

Farmacogenética en el tratamiento del alcoholismo

Miguel Marcos Martín*, Isabel Pastor Encinas*, F. Javier Laso Guzmán**.

El tratamiento de los pacientes con alcoholismo presenta numerosos retos y complejidades, entre los que destaca la gran variabilidad en la respuesta a los diferentes tratamientos disponibles. Debido a ello, se han realizado numerosos estudios para identificar factores asociados a una mejor respuesta a tratamientos específicos, entre los que destacan los estudios farmacogenéticos. En esta revisión se expone la evidencia científica en el campo de la farmacogenética del alcoholismo, en lo que supone una aproximación a una medicina individualizada en pacientes con abuso o dependencia de alcohol.

Los pacientes con abuso y dependencia de alcohol presentan un curso crónico con frecuentes recaídas y una gran heterogeneidad en su evolución clínica y en la respuesta a los diferentes tratamientos disponibles

Introducción

Bajo el término alcoholismo se agrupan un conjunto heterogéneo de trastornos cuyo denominador común es su relación con la ingesta excesiva de etanol. Estos trastornos son la consecuencia de los cambios que se producen en los circuitos neuronales que regulan el sistema de recompensa cerebral, proceso complejo y aún no comprendido por completo. A diferencia de otras muchas drogas de abuso, el alcohol no interactúa con un receptor específico en el cerebro, sino que lo hace sobre diversos receptores neuronales, interfiriendo y modulando diferentes sistemas de neurotransmisión. De esta forma, el alcohol potencia la transmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbico, centro fundamental del sistema de recompensa, que se encuentra a su vez modulado por diferentes sistemas de neurotransmisores como el opioide, el serotoninérgico, el GABAérgico, el glutamatérgico y otros [1]. Además, a diferencia de otras sustancias adictivas, el etanol es un tóxico celular y, por ello, su consumo ocasiona graves alteraciones en un gran número de tejidos y sistemas del organismo, con el consiguiente desarrollo de enfermedades crónicas.

Entre los posibles trastornos derivados del consumo de alcohol, la dependencia y el abuso de esta sustancia son responsables

de buena parte de la carga de morbilidad asociada a esta droga. En concreto, los pacientes con estos trastornos presentan un curso crónico, con frecuentes recaídas, y una gran heterogeneidad en su evolución clínica y en la respuesta a los diferentes tratamientos disponibles. Debido a esta variabilidad, se han realizado numerosos estudios para identificar factores que puedan hacer a los pacientes más susceptibles de responder a determinadas medicaciones o tratamientos psicoterápicos, todo ello con el objetivo de permitir un abordaje individualizado y más eficaz en cada paciente.

El objetivo de este trabajo es precisamente revisar los diferentes estudios que se han llevado a cabo en el campo de la farmacogenética del tratamiento del alcoholismo, y resumir las evidencias disponibles en este área. Para ello, valoraremos por separado los estudios realizados sobre fármacos que influyen en los diferentes sistemas y circuitos neuronales implicados en el abuso y la dependencia de alcohol.

Sistema opioide

El sistema opioide se encuentra implicado en la adicción al alcohol debido a su papel como mediador de los efectos reforzadores del etanol y modulador de su consumo. No es extraño, por tanto, que antagonistas de los receptores opioides, como la naltrexona, se

Miguel Marcos Martín*, Isabel Pastor Encinas*, F. Javier Laso Guzmán**
Unidad de Alcoholismo.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca.

*Ambos autores han colaborado de igual forma en este manuscrito.

**Autor de

correspondencia: F. Javier Laso Guzmán. Jefe de Servicio Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. Paseo San Vicente 58-182, 37007. Salamanca.

Tabla 1. Resultados de los estudios realizados en alcohólicos con dependencia en relación con el efecto del polimorfismo A118G en el tratamiento con naltrexona

Primer autor, año	Dosis de naltrexona y período de seguimiento	N	Genotipo OPRM1 A118G	N	Pacientes abstinentes (n,%)	Pacientes con recaída (n, %)
Rubio et al, 2002 [5]	50 mg/día 12 semanas	45	AA	29	20 (69,0)	9 (31,0)
			AG o GG	16	12 (75,0)	4 (25,0)
Oslin et al, 2003 [6]	50-100 mg/día 12 semanas	71	AA	48	20 (41,7)	23 (47,9)
			AG o GG	23	11 (47,8)	6 (26,1)
Gelernter et al, 2007 [8]	50 mg/día 12 semanas	131	AA	98		35 (35,7)
			AG o GG	33		12 (36,0)
Anton et al, 2008 [7]	100 mg/día 16 semanas	146	AA	115		52 (45,2)
			AG o GG	31		4 (12,9)
O'Malley et al, 2008 [9]	50 mg/día 16 semanas	28	AA	25	9 (36,0)	16 (64,0)
			AG o GG	3	1 (33,3)	2 (66,67)
Kim et al, 2009 [4]	50 mg/día 12 semanas	32	AA	16	8 (50,0)	6 (37,5)
			AG o GG	16	7 (43,75)	3 (18,75)

hayan mostrado eficaces en el tratamiento de la dependencia alcohólica. Este fármaco, así como la naloxona y el nalmefene, se comportan como antagonistas competitivos de las tres clases principales de receptores opioides (μ , δ y κ), codificados por los genes *OPRM1*, *OPRD1* y *OPRK1*, respectivamente.

En este contexto, se han realizado estudios que analizan el efecto modulador de variantes alélicas en dichos genes con la respuesta al tratamiento con naltrexona. El mayor número de estudios se han centrado en el efecto del polimorfismo 118A>G, localizado en el exón 1 del gen *OPRM1*, dado que el receptor opioide- μ es el que presenta una mayor afinidad por la naltrexona. La posesión del alelo G de este polimorfismo determina una sustitución de asparagina por aspartato en la posición 40 de la secuencia de aminoácidos del receptor, lo cual, a su vez, incrementa la afinidad por antagonistas opioides. Los resultados de los diferentes estudios en los que se analiza el papel de este polimorfismo en el tratamiento con naltrexona parecen sugerir que los pacientes alcohólicos con el alelo G responden mejor a este fármaco que los pacientes con el alelo A [2,3]. Sin embargo, es difícil extraer conclusiones claras de los estudios realizados, fundamentalmente debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas (pacientes con dependencia alcohólica, con abuso de alcohol o con consumo excesivo) y a las diferentes variables de respuesta estudiadas (recaída, grado de abstinencia, número de días con consumo excesivo de alcohol, etc.).

Existen datos que apoyan específicamente que los pacientes con dependencia alcohólica presentan menos recaídas en tratamiento con naltrexona si poseen el alelo 118G del gen OPRM1

Para intentar superar estas limitaciones, nuestro grupo de investigación ha realizado recientemente un meta-análisis con el objetivo de integrar los resultados de estudios que analizan la respuesta al tratamiento con naltrexona en función de la presencia del polimorfismo A118G en el gen *OPRM1*, centrándonos únicamente en pacientes con dependencia alcohólica [2]. En esta revisión sistemática hemos identificado seis estudios de características similares (Tabla 1), cuyos resultados, por tanto, podían ser combinados mediante un meta-análisis. Como características comunes de estos seis estudios, todos se habían realizado en pacientes con dependencia alcohólica (definidos con criterios DSM-III-R o DSM-IV) que habían sido tratados con naltrexona a dosis variables entre 50 y 100 mg/día por un espacio de 12-16 semanas. Además, se había recogido la presencia de recaídas y, en cuatro de los estudios, el grado de abstinencia. Como se muestra en la tabla 1, cuatro de los trabajos [4-7] mostraron que el porcentaje de pacientes que sufrieron recaídas bajo tratamiento con naltrexona fue menor entre los alcohólicos que poseían el alelo G (genotipos GG o GA) que entre los que poseían el genotipo AA. Dado que en los otros dos estudios el porcentaje de recaídas fue similar entre los pacientes que poseían uno u otro genotipo [8,9], el meta-análisis realizado bajo el modelo de efectos aleatorios mostró que la posesión del alelo G (genotipos GG o GA) estaba asociada con una menor tasa de recaídas en pacientes con dependencia alcohólica en tratamiento con naltrexona (Odds ratio: 1,95; Intervalo de confianza al 95%: 1,06-3,66). No se encontró, sin embargo, ninguna asociación estadísticamente significativa entre el mantenimiento de la abstinencia y la presencia de esta variante genética. Por tanto, a la luz de la evidencia científica disponible, se puede concluir que los pacientes con dependencia alcohólica presentan menos recaídas en tratamiento con naltrexona si poseen el alelo 118G del gen *OPRM1* que si poseen el genotipo AA. Sin embargo, dado el escaso número de trabajos disponibles y las dificultades metodológicas, así como el escaso número de sujetos incluidos en algunos estudios, es precisa la realización de más estudios

antes de generalizar estas conclusiones en la práctica clínica diaria.

En otros estudios farmacogenéticos relacionados con el sistema opioide se han analizado, además del polimorfismo A118G, otros polimorfismos en el gen *OPRM1* y en los genes *OPRD1* y *OPRK1*; por lo que respecta a su relación con la respuesta a naltrexona [8] o nalmefene [10] en pacientes con dependencia del alcohol no se han encontrado resultados significativos.

El genotipo del polimorfismo Taq1 del gen del receptor D2 de dopamina podría ser útil para determinar si es más eficaz el uso de acamprosato o de naltrexona para el tratamiento del craving

Sistema dopaminérgico

La dopamina juega un papel importante en el refuerzo positivo producido por el consumo de alcohol. La presencia de polimorfismos en alguno de los genes relacionados con su síntesis y degradación, con su recaptación o con los cinco subtipos de receptores, podría afectar a la vulnerabilidad al alcohol. Los genes del sistema dopaminérgico más estudiados han sido los que codifican los receptores, especialmente el D2, codificado por el gen *DRD2*. En 1990, se estudió en cerebros procedentes de autopsias de alcohólicos la primera variante identificada de este gen, la TaqI A, localizada en una zona no codificadora del extremo 3', encontrándose una asociación positiva entre el alelo TaqI A1 y el alcoholismo; este polimorfismo no modifica la proteína, pero se ha asociado con una menor disponibilidad de receptores cerebrales de dopamina. Desde entonces, se han hecho múltiples estudios que no siempre han corroborado estos resultados, y en estudios de ligamiento y asociación más amplios y más cuidadosamente controlados, los resultados han sido, en la mayoría de los casos, conflictivos [11,12]. Se han estudiado también polimorfismos de los genes que codifican otros receptores de la dopamina como el *DRD1*, *DRD3* y *DRD4* y del transportador de dopamina, con resultados variables. Con respecto a la respuesta al tratamiento, es difícil extraer conclusiones claras por razones similares a las referidas en el apartado del sistema opioide, en particular porque son escasos los estudios realizados.

Ooteman *et al* [13] compararon si era más

eficaz la naltrexona o el acamprosato para prevenir el "craving" (deseo irrefrenable de consumo), dependiendo de los genotipos del polimorfismo *DRD2* Taq 1 A1/A2; se constató que en los homocigotos para el alelo A1 era más eficaz el uso de acamprosato (activa el neurotransmisor-inhibidor de la transmisión GABA, y asimismo posee una acción antagonista de los aminoácidos excitatorios, particularmente el glutamato), mientras que en los homocigotos para el alelo A2 lo era la naltrexona (antagonista opioide). Este mismo polimorfismo se estudió comparando el tratamiento con bromocriptina frente a placebo [3], y se observó que los portadores del alelo A1 tratados con bromocriptina presentaban menos "craving" y menos ansiedad que los tratados con placebo. En este mismo gen se estudió la relación entre otro polimorfismo (rs6276, que implica un cambio de A por G en el exón 8) y el tratamiento con tiapride (antagonista del receptor D2 de la dopamina): para controlar el síndrome de abstinencia, los homocigotos para el alelo A necesitaban dosis más altas de tiapride que los pacientes portadores del alelo G [14]. Del gen del receptor D1 de la dopamina (*DRD1*) se ha estudiado el polimorfismo D2+1403D1 (rs686) [13] y su relación con el tratamiento con naltrexona o acamprosato, sin encontrar ninguna relación. Por lo que respecta al gen del receptor D4 (*DRD4*), se ha estudiado un polimorfismo consistente en una repetición en tándem (VNTR) de 48 pares de bases (donde el alelo L implica 7 o más repeticiones y el alelo S menos de 7 repeticiones), y su relación con el tratamiento con naltrexona [15], sin encontrar asociación; también este mismo polimorfismo se ha analizado valorando la eficacia para prevenir el "craving" de la olanzapina (antagonista de los receptores tipo 2 de serotonina 5-HT₂- y de los receptores D2 y D4 de la dopamina) frente a la eficacia de la ciproheptadina [3], con el resultado de que la olanzapina reduce el "craving" en los portadores del alelo L.

Sistema serotoninérgico

La serotonina se asocia con los efectos de refuerzo del alcohol a través de sus efectos de regulación del humor y de reducción

de la ansiedad. Los antagonistas del receptor 5HT₃ bloquean el efecto liberador de dopamina producido por el alcohol en el núcleo accumbens, y los inhibidores de la recaptación de serotonina previenen los síntomas de abstinencia de alcohol. Se han realizado estudios de asociación entre el desarrollo de alcoholismo y polimorfismos de los genes que codifican receptores de serotonina (*HTR1A*, *HTR2A*, *HTR2C*) y del transportador de serotonina (*SLC6A4* inserción/delección de 44 pares de bases en la región promotora cuyos alelos L y S tienen diferente eficacia transcriptora), con resultados dispares [16]. Con respecto a la relación de los polimorfismos del sistema serotoninérgico y la respuesta al tratamiento, los estudios realizados son muy escasos. Johnson y colaboradores [17] analizaron dos polimorfismos del gen transportador de serotonina: *SLC6A4* región promotora y un polimorfismo que supone un cambio de G por T en la región posterior no traducida (rs1042173), y su relación con la respuesta al tratamiento con ondansetrón o placebo. En este estudio, respondieron mejor al tratamiento con ondansetrón, con un mayor número de días abstinentes, los homocigotos para el alelo L del polimorfismo de la región promotora; cuando se estudiaron conjuntamente los dos polimorfismos, se detectó que la respuesta al ondansetrón era mayor en los portadores del genotipo LL/TT. También se ha estudiado la relación del polimorfismo del gen del transportador de la serotonina, localizado en la región promotora, y el tratamiento con sertralina (inhibidor de la recaptación de serotonina); los homocigotos para el alelo L respondieron mejor al tratamiento [18].

Sistemas gabaérgico y glutamatérgico

La mayor parte de las acciones del etanol se deben a su interacción con dos receptores concretos, el del GABA y el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio por excelencia del sistema nervioso central, mientras que el glutamato es el principal neurotransmisor excitador. El etanol potencia la acción del GABA y antagoniza la acción del glutamato; consecuentemente, en el cerebro, el etanol potencia al inhibidor e inhibe al excitador por lo que sus acciones son propiamente las de un depresor del sistema nervioso central [19]. Los efectos ansiolíticos y sedantes del etanol se han relacionado con su unión a los receptores GABA_A, compuestos por varias subunidades agrupadas en familias y localizadas en cromosomas diferentes. Se ha descrito la asociación de polimorfismos de genes codificantes de la subunidad alfa₂ del receptor GABA_A

(*GABRA2*) con la dependencia del alcohol. Los estudios de polimorfismos de estos genes y su relación con la respuesta al tratamiento son muy escasos. Del estudio del polimorfismo rs279858 (cambio de A por G) de *GABRA2* se infiere que los homocigotos para el alelo A responden mejor a la psicoterapia que el resto de genotipos [3]. Del gen *GABRA6* se ha estudiado la relación del polimorfismo T+1519C con el tratamiento con acamprosato o con naltrexona, constatándose una mayor eficacia del acamprosato en los portadores del alelo C, mientras que la naltrexona fue más eficaz en los portadores del alelo T [13]. Del gen *GABRA2* se estudió un polimorfismo (C+1412T) y su relación con el tratamiento con acamprosato; dicho tratamiento fue más eficaz en homocigotos para el alelo T [13]. No se encontró asociación del polimorfismo G+3145A del gen *GABRG2* con la respuesta al tratamiento con acamprosato [13]. Por otro lado, de la subunidad NR2B del receptor NMDA del glutamato, codificada por el gen *GRIN2B*, se ha estudiado el polimorfismo C2664T (rs1806201) y su relación con el tratamiento con acamprosato, sin encontrar diferencias en la respuesta al tratamiento [13].

Finalmente, se ha estudiado la relación del tratamiento con topiramato con el polimorfismo del gen *GRIK1* (rs2832407), codificante de la subunidad GluR5 del receptor de glutamato de tipo kainato; ninguno de los genotipos estudiados modifica la respuesta al tratamiento, pero existe una relación con la gravedad de los efectos adversos producidos por el topiramato y sus niveles séricos [20].

Conclusiones

En enfermedades como el alcoholismo, caracterizadas por una gran heterogeneidad en la presentación y evolución clínica y en la respuesta a las diferentes terapias, los avances en farmacogenética pueden incrementar la eficacia de los diferentes tratamientos. De esta forma, será posible administrar aquellos fármacos cuyo efecto beneficioso sea más probable, así como reducir costes y efectos secundarios, al desaconsejar medidas terapéuticas con menor probabilidad de respuesta. Los datos disponibles en la actualidad apuntan sobre todo hacia un posible efecto modulador del polimorfismo A118G del gen *OPRM1* en el tratamiento con naltrexona, de forma que los pacientes con dependencia alcohólica y el alelo G de este polimorfismo presentan mejor respuesta al tratamiento con naltrexona. En menor medida, existen datos que apuntan a que, dependiendo de cuál sea el genotipo del polimorfismo Taq1 del gen

Es necesario llevar a cabo estudios farmacogenéticos más amplios y con un diseño adecuado antes de poder trasladar estos avances a las guías clínicas.

del receptor D2 de dopamina, podría estar indicada la administración de acamprosato o naltrexona para el tratamiento del "craving". Del resto de los genes estudiados, los trabajos son tan escasos que no se puede obtener ninguna recomendación. Por tanto, es necesario llevar a cabo estudios más amplios y con un diseño adecuado para que podamos trasladar estos avances a las guías clínicas y al cuidado diario de los pacientes.

Resumen

Los pacientes con trastornos asociados al consumo excesivo de alcohol presentan una gran variabilidad en su evolución clínica y en la respuesta a las diferentes terapias disponibles. Con el objetivo de mejorar la eficacia de los diferentes tratamientos, se han realizado diversos estudios farmacogenéticos en pacientes con abuso o dependencia de alcohol, en los cuales se analiza la respuesta a determinados fármacos

en función de la posesión de variantes alélicas en genes de los sistemas implicados en la neurobiología del alcoholismo. Los principales resultados se han encontrado en relación con el tratamiento con naltrexona y el polimorfismo A118G del gen del receptor opioide- μ (*OPRM1*). En concreto, los pacientes con dependencia alcohólica que poseen el alelo G de dicho polimorfismo parecen presentar mejor evolución bajo tratamiento con naltrexona, con menor porcentaje de recaídas. En relación al resto de sistemas neuronales, la determinación del polimorfismo Taq1 del gen del receptor tipo 2 de la dopamina (*DRD2*) podría ser de utilidad para decidir si está indicado tratar el "craving" con acamprosato (homocigotos para el alelo A1) o con naltrexona (homocigotos para el alelo A2). Aunque resulte un campo prometedor, dada la escasez de datos, son necesarios estudios más amplios para obtener conclusiones que puedan aplicarse en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Rial, S.; Ortiz, S.; Manzanares, J.: Neurobiología de la dependencia alcohólica. *Trastornos adictivos*, 2003; 5: 4-12.
- Chamorro, A. J.; Marcos, M.; Miron-Canelo, J. A.; Pastor, I.; Gonzalez-Sarmiento, R.; Laso, F. J.: Association of micro-opioid receptor (*OPRM1*) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. *Addiction Biology*, 2012; 17: 505-512.
- Kranzler, H. R.; Edenberg, H. J.: 9. Pharmacogenetics of alcohol and alcohol dependence treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 2010; 16: 2141-2148.
- Kim, S. G.; Kim, C. M.; Choi, S. W.; Jae, Y. M.; Lee, H. G.; Son, B. K.; Kim, J. G.; Choi, Y. S.; Kim, H. O.; Kim, S. Y.; Oslin, D. W.: A micro opioid receptor gene polymorphism (A118G) and naltrexone treatment response in adherent Korean alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berlin)*, 2009; 201: 611-618.
- Rubio G; Ponce G; Jimenez-Arriero MA; Rodriguez R; Oliva JM; Ortiz S; Manzanares J; Gozalo A; Palomo T Polymorphism for m-opioid receptor (+118) as a prognostic variable of naltrexone in alcohol dependence treatment: Preliminary results. *European Neuropsychopharmacology*, 2002; 12: S397-S397.
- Oslin, D. W.; Berrettini, W.; Kranzler, H. R.; Pettinati, H.; Gelernter, J.; Volpicelli, J. R.; O'Brien, C. P.: A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 28: 1546-1552.
- Anton, R. F.; Oroszi, G.; O'Malley, S.; Couper, D.; Swift, R.; Pettinati, H.; Goldman, D.: An evaluation of mu-opioid receptor (*OPRM1*) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Archives of General Psychiatry*, 2008; 65: 135-144.
- Gelernter, J.; Gueorguieva, R.; Kranzler, H. R.; Zhang, H.; Cramer, J.; Rosenheck, R.; Krystal, J. H.: Opioid receptor gene (*OPRM1*, *OPRK1*, and *OPRD1*) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: results from the VA Cooperative Study. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 2007; 31: 555-563.
- O'Malley, S. S.; Robin, R. W.; Levenson, A. L.; GreyWolf, I.; Chance, L. E.; Hodgkinson, C. A.; Romano, D.; Robinson, J.; Meandzija, B.; Stillner, V.; Wu, R.; Goldman, D.: Naltrexone alone and with sertraline for the treatment of alcohol dependence in Alaska natives and non-natives residing in rural settings: a randomized controlled trial. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 2008; 32: 1271-1283.
- Arias, A. J.; Armeli, S.; Gelernter, J.; Covault, J.; Kallio, A.; Karhuvaara, S.; Koivisto, T.; Makela, R.; Kranzler, H. R.: Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 2008; 32: 1159-1166.
- Noble, E. P.; Zhang, X.; Ritchie, T. L.; Sparkes, R. S.: Haplotypes at the *DRD2* locus and severe alcoholism. *American Journal of Medical Genetics*, 2000; 96: 622-631.
- Sander, T.; Gscheidel, N.; Wendel, B.; Samochowiec, J.; Smolka, M.; Rommelspacher, H.; Schmidt, L. G.; Hoehle, M. R.: Human mu-opioid receptor variation and alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 1998; 22: 2108-2110.
- Ooteman, W.; Naassila, M.; Koeter, M. W.; Verheul, R.; Schippers, G. M.; Houchi, H.; Daoust, M.; van den Brink, W.: Predicting the effect of naltrexone and acamprosate in alcohol-dependent patients using genetic indicators. *Addiction Biology*, 2009; 14: 328-337.
- Lucht, M. J.; Kuehn, K. U.; Schroeder, W.; Armbruster, J.; Abraham, G.; Schattenberg, A.; Gaensicke, M.; Barnow, S.; Tretzel, H.; Herrmann, F. H.; Freyberger, H. J.: Influence of the dopamine D2 receptor (*DRD2*) exon 8 genotype on efficacy of tiapride and clinical outcome of alcohol withdrawal. *Pharmacogenetics*, 2001; 11: 647-653.
- McGeary, J. E.; Monti, P. M.; Rohsenow, D. J.; Tidey, J.; Swift, R.; Miranda, R., Jr.: Genetic moderators of naltrexone's effects on alcohol cue reactivity. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 2006; 30: 1288-1296.
- Dick, D. M.; Foroud, T.: Candidate genes for alcohol dependence: a review of genetic evidence from human studies. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 2003; 27: 868-879.
- Johnson, B. A.; Ait-Daoud, N.; Seneviratne, C.; Roache, J. D.; Javors, M. A.; Wang, X. Q.; Liu, L.; Penberthy, J. K.; DiClemente, C. C.; Li, M. D.: Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. *American Journal of Psychiatry*, 2011; 168: 265-275.
- Kranzler, H. R.; Armeli, S.; Tennen, H.; Covault, J.; Feinn, R.; Arias, A. J.; Pettinati, H.; Oncken, C.: A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset [corrected] and 5-hydroxytryptamine transporter-linked promoter region genotype. *J Clin Psychopharmacol*, 2011; 31: 22-30.
- Ayesta, F.: Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. *Adicciones*, 2002; 14 (suppl 1): 63-78.
- Ray, L. A.; Miranda, R., Jr.; MacKillop, J.; McGeary, J.; Tidey, J. W.; Rohsenow, D. J.; Gwaltney, C.; Swift, R. W.; Monti, P. M.: A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2009; 17: 122-129.