobbo, B., Doorduin, J., Klein, H. C., Dierckx, R. A., Bromberg, E., & de Vries, E. F. J. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Molecular Neurobiology*, 56, 3295-3312. doi:10.1007/s12035-018-1283-6.
- Liu, M., Fan, R., Liu, X., Cheng, F., & Wang, J. (2015). Pathways and networks-based analysis of candidate genes associated with nicotine addiction. *PLoS One*, 10, e0127438. doi:10.1371/journal.pone.0127438
- Matus Ortega, M., Calva Nieves, J. C., Flores Zamora, A., Leff Gelman, P. & Antón Palma, B. (2012). Las adicciones, hallazgos genómicos. *Salud Mental*, 35, 129-135.
- McNerney, M. W., Sheng, T., Nechvatal, J. M., Lee, A. G., Lyons, D. M., Soman, S., Liao, C. P., O'Hara, R., Hallmayer, J., Taylor, J. Ashford, J. W., Yesavage, J., & Adamson, M. M. (2018) Integration of neural and epigenetic contributions to posttraumatic stress symptoms: The role of hippocampal volume and glucocorticoid receptor gene methylation. *PLoS ONE*, 13(2), e0192222. doi:10.1371/journal.pone.0192222
- Mills-Koonce, W. R., Gariépy, J. L., Propper, C., Sutton, K., Calkins, S., Moore, G., & Cox, M. (2007). Infant and parent factors associated with early maternal sensitivity: A caregiver-attachment systems approach. *Infant Behavior & Development*, 30, 114-126. doi:10.1016/j.infbeh.2006.11.010
- Minica, C. C., Mbarek, H., Pool, R., Dolan, C. V., Boomsma, D. I., & Vink, J. M. (2017). Pathways to smoking behaviours: Biological insights from the Tobacco and Genetics Consortium meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 22, 82-88. doi: 10.1038/mp.2016.20
- Minton, J., Vanderbloemen, L., & Dorling, D. (2013). Visualizing Europe's demographic scars with coplots and contour plots. *International Journal of Epidemiology*, 42, 1164-1176. doi:10.1093/ije/dyt115
- Miranda, A. L., López Jaramillo, C., García Valencia, J., & Ospina Duque, J. (2003). El uso de endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 32(3), 237- 248.
- Mulligan, M. K. (2019). Genetic Factors in Cannabinoid Use and Dependence. *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology*, 129-149. doi:10.1007/978-3-030-21737-2_7
- Mwenifumbo, J. C., Lessov-Schlaggar, C. N., Zhou, Q., Krasnow, R. E., Swan, G. E., Benowitz, N. L., & Tybdale, R. F. (2008). Identification of novel CYP2A6*1B variants: The CYP2A6*1B allele is associated with faster in vivo nicotine metabolism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83, 115-121.
- Nemeroff, C. B. (2016). Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect. *Neuron*, 89, 892- 909. doi:10.1016/j.neuron.2016.01.019

- Palma-Álvarez, R. F., Ros-Cucurull, E., Amaro-Hosey, K., Rodriguez-Cintas, L., Grau-López, L., Corominas-Roso, M., Sánchez-Mora, C., & Roncero, C. (2017). Peripheral levels of BDNF and opiate-use disorder: literature review and update. *Reviews in the Neurosciences*, 28(5), 499-508. doi:10.1515/revneuro-2016-0078
- Pastor, V., Antonelli, M. C. & Pallarés, M. E. (2017). Unravelling the Link Between Prenatal Stress, Dopamine and Substance Use Disorder. *Neurotoxicity Research*, 31(1), 169-186. doi:10.1007/s12640-016-9674-9
- Peña, C. J., Kronman, H. G., Walker, D. M., Cates, H. M., Bagot, R. C., Purushothaman, I., Issler, O., Loth, Y. E., Leong, T., Kiraly, D. D., Goodman, E., Neve, R. L., Shen, L., & Nestler, E. J. (2017). Early life stress confers lifelong stress susceptibility in mice via ventral tegmental area OTX2. *Science*, 356, 1185-1188. doi:10.1126/science.aan4491
- Pianezza, M. L., Sellers, E. M., & Tyndale, R. F., (1998). *Nicotine metabolism defect reduces smoking*. *Nature*, 393, 750.
- Prom-Wormley, E. C., Ebejer, J., Dick, D. M., & Bowers, M. S. (2017). The genetic epidemiology of substance use disorder: A Review. *Drug and Alcohol Dependence*, 180, 241-259. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.06.040
- Ramo-Fernández, L., Schneider, A., Wilker, S., & Kolassa, I. T. (2015). Epigenetic Alterations Associated with War Trauma and Childhood Maltreatment. *Behavioral Sciences The Law*, 33, 701-721. doi: 10.1002/bls.2200
- Reilly, M. T., Noronha, A., Goldman, D., & Koob, G. F. (2017). Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle. *Neuropharmacology*, 122, 3-21. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.01.017
- Ruiz Contreras, A., Méndez, M., Prieto, B., Romano, A., Caynas, S., & Prospéro, O. (2010). El cerebro, las drogas y los genes. *Salud Mental*, 33, 535-542.
- Sanz, M. J. M. (2015). *Epidemiología y trastornos psiquiátricos*. Pediatría Integral, 524-531.
- Shoji, H., & Kato, K. (2009). Maternal care affects the development of maternal behavior in inbred mice. *Developmental Psychobiology*, 51(4), 345-357. doi:10.1002/dev.20375
- Straight, B., Fisher, G., Needham, B. L., Naugle, A., Olungah, C., Wantijirattikal, P., Root, C., Farman, J., Barkman, T., & Lalancette, C. (2020). Lifetime stress and war exposure timing may predict methylation changes at NR3C1 based on a pilot study in a warrior cohort in a small-scale society in Kenya. *American Journal of Human Biology*, 33(4), 1-18. doi:10.1002/ajhb.23515
- Trivedi, M. S., Abreu, M. M., Sarria, L., Rose, N., Ahmed, D., Beljanski, V., Flethcer, M. A., Klimas, N., & Nathanson, L. (2019). Alterations in DNA Methylation Status Associated with Gulf War Illness. *DNA and Cell Biology*, 38(6), 561-571. doi:10.1089/dna.2018.4469
- Volkow, N. D., & Muenke, M. (2012). The genetics of addiction. *Human Genetics*, 131, 773-777. doi:10.1007/s00439-012-1173-3