Epigenètica de les Addiccions en Adolescents: com l'Ambient deixa empremta Biològica en la Vulnerabilitat al Consum de Substàncies

Leda Pedelini Gassmann; Víctor José Villanueva Blasco

Facultat de Ciències de la Salut. Universitat Internacional de València (VIU)

Resum. L'epigenètica ha aportat un marc fonamental per a comprendre com la interacció entre la predisposició genètica i els factors ambientals influeix en el desenvolupament de les addiccions. A diferència de la genètica clàssica, que estudia la seqüència de l'ADN, l'epigenètica analitza els mecanismes que regulen l'expressió dels gens sense modificar esta seqüència. L'exposició repetida a substàncies com l'alcohol, la nicotina, el cànnabis, els opioides o la cocaïna pot induir modificacions epigenètiques que alteren l'expressió gènica en circuits de recompensa, estrès, memòria, impulsivitat i regulació emocional. Estos mecanismes contribueixen a explicar com les experiències ambientals poden incrementar la vulnerabilitat al trastorn per consum de substàncies. En adolescents, la seua rellevància augmenta perquè l'exposició ocorre durant una etapa d'intensa maduració cerebral i especial sensibilitat a l'entorn. Este text revisa el paper de l'epigenètica en la vulnerabilitat a les addiccions, la seua relació amb la comorbiditat psiquiàtrica i les seues implicacions preventives.

Paraules clau. Epigenètica; adolescència; addiccions; trastorn per ús de substancies; comorbiditat; prevenció; cànnabis; alcohol; nicotina.

1. Epigenètica: una nova mirada sobre el risc d'addicció.

Els trastorns per ús de substàncies són problemes complexos, de curs recurrent i amb elevada comorbiditat psiquiàtrica (Keramatian i Levit, 2023). Presenten una heretabilitat aproximada del 55%, variable segons la substància, la població i el mètode. Es tracta de trastorns poligènics, en els quals nombrosos gens contribueixen amb un efecte xicotet (Andreassen et al., 2023; Hatoum et al., 2022). No obstant això, la susceptibilitat a desenvolupar un problema de consum varia considerablement entre individus, fins i tot quan l'exposició a drogues és similar (Keramatian i Levit, 2023).

En este escenari, l'epigenètica proporciona un marc biològic per a comprendre com persones amb una vulnerabilitat genètica similar poden o no desenvolupar un problema. Experiències ambientals com l'estrès crònic, l'adversitat o el trauma en la infància poden modificar la regulació de l'expressió gènica sense alterar la seqüència de l'ADN, però també existeixen experiències protectores que poden esmorteir o revertir estos efectes. Això permet connectar biologia, historia personal i context social sense caure en determinisme genètic ni en explicacions purament voluntaristes del consum de substàncies.

2. Què és la epigenètica i per què importa en las addiccions?

La idea d'un "paisatge epigenètic" va ser utilitzada per primera vegada per a explicar com genotips idèntics podien resultar en una varietat àmplia de fenotips al llarg del desenvolupament (Waddington, 1957). Després, el concepte va evolucionar per a incloure que estos "canvis en l'expressió gènica es poden heretar, sense que ocórreguen canvis en la seqüència d'ADN" (Holliday i Pugh, 1975).

Les modificacions epigenètiques consisteixen en canvis químics en l'ADN o en la cromatina que afecten l'expressió gènica sense alterar la seqüència de nucleòtids. Entre els mecanismes més estudiats estan la metilació de l'ADN, les modificacions d'histones i els ARN no codificants, inclosos els microARN. La metilació pot modificar l'accessibilitat de determinats gens, les histones alteren l'empaquetament de l'ADN en la cromatina i els microARN regulen l'expressió gènica posterior (Stewart et al., 2021). És a dir, les modificacions epigenètiques no canvien la seqüència d'ADN, sinó que activen i

silencien gens. L'ADN pot comparar-se amb un llibre d'instruccions. Els mecanismes epigenètics no reescriuen el llibre, sinó que ajuden a determinar quines pàgines es consulten, quan i amb quina intensitat.

Estos mecanismes ajuden a comprendre com el consum repetit de substàncies pot contribuir a l'aparició i persistència de determinades neuroadaptacions. L'activació intensa dels circuits de recompensa indueix canvis en la plasticitat sinàptica, aprenentatge, memòria, motivació i resposta a l'estrès. Les modificacions epigenètiques constitueixen un mecanisme clau per a explicar com els efectes moleculars induïts per les drogues poden associar-se amb canvis persistents en l'expressió gènica, que poden modular el funcionament dels circuits neuronals i contribueixen al desenvolupament de la conducta addictiva (Nestler i Lüscher, 2019).

L'evidència preclínica i clínica indica que alcohol, nicotina, cànnabis, cocaïna, metamfetamina i opioides poden associar-se a canvis epigenètics en regions cerebrals i teixits perifèrics vinculats amb recompensa, estrès i inflamació (Cadet i Jayanth, 2021; Koijam et al., 2024). No existeix una firma epigenètica única per a totes les addiccions, sinó que les xarxes gèniques s'alteren segons moment evolutiu, dosi, duració, sexe, estrès i vulnerabilitat prèvia.

3. Adolescència: una finestra crítica de plasticitat i vulnerabilitat.

L'adolescència és una etapa d'intensa reorganització neurobiologia i transformació social. Durant este període, els sistemes relacionats amb la recompensa, l'exploració i la sensibilitat social adquireixen una gran rellevància, mentre continuen desenvolupant-se les capacitats de planificació, regulació emocional i control de la conducta. Este desfasament evolutiu no constitueix una anomalia, sinó una característica pròpia del desenrotllament adolescent que pot augmentar la sensibilitat a determinades experiències, entre elles el consum de substàncies. Per això, l'exposició primerenca pot influir amb especial intensitat en els aprenentatges relacionats amb la recompensa, la motivació i la regulació del malestar, i condicionar la trajectòria posterior de consum.

La rellevància d'esta etapa s'observa també en la salut mental. Una proporció elevada de trastorns mentals comença abans de l'adultesa i, en població jove, els trastorns mentals i

per ús de substàncies contribueixen de manera notable als anys viscuts amb discapacitat (Kieling et al., 2024; Solmi et al., 2022).

La plasticitat cerebral augmenta la sensibilitat a exposicions adverses, inclòs el consum primerenc, però també obri una oportunitat preventiva. Entorns familiars segurs, vinculació escolar, somni adequat, activitat física, suport emocional i detecció precoç del malestar poden actuar com a factors protectors.

4. Alcohol, nicotina i cànnabis: substàncies freqüents amb impacte biològic.

A Espanya, les substàncies més consumides entre estudiants de 14 a 18 anys continuen sent alcohol, tabac i cànnabis, juntament amb una presència rellevant d'hipnosedants amb o sense recepta (Delegació del Govern per al Pla Nacional sobre Drogues, 2025). Malgrat la normalització social del seu consum, estes substàncies poden interactuar amb circuits cerebrals en desenvolupament i amb mecanismes epigenètics sensibles a l'ambient.

L'alcohol s'ha relacionat amb alteracions en metilació de l'ADN, histones i regulació de gens implicats en plasticitat sinàptica, estrès i control emocional. L'evidència disponible ha vinculat el trastorn per ús d'alcohol amb modificacions epigenètiques en sistemes de recompensa i amb ARN llargs no codificants associats a l'inici primerenc del problema (Bohnsack et al., 2019; Krishnan et al., 2014; Zhang i Gelernter, 2017).

La nicotina i el tabaquisme constitueixen una de les exposicions ambientals amb associacions epigenètiques més consistents en estudis poblacionals. S'han descrit canvis de metilació de l'ADN detectables en sang perifèrica, alguns persistents després de l'abandó. Encara que estes marques no equivalen automàticament a canvis cerebrals, són útils per a estudiar exposició ambiental, inflamació, salut física i risc conductual (Fang et al., 2023).

El cànnabis requereix especial atenció en adolescents. En models animals, l'exposició a THC pot produir canvis epigenètics persistents en gens vinculats amb neurotransmissió dopaminèrgica (Szutorisz i Hurd, 2018). En humans s'han observat associacions entre consum problemàtic de cànnabis, metilació de l'ADN, salut mental i aprenentatge verbal, encara que han d'interpretar-se amb cautela per la influència de tabac, alcohol, estrès, policonsum i context familiar (Clark et al., 2021; Wiedmann et al., 2022).

5. Estrès, trauma i comorbiditat: l'ambient també s'incorpora biològicament.

L'epigenètica ajuda a comprendre com les experiències adverses poden incorporar-se biològicament. Estrès primerenc, adversitat familiar, maltractament, negligència, assetjament o violència poden modular l'eix hipotàlem-hipofisi-adrenal, la inflamació i la regulació emocional. En este sentit, l'epigenètica actua com a pont entre entorn social i vulnerabilitat a l'addicció (Ajonijebu et al., 2017).

En alguns adolescents, el consum pot utilitzar-se com una estratègia d'alleujament immediat o evasió del malestar. Encara que a curt termini es percep una reducció de la tensió, esta estratègia pot contribuir a mantindre o intensificar els problemes emocionals i el propi consum. Per això, l'atenció a joves amb trastorns per ús de substàncies i trastorns psiquiàtrics greus ha de valorar tant el consum com la funció que exerceix s'inclou dins del malestar psicològic (Keramatian i Levit, 2023).

La comorbiditat no és una simple suma de diagnòstics. El consum pot intensificar símptomes emocionals, depressius, ansiosos o psicòtics, i alguns trastorns mentals augmenten la probabilitat d'iniciar o mantindre el consum. Part de la vulnerabilitat sembla compartida. S'han identificat correlacions genètiques entre trastorns psiquiàtrics i l'epigenètica suggereix que eixes vulnerabilitats poden amplificar-se o esmorteir-se segons les experiències (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019).

6. Desenvolupament prenatal, influències intergeneracionals i possibles efectes transgeneracionals.

La investigació epigenètica també ha explorat si unes certes exposicions primerenques s'associen amb risc posterior de consum de substàncies. Cecil et al. (2016) van observar que determinats patrons de metilació de l'ADN presentes en nàixer s'associaven amb el consum posterior de tabac, alcohol i cànnabis durant l'adolescència, així com amb una

edat d'inici més primerenca. A més, algunes d'estos senyals epigenètics explicaven parcialment la relació entre l'exposició prenatal al tabac i el consum adolescent.

L'exposició prenatal a substàncies i el desenrotllament posterior han d'analitzar-se des de models que integren genètica i ambient (ambient familiar i condicions socials). Per això, la prevenció ha de començar abans de l'adolescència (Knopik et al., 2019).

Els estudis sobre transmissió intergeneracional d'efectes relacionats amb drogues són prometedors, però encara limitats. No obstant això, s'ha vist que, en models animals, l'exposició a substàncies durant l'adolescència pot produir conseqüències *transgeneracionales (*Salmanzadeh et al., 2021; *Yohn et al., 2015). Estes troballes suggerixen que els efectes ambientals poden persistir més enllà de l'exposició directa, probablement mitjançant modificacions en l'expressió gènica.

7. Són reversibles les marques epigenètiques?

Una pregunta clau per a la prevenció i el tractament és si les modificacions epigenètiques associades al consum poden revertir-se. Alguns canvis són dinàmics i poden modificar-se amb el temps, com l'abstinència, la reducció de l'estrès i la millora de l'entorn; uns altres poden persistir si l'exposició va ser intensa, primerenca o repetida (Cadet i Jayanth, 2021; Koijam et al., 2024). Esta possibilitat de canvi és fonamental. Si l'ambient contribueix al risc, també pot afavorir la recuperació. Activitat física, somni adequat, psicoteràpia, suport familiar, vinculació escolar, relacions prosocials i reducció de l'exposició a substàncies poden actuar com a factors protectors, malgrat que encara no sabem quines marques epigenètiques es modifiquen en cada intervenció.

El missatge preventiu ha d'evitar minimitzar el consum primerenc, com si alcohol, tabac o cànnabis anaren innocus en l'adolescència; de la mateixa manera que evitar transmetre un missatge fatalista, com si una història de consum o adversitat tancarà les possibilitats de canvi. Les experiències deixen petjades, però moltes trajectòries poden modificar-se.

8. Implicacions per a la prevenció de les addiccions.

Com més primerenca és l'exposició al consum de substàncies, major és la probabilitat d'interferir en processos de maduració cerebral i aprenentatges associats a recompensa, alleujament emocional i pertinença grupal, especialment quan alcohol, tabac i cànnabis estan disponibles i existeix una baixa percepció de risc associada al seu consum. La prevenció no pot limitar-se a informar sobre riscos. Si el consum compleix funcions emocionals, socials o identitàries, els programes preventius han de treballar regulació emocional, maneig de l'estrès, somni, presa de decisions, pressió grupal, pensament crític, oci saludable i busca d'ajuda. També han de detectar ansietat, depressió, *TDAH, trauma, trastorns de conducta i símptomes psicòtics (Keramatian i Levit, 2023; Kieling et al., 2024).

Estes condicions són rellevants per a la prevenció i la recuperació pels seus beneficis psicològics, socials i biològics. Encara que algunes podrien influir també en processos epigenètics, encara no pot afirmar-se que la seua eficàcia preventiva depenga de la modificació de marques específiques.

9. Conclusions.

L'epigenètica ajuda a comprendre que la vulnerabilitat a les addiccions no depèn exclusivament dels gens ni únicament de les decisions individuals. Sorgeix de la interacció dinàmica entre predisposicions biològiques, experiències personals i condicions socials. El consum primerenc, l'estrès i l'adversitat poden relacionar-se amb canvis en la regulació de l'activitat gènica, però estes associacions no determinen de manera irreversible el futur d'una persona. La mateixa plasticitat que augmenta la sensibilitat durant l'adolescència també obri oportunitats per a la prevenció. Retardar l'inici del consum, reduir l'adversitat, enfortir els vincles familiars i escolars, atendre el malestar psicològic i facilitar alternatives saludables pot contribuir a modificar les trajectòries de risc. L'epigenètica ajuda a entendre que la informació genètica pot ser modulada per l'entorn i les experiències.

Referències bibliogràfiques

Ajonijebu, D. C., Abboussi, O., Russell, V. A., Mabandla, M. V., & Daniels, W. M. U. (2017). Epigenetics: A link between addiction and social environment. *Cellular and Molecular Life Sciences, 74*, 2735–2747. https://doi.org/10.1007/s00018-017-2493-x

Andreassen, O. A., Hindley, G. F. L., Frei, O., & Smeland, O. B. (2023). New insights from the last decade of research in psychiatric genetics: Discoveries, challenges and clinical implications. *World Psychiatry, 22*(1), 4–24. https://doi.org/10.1002/wps.21034

Bohnsack, J. P., Teppen, T., Kyzar, E. J., Dzitoyeva, S., & Pandey, S. C. (2019). The lncRNA BDNF-AS is an epigenetic regulator in the human amygdala in early onset alcohol use disorders. *Translational Psychiatry, 9*, Article 34. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0367-z

Cadet, J. L., & Jayanthi, S. (2021). Epigenetics of addiction. *Neurochemistry International, 147*, Article 105069. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105069

Cecil, C. A. M., Walton, E., Smith, R. G., Viding, E., McCrory, E. J., Relton, C. L., Suderman, M., Pingault, J. B., & Barker, E. D. (2016). DNA methylation and substance-use risk: A prospective, genome-wide study spanning gestation to adolescence. *Translational Psychiatry*, *6*, e976. https://doi.org/10.1038/tp.2016.247

Clark, S. L., Chan, R. F., Zhao, M., Xie, L. Y., Copeland, W. E., & Silberg, J. L. (2021). Methylomic investigation of problematic adolescent cannabis use and its negative mental health consequences. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 60*(12), 1524–1537. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.02.008

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2019). Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *Cell, 179*(7), 1469–1482.e11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.020

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. (2025). *ESTUDES 2025. Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España*. Ministerio de Sanidad.

Fang, F., Andersen, A. M., Philibert, R., & Hancock, D. B. (2023). Epigenetic biomarkers for smoking cessation. *Addiction Neuroscience, 6*, Article 100079. https://doi.org/10.1016/j.addicn.2023.100079

Hatoum, A. S., Johnson, E. C., Colbert, S. M. C., Polimanti, R., Zhou, H., Walters, R. K., Gelernter, J., Edenberg, H. J., Nunez, Y. Z., Waldman, I. D., Palmer, R. H. C., & Agrawal, A. (2022). The addiction risk factor: A unitary genetic vulnerability characterizes substance use disorders and their associations with common correlates. *Neuropsychopharmacology, 47*, 1739–1745. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01209-w

Holliday, R., & Pugh, J. E. (1975). DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science, 187*(4173), 226–232. https://doi.org/10.1126/science.1111098

Keramatian, K., & Levit, A. (2023). Caring for youth with co-occurring substance use and severe psychiatric disorders: Diagnostic challenges and clinical implications. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 32*(3), 202–208.

Kieling, C., et al. (2024). Worldwide prevalence and disability from mental disorders across childhood and adolescence: Evidence from the Global Burden of Disease Study. *JAMA Psychiatry*, *81*(4), 347-356. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.5051

Knopik, V. S., Marceau, K., Bidwell, L. C., & Rolan, E. (2019). Prenatal substance exposure and offspring development: Does DNA methylation play a role? *Neurotoxicology and Teratology, 71*, 50–63. https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.01.009

Koijam, A. S., Singh, K. D., Nameirakpam, B. S., Haobam, R., & Rajashekar, Y. (2024). Drug addiction and treatment: An epigenetic perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 170*, 115951. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115951

Krishnan, H. R., Sakharkar, A. J., Teppen, T. L., Berkel, T. D. M., & Pandey, S. C. (2014). The epigenetic landscape of alcoholism. *International Review of Neurobiology, 115*, 75–116. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801311-3.00003-2

Nestler, E. J., & Lüscher, C. (2019). The molecular basis of drug addiction: Linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms. *Neuron, 102*(1), 48–59. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.016

Salmanzadeh, H., Ahmadi-Soleimani, S. M., Azadi, M., Halliwell, R. F., & Azizi, H. (2021). Adolescent substance abuse, transgenerational consequences and epigenetics. *Current Neuropharmacology, 19*(9), 1560–1569. https://doi.org/10.2174/1570159X19666210303121519

Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croce, E., Soardo, L., Salazar de Pablo, G., Shin, J. I., Kirkbride, J. B., Jones, P., Kim, J. H., Kim, J. Y., Carvalho, A. F., Seeman, M. V., Correll, C. U., & Fusar-Poli, P. (2022). Age at onset of mental disorders worldwide: Large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular Psychiatry, 27*, 281–295. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7

Stewart, A. F., Fulton, S. L., & Maze, I. (2021). Epigenetics of drug addiction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 11*(7), Article a040253. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040253

Szutorisz, H., & Hurd, Y. L. (2018). High times for cannabis: Epigenetic imprint and its legacy on brain and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 85*, 93–101. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.011

Wiedmann, M., Kuitunen-Paul, S., Basedow, L. A., Wolff, M., DiDonato, N., Franzen, J., Wagner, W., Roessner, V., & Golub, Y. (2022). DNA methylation changes associated with cannabis use and verbal learning performance in adolescents: An

exploratory whole genome methylation study. *Translational Psychiatry, 12*(1), 317. https://doi.org/10.1038/s41398-022-02025-6

Waddington, C. H. (1957). *The strategy of the genes: A discussion of some aspects of theoretical biology*. George Allen & Unwin.

Yohn, N. L., Bartolomei, M. S., & Blendy, J. A. (2015). Multigenerational and transgenerational inheritance of drug exposure: The effects of alcohol, opiates, cocaine, marijuana, and nicotine. *Progress in biophysics and molecular biology*, *118*(1-2), 21–33. https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2015.03.002

Zhang, H., & Gelernter, J. (2017). DNA methylation and alcohol use disorders: Progress and challenges. *The American Journal on Addictions, 26*(5), 502–515. https://doi.org/10.1111/ajad.12465