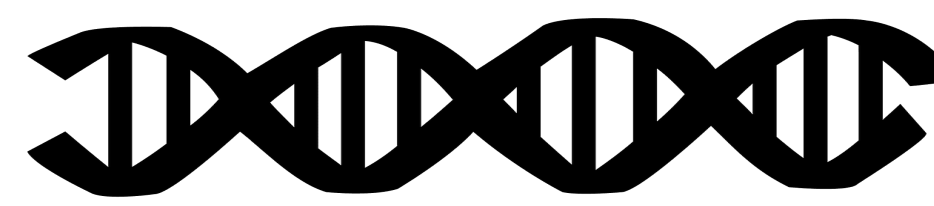


Heredabilidad epigenética transgeneracional de la vulnerabilidad a la adicción en modelos de roedores: resultados preliminares de una revisión sistemática

Chaparro-Sepúlveda, F. & Arenas, M.C,
Departamento de Psicobiología, Universitat de València, Valencia, España.

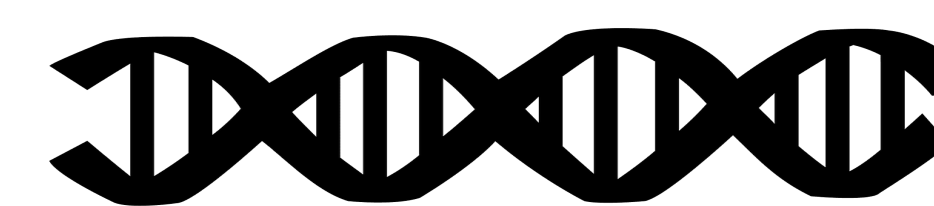
1- INTRODUCCIÓN

- 
- El trastorno por consumo de sustancias (TCS) es crónico y altera el sistema de recompensas (Koob & Volkow, 2016).
 - La investigación preclínica reciente demuestra que la salud y exposiciones previas a la concepción juegan un papel crítico en la programación neurobiológica de la descendencia (F1/F2), de forma independiente al entorno gestacional o de crianza (Goldberg & Gould, 2019).
 - Esta transmisión se sustenta en **mecanismos epigenéticos estables** a nivel germinal actuando como vehículos de información ambiental (Bohacek & Mansuy, 2013; Gapp et al., 2014).
 - Para aislar este fenómeno de la toxicidad directa, el diseño preclínico exige estrictos períodos de lavado (*washout*) previos al apareamiento (Leenaars et al., 2024).
 - La descendencia expuesta preconceptivamente al consumo de sustancias manifiesta alteraciones persistentes.
 - A nivel neuroanatómico, impacta directamente sobre nodos clave del **circuito mesolímbico-cortical** y el **eje HPA** de regulación del estrés (Toussaint et al., 2023; Vassoler et al., 2022), traducándose en una mayor motivación por la droga, déficits cognitivos y reactividad emocional sexualmente dimórfica (Nieto et al., 2022; Heidari et al., 2025).



2- OBJETIVO

Sintetizar y evaluar críticamente la evidencia científica preclínica (2021-2026) sobre los mecanismos de heredabilidad epigenética transgeneracional de la vulnerabilidad a la adicción inducida por el consumo parental preconceptiva en roedores, siguiendo las directrices PRISMA.



3- METODOLOGÍA

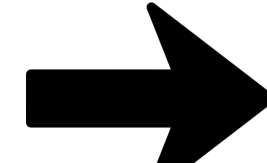
Siguiendo las directrices **PRISMA**, se realizó una búsqueda sistemática exhaustiva en **PubMed/MEDLINE** el 26 de junio de 2026, abarcando el intervalo de publicación 2021-2026. La estrategia combinó términos MeSH y de texto libre estructurados en tres componentes (*Search Components*): población (roedores), intervención (exposición parental preconceptiva a sustancias de abuso: alcohol, opiáceos, nicotina, cannabis y metanfetamina) y resultados conductuales o epigenéticos (Leenaars et al., 2024).

De un total inicial de 172 registros recuperados, las referencias se importaron a la plataforma **Rayyan** (Ouzzani et al., 2016) para su cribado. Tras la evaluación de títulos, resúmenes y textos completos (n = 35 candidatos), se aplicaron criterios PICO estrictos que **excluyeron la exposición gestacional directa (*in utero*)**, seleccionando finalmente un total de **32 estudios primarios** para la síntesis cualitativa y la extracción de datos.



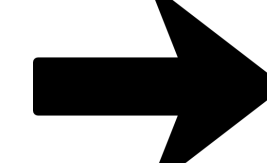
172

Registros iniciales



35

candidatos tras cribado de títulos y resumen



32

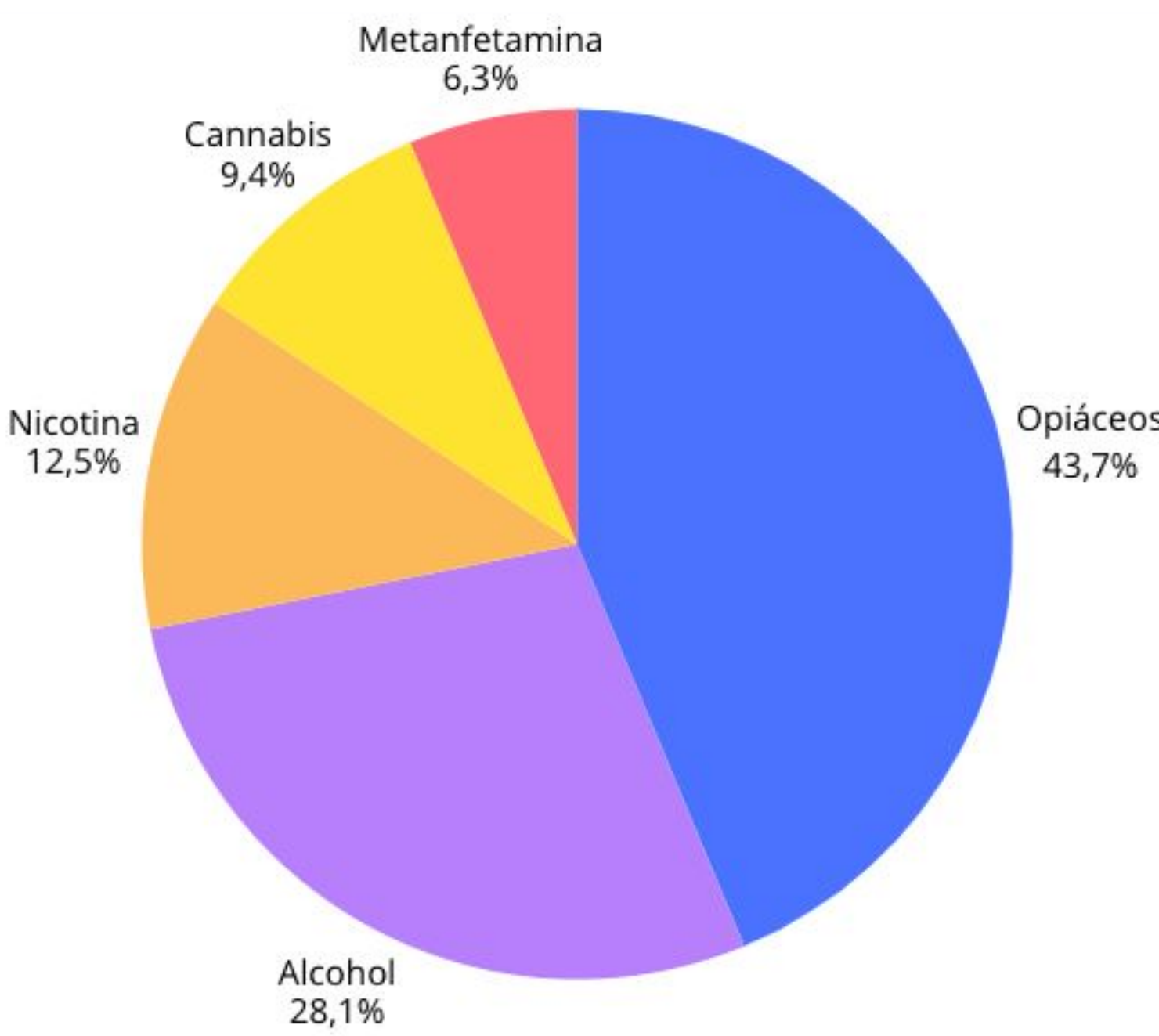
estudios primarios incluidos



87.5%

diseño de exposición estrictamente paterna (F0) (madre naïve)

4- RESULTADOS



1- Selección de Estudios (PRISMA):

De 172 registros iniciales en PubMed (2021-2026), un total de **32 estudios primarios** cumplieron los criterios definitivos.

2- Características y Distribución:

El **43.75% (n=14)** de los estudios analizó opiáceos (morfina/heroína), seguido de alcohol (**28.12%, n=9**), nicotina (**12.5%**), cannabis (**9.37%**) y metanfetamina (**6.26%**). El **87.5%** de los trabajos empleó diseños de exposición estrictamente **paterna (F0)** para aislar la transmisión germinal pura F1y F2.

3- Impacto Conductual en la Descendencia (F1/F2):

- Opiáceos:** Incremento significativo en la motivación de consumo y autoadministración en machos.
- Alcohol:** Tolerancia motora heredada y menor preferencia en hembras (efecto protector adaptativo).
- Cognición y Emoción:** Déficits transgeneracionales persistentes en memoria de trabajo/espacial, control inhibitorio (impulsividad) y fenotipos de ansiedad/depresión sexualmente dimórficos, acompañados de retrasos tempranos en hitos motores.

4- Mecanismos Moleculares y Epigenéticos:

- Alteraciones en la metilación del promotor del gen *Bdnf*.
- Hipoacetilación de histonas H3.
- Desregulación de miR-19b y miR-150-5p, demostrado por microinyección en zigotos.
- Sobreexpresión de *Egr1* (Zif268) en corteza prefrontal
- Alteración multigeneracional del eje microbiota-intestino-cerebro.

5- DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

1

- Revisión del Paradigma:** La vulnerabilidad a la adicción no es puramente genética ni depende exclusivamente de la gestación (*in utero*).

El consumo parental preconceptivo reprograma la línea germinal, alterando de forma persistente y sexualmente dimórfica la conducta en F1 y F2.

2

- Mecanismos Epigenéticos:** Alteraciones estables como la metilación del gen *Bdnf*, la hipoacetilación de histonas H3, la sobreexpresión del gen temprano inmediato *Egr1* en la corteza prefrontal y la acción causal directa de microARNs espermáticos (como el *miR-19b*).

3

- Nuevas Vías Periféricas: Eje microbiota-intestino-cerebro (*Alistipes*)** como un vector periférico maleable esencial en la transmisión multigeneracional de endofenotipos depresivos.

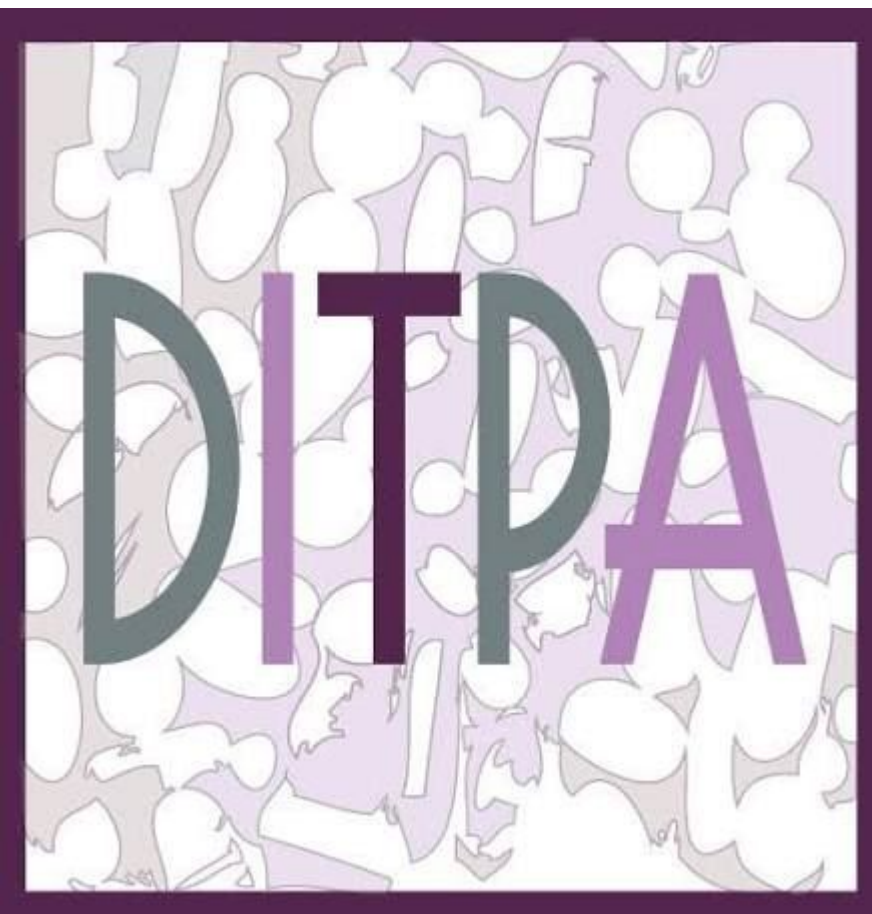
4

- Implicaciones Clínicas:** Integrar la **salud preconceptiva de ambos progenitores** en las políticas de prevención.

Las epimutaciones germinales son **reversibles** mediante periodos prolongados de abstinencia, abriendo la vía hacia nuevos biomarcadores periféricos (miARNs y microbiota) para la detección precoz en poblaciones de riesgo.

6- AGRADECIMIENTOS

7- REFERENCIAS



Bohacek, J., & Mansuy, I. M. (2013). Epigenetic inheritance of disease and disease risk. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 220–236. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.110>

Gapp, K., Jawaid, A., Sarkies, P., Bohacek, J., Pelczar, P., Prados, J., Farinelli, L., Miska, E. A., & Mansuy, I. M. (2014). Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nature Neuroscience*, 17(5), 667–669. <https://doi.org/10.1038/nn.3695>

Goldberg, L. R., & Gould, T. J. (2019). Multigenerational and transgenerational effects of paternal exposure to drugs of abuse on behavioral and neural function. *European Journal of Neuroscience*, 50(3), 2453–2466. <https://doi.org/10.1111/ejn.14324>

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30104-8)

Leenaars, C. H. C., Jansen, A., Hooijmans, C. R., Wever, K. E., Menon, J. M. L., & Ritskes-Hoitinga, M. (2024). E-learning systematic reviews of animal studies (Version 2.0). Utrecht/Hannover.

Nieto, S. J., et al. (2022). Paternal alcohol exposure reduces acquisition of operant alcohol self-administration and affects *Bdnf* DNA methylation in male and female offspring. *Addiction Biology*, 27(1), e13078. <https://doi.org/10.1111/adb.13078>

Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

Toussaint, A. B., et al. (2023). Paternal morphine exposure enhances morphine self-administration and induces region-specific neural adaptations in reward-related brain regions of male offspring. *Neuropsychopharmacology*, 48(8), 1200–1210.

Vassoler, F. M., et al. (2022). HPA axis dysfunction during morphine withdrawal in offspring of female rats exposed to opioids preconception. *Brain Research*, 1780, 147815.