

## Revisión de la literatura

# Factores genéticos implicados en la regulación del trastorno por consumo de alcohol.

## Genetic factors involved in the regulation of alcohol use disorder.

María Valentina Porto-Ávila<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de Medicina.

a. Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

María Valentina Porto Ávila

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0002-6904-1276>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

E-mail: [maria.porto@upb.edu.co](mailto:maria.porto@upb.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

La autora del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

### RESUMEN

**Introducción:** El trastorno por consumo de alcohol (AUD, por sus siglas en inglés) continúa siendo un contribuyente significativo a la carga global de enfermedad, ya que se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y con el desarrollo prematuro de enfermedades no transmisibles. Dada su elevada carga genética, resulta relevante analizar los factores genéticos implicados en su desarrollo y regulación. **Objetivo:** Analizar algunos de los factores genéticos involucrados en el trastorno por consumo de alcohol. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos Medline, Google Scholar y Scopus con el fin de recopilar información actualizada sobre factores genéticos asociados a la regulación del trastorno por consumo de alcohol. Se utilizaron los términos DeCS trastorno por consumo de alcohol, polimorfismo genético y metilación de ADN, junto con sus equivalentes MeSH, combinados mediante los operadores booleanos AND y OR. Se revisaron 80 artículos publicados entre 2020 y 2025, de los cuales 66 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Se incluyeron estudios originales y, en menor proporción, artículos de revisión que abordaran factores genéticos relacionados con la expresión o regulación del AUD. Se excluyeron estudios no disponibles en español o inglés y aquellos realizados en población pediátrica. Los artículos seleccionados incluyeron población mayor de 18 años y procedencia global. **Resultados:** Se identificaron diversos genes involucrados en el trastorno por consumo de alcohol, incluyendo marcadores genéticos como CLEC7A en células de la microglía, GMe como marcador de cambios en la metilación del ADN, evidenciando hipometilación asociada al consumo de etanol, y alteraciones en el alelo T de la variante rs4646543 del gen ALDH1A1. **Conclusión:** El trastorno por consumo de alcohol presenta una alta carga genética, lo que abre posibilidades para el desarrollo de estrategias terapéuticas orientadas a la prevención y el tratamiento de esta condición.

**Palabras clave:** Trastorno del consumo de alcohol, polimorfismo genético, susceptibilidad genética, metilación de ADN.

### ABSTRACT

**Introduction:** Alcohol use disorder (AUD) remains a significant contributor to the global burden of disease, as it is associated with an increased risk of mortality and the premature development of non-communicable diseases. Given its high genetic burden, it is important to analyze the genetic factors involved in its development and regulation. **Objective:** To analyze some of the genetic factors involved in alcohol use disorder. **Materials and methods:** A literature review was conducted using the Medline, Google Scholar, and Scopus databases to collect up-to-date information on genetic factors associated with the regulation of alcohol use disorder. The DeCS terms alcohol use disorder, genetic polymorphism, and DNA methylation, along with their MeSH equivalents, were used and combined with the Boolean operators AND and OR. A total of 80 articles published between 2020 and 2025 were reviewed, of which 66 met the established inclusion and exclusion criteria. Original research studies and, to a lesser extent, review articles addressing genetic factors related to the expression or regulation of AUD were included. Studies not available in Spanish or English and those involving pediatric populations were excluded. The selected articles included global populations aged over 18 years and were published within the 2020-2025 period. **Results:** Several genes involved in alcohol use disorder were identified, including genetic markers such as CLEC7A in microglial cells, GMe as a marker of DNA methylation changes, which showed hypomethylation associated with ethanol consumption, and alterations in the T allele of the rs4646543 variant of the ALDH1A1 gene. **Conclusion:** Alcohol use disorder has a high genetic burden, which opens possibilities for the development of therapeutic strategies aimed at the prevention and treatment of this disorder.

**Key words:** Alcoholism, polymorphism, genetic, genetic predisposition to disease, DNA methylation.

RECIBIDO: 12 de mayo de 2024.

ACEPTADO: 30 de julio de 2025.

Porto-Ávila MV. Factores genéticos implicados en la regulación del trastorno por consumo de alcohol. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(3):70-76.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

El trastorno por consumo de alcohol (AUD, por sus siglas en inglés) continúa siendo un importante contribuyente a la carga global de enfermedad, ya que representa un riesgo elevado de mortalidad y del desarrollo prematuro de enfermedades no transmisibles, como alteraciones hepáticas, cardíacas y distintos tipos de cáncer, así como trastornos de salud mental y del comportamiento, entre ellos la depresión, la ansiedad y los propios trastornos por consumo de bebidas alcohólicas.<sup>1,2</sup>

El AUD es altamente prevalente en países como Estados Unidos, donde la prevalencia a 12 meses del trastorno se estima en un 4,6% en adolescentes entre 12 y 17 años y en un 8,5% en adultos mayores de 18 años. Las tasas registradas son más altas en hombres adultos (12,4%) que en mujeres (4,9%).<sup>3</sup> Además, se han observado múltiples consecuencias sociales y mentales adversas en los familiares de personas con AUD, especialmente en los niños, lo que puede ejercer a corto, mediano o largo plazo un efecto negativo sobre la salud de las futuras generaciones, como ocurre en los trastornos del espectro alcohólico fetal.<sup>4</sup>

La etiología heterogénea del AUD se refleja tanto a nivel fenotípico como genómico y ha sido ampliamente estudiada en los últimos años, abarcando los factores que influyen en esta heterogeneidad según su capacidad para generar cambios positivos o negativos en el desarrollo de la fisiopatología del trastorno.<sup>5</sup> Los factores genéticos tienen un impacto significativo, con una heredabilidad aproximada del 50%-60% en variables como la frecuencia de consumo de alcohol, la cantidad ingerida, el número máximo de bebidas alcohólicas consumidas en 24 horas, los problemas relacionados con el alcohol y los diagnósticos de AUD a lo largo de la vida.<sup>6-8</sup> En menor medida, se consideran los efectos de los polimorfismos de nucleótido único (SNP) en el ADN, así como los rasgos neurobiológicos intermedios, como la personalidad, la estructura cerebral y la sensibilidad a la recompensa, los cuales se asocian de manera modesta pero consistente con el AUD.<sup>9,10</sup>

Debido a las características descritas del trastorno, los nuevos objetivos terapéuticos están orientados al establecimiento de medidas de prevención e intervención personalizadas mediante el uso de una prueba genética denominada puntuación de riesgo poligénico (PRS), definida como la suma ponderada de los alelos de riesgo de variantes de un solo nucleótido (SNV) a lo largo del genoma. Esta herramienta ha demostrado ser una opción prometedora para la evaluación del riesgo de enfermedad.<sup>4,11-18</sup>

## DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL

El AUD se define como un patrón problemático de consumo de

alcohol que provoca deterioro o malestar clínicamente significativo. Se manifiesta mediante conductas de consumo recurrente, ansias, recaídas, abstinencia —caracterizada por síntomas que se desarrollan entre 4 y 12 horas después de la reducción del consumo tras una ingesta prolongada e intensa— y tolerancia al alcohol. Estas manifestaciones derivan en el incumplimiento de los deberes fundamentales del individuo en el trabajo, la escuela o el hogar. En algunos casos, dichos incumplimientos se reflejan en un rendimiento académico y laboral deteriorado, ya sea por los efectos posteriores al consumo o por episodios de intoxicación en los lugares de estudio o trabajo. De igual forma, pueden verse descuidados el cuidado de los hijos y las responsabilidades domésticas.<sup>3</sup>

## FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS AL TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL

Para establecer la relación gen-ambiente, la cual es fundamental al analizar un trastorno poligénico, así como la penetrancia del AUD en los individuos, se utiliza la puntuación de riesgo poligénico (PGS, por sus siglas en inglés).<sup>4</sup> Las PGS se emplean para evaluar la etiología compartida entre fenotipos, analizar la utilidad clínica de los datos genéticos en enfermedades comunes y como parte de estudios experimentales, en los que, por ejemplo, se comparan individuos o muestras biológicas ubicadas en los extremos de la distribución de PGS.<sup>19</sup>

Este enfoque es el único que proporciona una estimación de la propensión genética a un rasgo a nivel individual.<sup>19</sup> Las puntuaciones de riesgo poligénico se calculan sumando los alelos de riesgo correspondientes a un fenotipo de interés en cada individuo, ponderados por la estimación del tamaño del efecto obtenida de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) más potentes para dicho fenotipo.<sup>19</sup> Diversos estudios han demostrado que es posible alcanzar un poder predictivo considerablemente mayor utilizando PGS en comparación con el uso de un número reducido de SNP con significancia a nivel genómico.<sup>20-22</sup>

El uso de las PGS se ha aplicado para analizar la estrecha relación entre la PGS del AUD, el etanol y la función de la microglía, la cual podría influir en las funciones neuronales implicadas en el desarrollo del trastorno.<sup>23</sup> La microglía actúa como un sistema de células presentadoras de antígenos, equipado con receptores fagocíticos que facilitan la captura de antígenos, los cuales se procesan en fagosomas y posteriormente se presentan mediante MHCII y moléculas coestimuladoras expresadas en la microglía.<sup>24</sup> Todo este proceso podría modular las respuestas inmunes dentro del sistema nervioso central durante el AUD. En este estudio se utilizaron líneas humanas de iPSC derivadas de linfocitos y células linfoblastoides recolectadas de ocho participantes anónimos diagnosticados con AUD según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-V).<sup>3</sup> Los resultados

evidenciaron diferencias significativas entre individuos con AUD y PGS alta y aquellos con PGS baja no afectados.<sup>23</sup>

En ausencia de etanol, los genes con mayor expresión en células microgliales de individuos con PGS alta se enriquecieron en vías biológicas relacionadas con la activación de receptores y la segregación cromosómica, mientras que aquellos con menor expresión se asociaron con genes vinculados a la señalización inmune, particularmente del complejo MHCII. Tras la exposición intermitente al etanol, se identificaron genes regulados positivamente en individuos con PGS alta, enriquecidos en procesos relacionados con el ensamblaje de antígenos peptídicos con el complejo MHCII, el procesamiento y la presentación de antígenos, así como la fagocitosis. Estos hallazgos demuestran que la predisposición genética se asocia con una respuesta microglial alterada frente al alcohol. Esto sugiere que, en pacientes con AUD, no solo el consumo de etanol representa un daño, sino también la interacción con un sistema inmunoneuronal predispuesto que amplifica la inflamación y la disfunción neuronal.<sup>23</sup>

Entre los genes regulados positivamente, se identificaron cambios significativos en la expresión de CLEC7A en células microgliales de individuos con PGS alta, tanto a nivel transcripcional como proteico, después de la exposición al etanol. CLEC7A es un receptor presente en la superficie de las células microgliales que desempeña un papel relevante en la respuesta inmune al detectar zimosano, un  $\beta$ -glucano fúngico, e iniciar el proceso fagocítico.<sup>26-28</sup> Esta mayor expresión podría explicar el aumento de la actividad fagocítica observado tras la exposición al etanol.<sup>23</sup> Además, diversos estudios han identificado a CLEC7A como un gen característico de la microglía asociada a enfermedades neurodegenerativas, mostrando una expresión elevada en modelos murinos de neurodegeneración, incluida la enfermedad de Alzheimer.<sup>29-31</sup> Por ello, estos hallazgos sugieren una posible conexión entre la elevada expresión de CLEC7A en individuos con PGS alta y la demencia relacionada con el AUD.<sup>23</sup>

En un estudio reciente de Yang *et al*, se observaron diferencias notables en la expresión de genes asociados con la enfermedad de Alzheimer humana entre ratones con esta patología y distintos antecedentes genéticos. Específicamente, las cepas B6.APP/PS1 y WSB.APP/PS1 mostraron niveles más altos de expresión del gen CLEC7A, mientras que las cepas CAST y PWK no presentaron este patrón.<sup>32</sup> Estos resultados complementan los hallazgos previamente descritos y respaldan la idea de que el trasfondo genético puede modular la función fagocítica de la microglía en respuesta al etanol, influyendo en la función neuronal y en la fisiopatología del AUD.<sup>23</sup>

Asimismo, se han analizado variaciones epigenéticas, como la metilación del ADN inducida por el alcohol. En este contexto, Schuch *et al* describen cómo los niveles de 5-metilcitosina (5-

mC), representativos de la metilación global del ADN (GMe), se ven influenciados por factores ambientales y hormonales, constituyendo un mecanismo biológico subyacente a los efectos del alcohol.<sup>33</sup> El estudio midió los niveles de GMe mediante cromatografía líquida de alta resolución en 256 hombres con AUD y 361 hombres sin AUD. Los resultados mostraron que la presencia del trastorno se asocia con niveles más bajos de GMe. Una diferencia mínima del 0,1% en los niveles de GMe entre casos y controles puede representar más de 28 000 citosinas metiladas de forma diferencial en el genoma humano.<sup>34</sup>

El estado de hipometilación descrito en este análisis ha sido previamente reportado por otros autores y se asocia con mayor consumo de alcohol y con el desarrollo del AUD, según estudios de asociación del epigenoma completo.<sup>35-38</sup> La hipometilación es fisiopatológicamente relevante debido a su capacidad para generar inestabilidad genómica y ha sido relacionada con cáncer y trastornos psiquiátricos como esquizofrenia y TDAH, lo que refuerza su asociación con el AUD.<sup>39-41</sup>

Entre los mecanismos propuestos para explicar la hipometilación inducida por el alcohol se destacan dos: La inhibición de los donantes de grupos metilo y la reducción de los niveles de ADN metiltransferasas, así como la inducción de estrés oxidativo que inactiva la metionina adenosil-transferasa y otras enzimas involucradas en la metilación.<sup>42-45</sup>

Desde el punto de vista nutricional, los pacientes con AUD son propensos a déficits de nutrientes como el folato y vitaminas del complejo B, cofactores esenciales en las reacciones de transferencia de metilo. Estudios preclínicos han demostrado que las dietas deficientes aumentan el consumo de etanol y que la exposición al alcohol altera la homeostasis del folato de forma proporcional.<sup>46</sup> Además, el alcohol puede inducir irregularidades en el ADN cuya reparación conlleva procesos de desmetilación.<sup>47</sup> El consumo crónico de alcohol también constituye un factor de riesgo relevante para el desarrollo de enfermedad hepática alcohólica, caracterizada por esteatosis e inflamación hepática.<sup>33</sup>

En relación con la interacción entre genética, alimentación y peso corporal, el estudio de Pérez *et al* evaluó 155 individuos de Puerto Madryn (Argentina) mediante cuestionarios y mediciones antropométricas, analizando polimorfismos en 18 genes relacionados con el metabolismo del alcohol. Se encontró que el alelo T de la variante rs4646543 del gen ALDH1A1 se asocia con mayor frecuencia y cantidad de consumo de alcohol.<sup>48</sup>

El gen ALDH1A1 también participa en la regulación del tejido adiposo y la obesidad, y se asocia con la modulación negativa de la dopamina, neurotransmisor clave en los circuitos de motivación y recompensa.<sup>49,50</sup> En adipocitos, su expresión se relaciona con el aumento de la apoptosis y la inhibición de la adipogénesis,

procesos que podrían favorecer la termogénesis y la reducción de grasa corporal.<sup>51-53</sup>

## TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La herramienta más utilizada para la detección del AUD es la Prueba de Identificación de Trastornos por Consumo de Alcohol (AUDIT). Sin embargo, a pesar de que se trata de un trastorno completamente prevenible, no se implementan de manera sistemática estrategias dirigidas a individuos con alta susceptibilidad genética o psicosocial. En su lugar, los pacientes suelen ser tratados tardíamente, cuando el consumo ya es severo. Identificar tempranamente a personas con alto riesgo antes del inicio del consumo podría minimizar el daño y maximizar la eficacia de los programas de prevención e intervención.<sup>4</sup>

Aunque considerar el componente genético puede parecer complejo, especialmente en adolescentes o individuos sin conocimiento de antecedentes familiares, en trastornos poligénicos no se espera que la mayoría de los afectados presenten antecedentes familiares positivos.<sup>54-56</sup> La heredabilidad del AUD, estimada en 50%, permite identificar individuos con mayor riesgo, el cual también se asocia con la gravedad del trastorno y la capacidad de remisión. Esta identificación se realiza mediante la puntuación de riesgo poligénico, definida como la suma ponderada de alelos de riesgo de SNV en el genoma.<sup>11-18</sup>

Otra estrategia terapéutica emergente se relaciona con el papel de la microbiota intestinal. Estudios han demostrado que las alteraciones inducidas por el alcohol pueden contribuir a los síntomas del AUD, y que la suplementación con metabolitos como SCFA o GABA puede reducir el consumo de alcohol en modelos animales.<sup>57-59</sup> Asimismo, la gabapentina ha sido propuesta como tratamiento potencial.<sup>60-63</sup> Aunque la relación entre el GABA intestinal y el del sistema nervioso central no está completamente esclarecida, se ha observado una mayor expresión de vías metabólicas relacionadas con GABA en la microbiota de pacientes con AUD.<sup>64</sup> El trasplante de microbiota intestinal de donantes sanos también ha mostrado reducción del consumo de alcohol en modelos humanos y animales.<sup>65,66</sup> A pesar del creciente interés en estas estrategias, aún no existe una comprensión completa del papel del microbioma intestinal en el tratamiento del AUD.<sup>2</sup>

## CONCLUSIONES

El análisis de los factores genéticos implicados en el AUD evidencia que múltiples rutas biológicas potencialmente terapéuticas, como las relacionadas con la microbiota intestinal, aún no han sido completamente exploradas. Se recomienda el desarrollo de estudios longitudinales que permitan comprender mejor la interacción entre factores genéticos y ambientales. Un enfoque personalizado y predictivo basado en la genética podría mejorar

la prevención y reducir las recaídas asociadas a tratamientos no personalizados, promoviendo una medicina preventiva orientada a disminuir la aparición del trastorno y optimizar la efectividad terapéutica a nivel individual.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Alcohol [Internet]. Ginebra: OMS; 2024
2. Dedon LR, Yuan H, Chi J, Gu H, Arias AJ, Covault JM, Zhou Y. Baseline gut microbiome and metabolites are correlated with changes in alcohol consumption in participants in a randomized zonisamide clinical trial. *Sci Rep.* 2025; 15:10486. DOI: 10.1038/s41598-025-92313-0.
3. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. Quinta edición. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing; 2014.
4. Lai D, Zhang M, Abreu M, Schwantes-An TH, Chan G, Dick DM, *et al.* Alcohol use disorder polygenic score compared with family history and ADH1B. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(12):e2452705. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.52705.
5. Savage JE, Dick DM, Posthuma D. Drinking motives and alcohol sensitivity mediate multidimensional genetic influences on alcohol use behaviors. *Alcohol Clin Exp Res.* 2025; 49(5):1001-12. DOI: 10.1111/acer.70045.
6. Agrawal A, Lynskey MT. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction.* 2012; 107(3):480-9.
7. Dick DM, Meyers JL, Latendresse SJ. Developmental changes in genetic influences on alcohol use and dependence. *Dev Psychopathol.* 2011;23(4):857-74.
8. Verhulst B, Neale MC, Kendler KS. The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Med.* 2015; 45(5):1061-72.
9. Gunn RL, Smith GT. Risk factors for binge drinking in young adulthood: a prospective study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013; 37(6):1044-50.
10. Whelan R, Watts R, Orr CA, Althoff RR, Artiges E, Banaschewski T, *et al.* Neuropsychosocial profiles of current and future adolescent alcohol misusers. *Nature.* 2014; 512(7513):185-9.
11. Abraham G, Malik R, Yonova-Doing E, *et al.* Genomic risk score offers predictive performance comparable to clinical risk factors for ischaemic stroke. *Nat Commun.* 2019; 10(1):5819. DOI: 10.1038/s41467-019-13848-1.
12. Chatterjee N, Shi J, García-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet.* 2016; 17(7):392-406. DOI: 10.1038/nrg.2016.27.
13. Craig JE, Han X, Qassim A, *et al.* Multitrait analysis of glaucoma identifies new risk loci and enables polygenic prediction of disease susceptibility and progression. *Nat Genet.* 2020; 52(2):160-6. DOI: 10.1038/s41588-019-0556-y.
14. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, *et al.* Genome-wide polygenic



- scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018; 50(9):1219-24. DOI: 10.1038/s41588-018-0183-z.
15. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, *et al.* Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell.* 2019; 177(3):587-96.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.028.
16. Niemi MEK, Martin HC, Rice DL, *et al.* Common genetic variants contribute to risk of rare severe neurodevelopmental disorders. *Nature.* 2018; 562(7726):268-71. DOI: 10.1038/s41586-018-0566-4.
17. Selzam S, Krapohl E, von Stumm S, *et al.* Predicting educational achievement from DNA. *Mol Psychiatry.* 2018; 23(1):161. DOI: 10.1038/mp.2017.203.
18. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet.* 2018; 19(9):581-90. DOI: 10.1038/s41576-018-0018-x.
19. Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc.* 2020; 15(9):2759-72. DOI: 10.1038/s41596-020-0353-1.
20. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, *et al.* Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009; 460(7256):748-52. DOI: 10.1038/nature08185.
21. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjálmsdóttir BJ, *et al.* Polygenic risk score, parental socioeconomic status, family history of psychiatric disorders, and the risk for schizophrenia: a Danish population-based study and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72(7):635-41. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0346.
22. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, *et al.* Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet.* 2019; 104(1):21-34. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.11.002.
23. Li X, Liu J, Boreland AJ, Kapadia S, Zhang S, Stillitano AC, *et al.* Polygenic risk for alcohol use disorder affects cellular responses to ethanol exposure in a human microglial cell model. *Sci Adv.* 2024; 10:eado5820. DOI: 10.1126/sciadv.ado5820.
24. Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annu Rev Immunol.* 2017; 35:441-68. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052358.
25. Mantegazza AR, Magalhaes JG, Amigorena S, Marks MS. Presentation of phagocytosed antigens by MHC class I and II. *Traffic.* 2013; 14(2):135-52. DOI: 10.1111/tra.12030.
26. Deerhake ME, Shinohara ML. Emerging roles of Dectin-1 in noninfectious settings and the CNS. *Trends Immunol.* 2021; 42(10):891-903. DOI: 10.1016/j.it.2021.08.001.
27. Maneu V, Yáñez A, Murciano C, Molina A, Gil ML, Gozalbo D. Dectin-1 mediates in vitro phagocytosis of yeast cells of *Candida albicans* by murine retinal microglia. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2011; 63(2):148-50. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00836.x.
28. Pellon A, Ramirez-Garcia A, Guruceaga X, Zabala A, Buldain I, Antoran A, *et al.* Microglial immune response is impaired against the neurotropic fungus *Lomentospora prolificans*. *Cell Microbiol.* 2018; 20(11):e12847. DOI: 10.1111/cmi.12847.
29. Wang Y, Zhang X, Song Q, Hou Y, Liu J, Sun Y, Wang P. Characterization of chromatin accessibility in a mouse model of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12(1):29. DOI: 10.1186/s13195-020-00592-3.
30. Haure-Mirande JV, Wang M, Audrain M, Fanutza T, Kim SH, Heja S, *et al.* Correction: An integrative approach to sporadic Alzheimer's disease: TYROBP deficiency in amyloidosis mice normalizes clinical phenotype and complement subnetwork molecular pathology without reducing A $\beta$  burden. *Mol Psychiatry.* 2019; 24(3):472. DOI: 10.1038/s41380-018-0215-z.
31. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, *et al.* A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. *Cell.* 2017; 169(7):1276-90.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.018.
32. Yang HS, Onos KD, Choi K, Keezer KJ, Skelly DA, Carter GW, Howell GR. Natural genetic variation determines microglia heterogeneity in wild-derived mouse models of Alzheimer's disease. *Cell Rep.* 2021; 34(2):108739. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108739.
33. Schuch JB, Bandeira CE, Junior JLS, Müller D, Charão MF, da Silva BS, *et al.* Global DNA methylation patterns in Alcohol Use Disorder. *Genet Mol Biol.* 2024; 46(3 Suppl 1):e20230139. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2023-0139.
34. Luo Y, Lu X, Xie H. Dynamic Alu methylation during normal development, aging, and tumorigenesis. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:784706. DOI: 10.1155/2014/784706.
35. Zhang R, Miao Q, Wang C, Zhao R, Li W, Haile CN, Hao W, Zhang XY. Análisis de metilación del ADN a nivel de genoma en la dependencia del alcohol. *Addict Biol.* 2013; 18:392-403. DOI: 10.1111/adb.12037.
36. Friedel E, Walter H, Veer IM, Zimmermann US, Heinz A, Frieeling H, Zindler T. Impacto del consumo de alcohol a largo plazo y la recaída en los cambios de metilación del ADN a nivel genómico en sujetos con dependencia del alcohol: Un estudio longitudinal. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020; 44:1356-1365. DOI: 10.1111/acer.14354.
37. Dugué P, Wilson R, Lehne B, Jayasekara H, Wang X, Jung C, Joo JE, Makalic E, Schmidt DF, Baglietto L, *et al.* El consumo de alcohol se asocia con cambios generalizados en la metilación del ADN sanguíneo: Análisis de datos transversales y longitudinales. *Addict Biol.* 2021; 26:e12855. DOI: 10.1111/adb.12855.
38. Soundararajan S, Agrawal A, Purushottam M, Anand SD, Shankarappa B, Sharma P, Jain S, Murthy P. Los cambios en la metilación del ADN persisten a lo largo del tiempo en hombres con trastorno grave por consumo de alcohol: un estudio longitudinal de seguimiento. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2021; 186:183-192. DOI: 10.1002/ajmg.b.32833.
39. Nishiyama A, Nakanishi M. Explorando el panorama de la metilación del ADN en el cáncer. *Trends Genet.* 2021; 37:1012-1027. DOI: 10.1016/j.tig.2021.05.002.
40. Shimabukuro M, Sasaki T, Imamura A, Tsujita T, Fuke C, Umekage T, Tochigi M, Hiramatsu K, Miyazaki T, Oda T, *et al.* Hipometilación global del ADN leucocitario periférico en pacientes

- varones con esquizofrenia: Un posible vínculo entre la epigenética y la esquizofrenia. *J Psychiatr Res.* 2007; 41:1042-1046. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2006.08.006.
41. Müller D, Grevet EH, Figueira da Silva NA, Bandeira CE, Barbosa E, Vitola ES, Charão MF, Linden R, Rohde LA, Ramos JKN, *et al.* Cambios globales en la metilación del ADN en adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad y su comorbilidad con el trastorno bipolar: Relación con puntuaciones poligénicas. *Mol Psychiatry.* 2022; 27:2485-2491. DOI: 10.1038/s41380-022-01493-y.
  42. Carretero MV, Latasa MU, Garcia-Trevijano ER, Corrales FJ, Wagner C, Mato JM, Avila MA. Inhibición de la expresión del gen de la metionina adenosiltransferasa hepática por 3-metilcolantreno: Efecto protector de la S-adenosilmetionina. *Biochem Pharmacol.* 2001; 61:1119-1128. DOI: 10.1016/s0006-2952(01)00590-1.
  43. Chen Y, Ozturk NC, Zhou FC. Programa de metilación del ADN en el hipocampo en desarrollo y su alteración por el alcohol. *PLoS One.* 2013;8:e60503. DOI: 10.1371/journal.pone.0060503.
  44. Mato JM, Lu SC. Rol de la S-adenosil-L-metionina en la salud y las lesiones hepáticas. *Hepatología.* 2007; 45:1306-1312. DOI: 10.1002/hep.21650.
  45. Hamid A, Wani NA, Kaur J. Nuevas perspectivas sobre el transporte de folato en relación con la malabsorción de folato inducida por el alcoholismo: asociación con la estabilidad del epigenoma y el desarrollo del cáncer. *FEBS J.* 2009; 276:2175-2191. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.06959.x.
  46. Williams RJ, Berry LJ, Beerstecher E. Patrones metabólicos individuales, alcoholismo, enfermedades genotróficas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1949; 35:265-271. DOI: 10.1073/pnas.35.6.265.
  47. Chen CH, Pan CH, Chen CC, Huang MC. Aumento del daño oxidativo del ADN en pacientes con dependencia del alcohol y su correlación con la gravedad de la abstinencia alcohólica. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35:338-344. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01349.x.
  48. Pérez LO, Ruderman A, Useglio M, Ramallo V, Paschetta C, de Azevedo S, *et al.* Relación entre consumo moderado de alcohol, polimorfismos genéticos y peso corporal en una muestra poblacional de Puerto Madryn, Argentina. *Biomédica.* 2024; 44:510-23. DOI: 10.7705/biomedica.7270.
  49. Marchitti SA, Deitrich RA, Vasiliou V. Neurotoxicity and metabolism of the catecholamine-derived 3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde and 3,4 dihydroxyphenylglycolaldehyde: The role of aldehyde dehydrogenase. *Pharmacol Rev.* 2007; 59:125-50. DOI: 10.1124/pr.59.2.1.
  50. Carmichael K, Evans RC, López E, Sun L, Kumar M, Ding J, *et al.* Function and regulation of ALDH1A1-positive nigrostriatal dopaminergic neurons in motor control and Parkinson's disease. *Front Neural Circuits.* 2021; 15:644776. DOI: 10.3389/fncir.2021.644776.
  51. Tian L, Deshmukh A, Prasad N, Jang YY. Alcohol increases liver progenitor populations and induces disease phenotypes in human iPSC-derived mature stage hepatic cells. *Int J Biol Sci.* 2016; 12:1052-62. DOI: 10.7150/ijbs.15811.
  52. Yang K, Adin C, Shen Q, Lee LJ, Yu L, Fadda P, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 1 al regulates energy metabolism in adipocytes from different species. *Xenotransplantation.* 2017; 24:1-35. DOI: 10.1111/xen.12318.
  53. Amengual J, Gouranton E, van Helden YG, Hessel S, Ribot J, Kramer E, *et al.* Betacarotene reduces body adiposity of mice via BCMO1. *PLoS One.* 2011; 6:e20644. DOI: 10.1371/journal.pone.0020644.
  54. Baselmans BML, Yengo L, van Rheenen W, Wray NR. Risk in relatives, heritability, SNP-based heritability, and genetic correlations in psychiatric disorders: a review. *Biol Psychiatry.* 2021; 89(1):11-9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.05.034.
  55. Yang J, Visscher PM, Wray NR. Sporadic cases are the norm for complex disease. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18(9):1039-43. DOI: 10.1038/ejhg.2009.177.
  56. Wray NR, Lin T, Austin J, *et al.* From basic science to clinical application of polygenic risk scores: a primer. *JAMA Psychiatry.* 2021; 78(1):101-9. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3049.
  57. Gao L, Davies DL, Asatryan L. La suplementación con butirato de sodio modula la respuesta neuroinflamatoria agravada por el tratamiento con antibióticos en un modelo murino de consumo de alcohol similar a un atracón. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:15688. DOI: 10.3390/ijms231015688.
  58. Bokoliya SC, *et al.* El valerato de ácidos grasos de cadena corta reduce la ingesta voluntaria de alcohol en ratones machos. *Microbiome.* 2024; 12:108. DOI: 10.1186/s40168-024-01761-z.
  59. Reyes RE, Gao L, Zhang Z, Davies DL, Asatryan L. La suplementación con butirato de sodio protege contra el aumento del consumo de etanol inducido por antibióticos en ratones. *Alcohol.* 2022; 100:1-9. DOI: 10.1016/j.alcohol.2022.03.001.
  60. Mariani JJ, *et al.* Ensayo clínico piloto aleatorizado y controlado con placebo de gabapentina en dosis altas para el trastorno por consumo de alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021; 45:1639-1652. DOI: 10.1111/acer.14676.
  61. Prisciandaro JJ, *et al.* Efectos de la gabapentina en los niveles de GABA y glutamato en la corteza cingulada anterior dorsal y su asociación con la abstinencia en el trastorno por consumo de alcohol: Un ensayo clínico aleatorizado. *Am J Psychiatry.* 2021; 178:829-837. DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.20121719.
  62. Cheng YC, Huang YC, Huang WL. Gabapentinoides para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol: Una revisión sistemática y un metanálisis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2020; 35:e2745. DOI: 10.1002/hup.2745.
  63. Anton RF, *et al.* Eficacia de la gabapentina para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol en pacientes con síntomas de abstinencia: Un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Intern Med.* 2020; 180:728-736. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0182.
  64. Addolorato G, *et al.* Huella funcional y compositiva de la microbiota intestinal en pacientes con trastorno por consumo de alcohol y enfermedad hepática asociada al alcohol. *Liver Int.* 2020; 40:878-888. DOI: 10.1111/liv.14361.

65. Bajaj JS, *et al.* Ensayo clínico aleatorizado de trasplante de microbiota fecal para el trastorno por consumo de alcohol. *Hepatology*. 2021; 73:1688-1700. DOI: 10.1002/hep.31381.
66. Wolstenholme JT, *et al.* La disminución de la preferencia e ingesta de alcohol tras un trasplante fecal en pacientes con trastorno por consumo de alcohol es transmisible a ratones libres de gérmenes. *Nat Commun*. 2022; 13:6198. DOI: 10.1038/s41467-022-33897-2.