

Contexto, ser humano y epigenética

Context, human being and epigenetics

Marcelo R. Ceberio¹ y Bruno G. Berardino²

¹ Universidad de Flores, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-4671-440X>.

E-mail: marcelorceberio@gmail.com.

² Consejo Nacional de Investigaciones en Ciencia y Técnica (CONICET), Argentina.

<https://orcid.org/0000-0002-8954-5546>. E-mail: bberardino@qb.fcen.uba.ar.

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA) y Universidad de Flores (UFLO)
Buenos Aires, Argentina

Resumen

Los últimos años de investigación científica han visto un crecimiento en los estudios que relacionan situaciones de vulnerabilidad (particularmente, durante la vida temprana) con el desarrollo de psicopatologías. Tales disfuncionalidades en la salud mental y en las emociones entienden una sinergia entre factores contextuales y la biología del organismo. Lo que da en llamarse “puente” entre ambas instancias es estudiado por un área de la investigación científica relativamente nueva: la epigenética.

La epigenética fue establecida como un interesante factor que permite relacionar, desde un punto de vista biológico, el contexto en que se desarrollan las personas con sus estados emocionales. Este artículo se propone revisar algunos trabajos e integrarlos dentro de una concepción compleja del ser humano, que lo entiende como un sistema de relaciones entre diversas dimensiones que incluyen las esferas genéticas, epigenéticas, neurológicas, emocionales, interaccionales, cognitivas y socioculturales enmarcadas en un contexto particular.

Palabras clave: epigenética, vulnerabilidad social, desarrollo humano, ambiente

Abstract

The discovery of the whole sequence of the human genome in 2001 promised to be a revo-

lution in terms of dealing with diseases and understanding what makes us a “different” species from other animals. However, the scope of this promising discovery was more limited than expected. The information carried by DNA is complex and, furthermore, it does not explain the vast repertoire of functions and dysfunctions that organisms present. For this reason, it began to be thought that it was necessary to change the focus to understand how individuals are formed and develop, and turn the attention paid to DNA to what surrounds that DNA: the environment of the organism (both internal and external). In this way, the studies began to focus on the influence of the context to which organisms are exposed to understand the characteristics of the body and its actions. In thinking about the concept of the body in development, this renewed focus in the environmental influence allows an understanding of it as a permeable and complex system, where dysregulations (diseases) may also be triggered by exogenous events and not only from the endogenous factors.

Therefore, in a recursive way, the influence of the human being on the environment transforms the environment that returns to influence the human being. Here is the history of mankind. There are contexts that offer a healthy framework for the growth of its inhabitants and there are others that make

life vulnerable and produce lifetime consequences. However, while some people are and feel vulnerable to contexts of adversity, other people are resilient and manage to positively live and grow despite the difficulties that might appear throughout life.

Epigenetics has been proposed as one of the molecular mechanisms that explain how those contexts “get under the skin” and trigger phenotypic characteristics. Although the regulation of gene expression by epigenetic mechanisms occurs naturally and constantly in the developing organism, it can also be influenced by environmental factors, such as age, lifestyle, health conditions or social relationships. Epigenetics is sensitive to environmental changes allowing organisms to adapt their physiology and behavior. Unlike the changes that occur in the DNA sequence, epigenetic processes are reversible.

One of the most known examples of epigenetic action in determining phenotypes according to the environment is the stress response through the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis. The functioning of the HPA axis and the response to stress can be related to the concepts of vulnerability and trauma. If an emotionally sensitive event is disturbing, it becomes a stressful situation, with the activation of the HPA axis, flooding the bloodstream with cortisol. This allostatic process is the basis of the mechanism of adaptability of humans to traumatic impacts. But if the situation continues to impact, allostasis is systematized and generates an allostatic circuit that produces a residual charge that ends up creating dysfunction in the organism. In this article the involvement of epigenetics in this regulation is discussed and some seminal studies in rodents and humans are presented.

The last few years of scientific research have seen an explosive growth of studies linking situations of vulnerability (particularly, during early life) with the development of psychopathologies. Epigenetics was established as an interesting factor that allows to relate, from a biological point of view, the

context in which people develop with their emotional states. This article proposes a review of some of these works in order to integrate them into a complex conception of the human being, which understands it as a system of relationships between various dimensions, including genetics, epigenetics, neurology, emotions, social interactions, cognition, and socio-culture, framed in a particular context.

Keywords: epigenetics, social vulnerability, human development, environment

Introducción

De la centralidad del ADN a la era posgenómica

La pregunta por el ser, el ¿Qué somos?, siempre ha despertado interés a lo largo de la historia de la humanidad. Pero, como esa cuestión es muy difícil de responder y encierra un enorme grado de subjetividad filosófica y emocional, es preferible optar por comprender el proceso de generación de lo que somos y preguntar acerca de los factores que tienen cierta incidencia sobre cómo estamos constituidos biológicamente.

En el presente artículo se discutirán algunas ideas y conceptos sobre los diferentes factores que se asocian al desarrollo y constitución del organismo, desde una perspectiva basada en la evidencia científica, que es una de las formas que se encuentran durante la historia de la humanidad para, nada más y nada menos, entender el universo.

Es cierto que el ADN, esa molécula que está presente en todas nuestras células y que porta la información para que esas células se conjuguen y vayan formando un organismo, es una parte fundamental del desarrollo y la evolución de los seres vivos en el planeta Tierra. Sin embargo, muchos experimentos y condiciones sociohistóricas hicieron que esta molécula –tipo doble hélice– tuviera una inusitada repercusión en la forma en que pensamos a los organismos. Las consecuencias de la centralidad y el protagonismo del ADN durante el

siglo XX tuvieron que ver con dos ideas principales: por un lado, la de irreversibilidad de lo dado genéticamente y, por otro, la de cuerpo edificado sobre causas endógenas, ajenas al ambiente contextual (Meloni, 2016).

El primer concepto está íntimamente ligado al determinismo biológico y a la idea de que una suerte de lotería genética sea la responsable de lo que le toca a cada ser humano. El segundo, también asociado al determinismo, supone que las características individuales de los seres vivos, y particularmente el desarrollo de enfermedades, tiene su causa en la desregulación del propio cuerpo. Pero teorizar en estos términos es reducir el universo de la vida a factores netamente biológicos y por supuesto que no deja de ser tentador ingresar en el territorio de las moléculas y las cadenas de ADN. Pero, el ser humano ¿es solamente un organismo? ¿Es una interinfluencia de sistemas biológicos que van desde la molécula a la célula, de la célula a los órganos, de la estructura ósea al músculo y del músculo a la epidermis? O, tal vez, ¿será necesario redefinir el concepto de organismo y no reducirlo a la esfera biológica? Es decir, entender el organismo humano no como un grupo sinérgico de órganos, sino incorporar a ese grupo la noción de contexto que, como se verá, también puede estar incluido o relacionado con la esfera biológica. Además, por supuesto que la forma genocéntrica de conceptualizar la biología de los individuos, basada en el ADN, en los genes, tiene consecuencias sociales y políticas (Meloni, 2014).

En una época de complejidad morineana (Morin, 1984, 1994), sería un reduccionismo explicar al humano sin su contexto, aislado y sin interacción con sus congéneres, o analizar su forma de procesar información, su estilo y contenido de comunicación, su cognición, sin profundizar sobre sus emociones. Inclusive, ya es de vasta complejidad intentar comprender el espectro biológico, puesto que es el resultado de una interinfluencia recíproca de sistemas que van desde la molécula de ADN, las neurohormonas, péptidos y neuro-

transmisores, cerebro y los diferentes órganos; en síntesis, un panorama psicoimmunoneuroendocrino. De ahí que el organismo humano podría definirse como la integración de un sistema psicoimmunoneuroendocrino-contextual; es un sistema inmerso en contextos de contextos y no solo en términos sincrónicos, sino también en función diacrónica, en su propia historia, entendida como una versión personal subjetiva, cultural, propia y única.

Estas premisas se basan en la Teoría de la complejidad (Morin, 1994) y las disquisiciones intersubjetivas que trae el constructivismo moderno (Ceberio y Watzlawick, 1998; Celis y Ceberio, 2015; von Foerster, 1994; von Glasersfeld, 1994; Watzlawick, 1988) que explican que la realidad se construye a partir de las atribuciones personales, emergentes de la estructura cognitiva compuesta por los esquemas (Beck, 2000; Piaget, 1989) que son a su vez estructurados por creencias, valores, reglas familiares, socioculturales, entre otros. Esta posición pragmática filosófica implica asumir las condiciones que impone la cognición, por lo tanto, no hay objetividad ni realidad real, sino múltiples subjetividades que fundamentan las afirmaciones.

Otro de los factores posmodernos, es romper con las formas lineales de procesar la información. Estas estructuras lineales conllevan una relación causa-efecto, una búsqueda de un origen de manera unidireccional y alejada de la policausalidad. Es otra de las formas reduccionistas de procesar información, puesto que los efectos son el resultado de una multiplicidad de factores que, a su vez, tienen sus repercusiones sobre las causas motivadoras del efecto. Al mismo tiempo, cada uno de estos factores operan interactivamente entre sí interinfluenciándose, en un todo complejo de seguir por la mente humana. Por lo tanto, desestructurar la dicotomía cartesiana lleva a cambiar parámetros de perspectivas en pos de entender el fenómeno, en este caso, del enfermar, no solamente limitarlo a la biología. El ser humano es mucho más que una masa orgánica (Kerman

y Ceberio, 2014; Morin, 1994). No obstante, estas disquisiciones muestran la imposibilidad de la objetividad y no dejan de ser una teoría del observador (Maturana y Pörksen, 2010; von Foerster, 1994), como afirmar que una realidad externa a los ojos no existe (Maturana y Pörksen, 2010), o sí existe y es imposible de conocerla (Watzlawick, 1988).

El descubrimiento de la secuencia total del ADN de los humanos prometía ser una revolución para la cura de enfermedades y el entendimiento de aquello que los hace una especie distinta al resto de los animales. Sin embargo, los alcances de este descubrimiento tan prometedor fueron más limitados de lo que se esperaba (Maher, 2008; Richardson, 2017).

En los comienzos del año 1990, el Proyecto Genoma Humano tuvo por objetivo descifrar el código genético y la secuencia de ADN contenida en los 23 pares de cromosomas de la especie humana (Davies, 2001). Este estudio finalizó en 2005 y se secuenciaron las unidades funcionales del genoma, alrededor de 28 000 genes (Auffray, 2004; Fierro, 2001), cuando se esperaban 100 000. Las recientes actualizaciones de la secuencia del ADN humano arrojan 19.969 genes que codifican proteínas (Nurk et al., 2021), un número mucho menor a lo que se esperaba en los 90'. ¿Cómo era posible que el rey de las especies tuviese menos cantidad de genes y menor tamaño que el *Mus musculus* o ratón doméstico? Semejante descubrimiento casi se vivió como un insulto a la soberbia antroposociocéntrica, aunque lo que demostró es que la especie no puede resumirse en un ramillete genético, sino que mucho más que eso: genes, organismo, contexto, mente, cerebro, emoción y cognición, interinflunciándose en relación con otros. En ese sentido, el ser humano es muy superior al ratón e, incluso, a la mosca de la fruta y solamente en este sentido, puesto que hablar de superioridad entre especies dependerá de las características que se tomen en cuenta para demarcar ventajas o desventajas de una especie a otra.

Otra conclusión importante que se derivó

del primer borrador de la secuencia completa del genoma humano fue que una gran cantidad de información —codificada como pares de bases o nucleótidos— parecía no tener su correlato en la producción o expresión de una proteína que son las principales moléculas funcionales de las células. Todo ese ADN fue calificado como “basura”, por no poseer información aparentemente relevante. Por lo tanto, la comunidad científica decidió estudiar esta paradoja y en el 2003 se fundó el Proyecto ENCODE (*Encyclopedia of DNA Elements*), con el objetivo de dilucidar potenciales funciones de ese ADN basura. Se descubrió que un alto porcentaje de las secuencias que se pensaban prescindibles tenían un importante rol regulatorio, es decir, modulaban la expresión de los genes y, por lo tanto, la fabricación de proteínas y otras moléculas funcionales. En parte, estas otras moléculas resultaron ser las responsables de explicar la mayor complejidad de la especie humana en comparación con otras especies, como plantas o insectos (Taft, Pheasant y Mattick, 2007).

En resumen, la información contenida en el ADN basura es crucial para entender qué factores contribuyen al fenotipo de un organismo (Pennisi, 2012). Aun así, la información que porta el ADN es compleja y, además, no termina de explicar el vastísimo repertorio de funciones y disfunciones que presentan los organismos. Por esta razón, se empezó a cambiar el enfoque para estudiar y entender cómo nos formamos los seres humanos y virar la atención puesta en el ADN y su regulación a lo que lo rodea: el ambiente del organismo, tanto el interno como el externo; ir desde afuera hacia adentro, y no al revés. De esta manera, los estudios empezaron a enfocarse en la influencia del contexto al cual está expuesto para entender las características del cuerpo y de las acciones. Se produce una descentralización del genoma, del ADN, que deja de ser algo estático para tomar forma de una sistema reactivo inmerso en una compleja red regulatoria (Meloni, 2014). En el contexto del proyecto ENCODE, este nuevo enfoque

adquiere una mayor relevancia, ya que los elementos regulatorios sobre el ADN que se empezaban a conocer están en estrecha relación con el ambiente, como se verá posteriormente.

¿Cómo afecta el ambiente al desarrollo y, más aún, al comportamiento humano?

El comienzo del siglo XXI trajo a la luz numerosos estudios que observaban una gran influencia de las experiencias vividas en la biología de los humanos y de varios modelos animales. Un experimento paradigmático fue el realizado por Avshalom Caspi y otros (2003), en el que estudiaron la incidencia de depresión en personas que portaban una de tres posibles variantes de secuencia para el gen transportador de serotonina (una molécula importante para la regulación del neurotransmisor serotonina, involucrado en diversos procesos emocionales y cognitivos). Para ese entonces, existían algunos estudios que asociaban las variantes génicas del transportador de serotonina a la incidencia de depresión. Sin embargo, la novedad que propusieron estos autores fue evaluar, además de la genética, las exposiciones a eventos adversos que habían sufrido esas personas durante la niñez (por ejemplo, muerte de algún familiar, separación de los padres, problemas de salud o de empleo en la familia, etcétera). La idea detrás del agregado del factor ambiental se basaba en estudios previos que asociaron situaciones de abuso, negligencia y disfunción en el hogar durante la infancia con factores de riesgo en la salud en la adultez (Felitti et al., 1998). El estudio de Caspi y sus colaboradores mostró que, ante la ausencia de eventos traumáticos producidos en la infancia, las variantes génicas no influían en la incidencia de depresión. Sin embargo, ante varios eventos adversos en etapas tempranas de la vida había variantes que aumentaban la incidencia de depresión y otras que la disminuían. Notablemente, la incidencia de depresión es el resultado de la interacción entre los compo-

nentes genéticos y ambientales.

Otro caso curioso, que constituyó un experimento histórico, es el que se conoce como la hambruna del invierno holandés. Casi al final de la Segunda Guerra Mundial, Holanda estaba sitiada por los nazis y los accesos a las ciudades de la zona sur se encontraban cerrados. Desafortunadamente, esto ocurrió justo cuando empezaba el invierno de 1945 y las raciones de comida no podían llegar a sus habitantes en ese contexto adverso. Esto produjo que el consumo diario por persona disminuyera a menos de 500 kilocalorías, cuando el consumo mínimo recomendado es de 2 000 kilocalorías. Terminada la Segunda Guerra, el abastecimiento se reestableció y el consumo volvió a aumentar, pero, aun así, generó que las mujeres que estaban embarazadas durante el período de la hambruna sufrieran este estrés nutricional durante un lapso de, aproximadamente, tres meses. Esto permitió que, alrededor de los años 90', algunos científicos pudieran estudiar cuál era el efecto de una desnutrición materna general durante el primer, segundo o tercer trimestre del embarazo en los hijos de esas madres, según el período del embarazo en el cual estuvieron expuestas a la escasez nutricional. Se observó que los hijos que habían sufrido la desnutrición intrauterina presentaban serios desórdenes metabólicos que, de adultos, derivaban en enfermedades como la diabetes o enfermedades cardiovasculares (Painter, Roseboom y Bleker, 2005; Ravelli et al., 1998).

Numerosos trabajos también exploraron la historia en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, específicamente anorexia y bulimia, y encontraron graves impactos traumáticos relacionados con abuso sexual en edades tempranas (Ceberio y Losada, 2014; Ferrante, 2009; Losada y Saboya, 2013; Summit, 1983). Por último, una serie de estudios —algunos controversiales— exploró los efectos del tiempo de institucionalización de niños en el desarrollo cognitivo, que sugirió que más de 24 meses de permanencia en instituciones de cuidado podría derivar en retrasos en el desarrollo de la cognición (Marshall,

2014; Moretti y Torrecilla, 2019).

En base a estos y otros estudios, se comenzó a delinear la teoría que explica los estados de salud y enfermedad con origen en el desarrollo (*Developmental Origins of Health and Disease*, DOHAD). Este marco conceptual permite pensar en la aparición de enfermedades en la adultez como derivadas de las exposiciones ambientales durante el desarrollo temprano. Se dice que, durante este período crítico del crecimiento de los órganos, el organismo es programado para enfrentar un ambiente particular. Si el ambiente de la vida adulta no se corresponde con aquél para el que fue programado el individuo, pueden generarse desequilibrios que conducen a la aparición de enfermedades (Painter et al., 2005; Vaag, Grunnet, Arora y Brøns, 2012). La explicación teórica de la enfermedad en base a este desajuste en el ambiente temprano y el ambiente adulto es conocida como la hipótesis del *mismatch* (Godfrey, Lillycrop, Burdge, Gluckman y Hanson, 2007).

Nuevas evidencias se fueron sumando a estos estudios para terminar de configurar un plano en el que ya es indiscutible que las experiencias moldean nuestro desarrollo (Bale et al., 2010; Daskalakis, Bagot, Parker, Vinkers y de Kloet, 2013; Nederhof y Schmidt, 2012), y, si bien la información que carga el ADN tiene cierta influencia, no parece ser tan determinante como se creyó en otro tiempo. Según el concepto de cuerpo que se presentó anteriormente, este nuevo enfoque permite entender al cuerpo como un sistema permeable, influenciado por el ambiente y cuyas desregulaciones (enfermedades) también pueden ser gatilladas por eventos exógenos, situaciones del contexto que podrían vulnerabilizar a las personas (Kerman y Ceberio, 2014; Morin, 1994).

Crisis, vulnerabilidad y el preludio de la acetilación

El ser humano vive en sistemas que poseen diferentes niveles de estabilidad. Un sistema es definido como la interacción de una serie

de componentes con propiedades y atributos (Bertalanffy, 1968). Cada uno de sus integrantes proviene de un sistema primario de origen –la familia– y de otros sistemas secundarios. Cada sistema toma, por así decirlo, lo que trae cada uno como portavoz para terminar en un proceso dinámico que constituye normas que rigen el funcionamiento, funciones que se articulan, niveles de equilibrio, entre otras características (Ceberio y Watzlawick, 1998; Keeney, 1987).

Tanto desde los micro como desde los macrosistemas, desde la familia hasta lo social, desde el protón hasta el universo, se vive en sistemas y en sistemas de sistemas (Bronfenbrenner, 1986) y su posibilidad de cambio y evolución radica en su desestabilización que se produce crisis mediante (Ceberio y Watzlawick, 1998; Keeney, 1987). Las crisis son definidas como un período de desequilibrio, un estado de máxima tensión que rompe con la estabilidad y, por ende, con la normalidad de un sistema, desde un sistema familiar hasta la sociedad misma (Ceberio y Watzlawick, 1998). Dentro de las crisis, hay situaciones críticas que son esperables, como las evolutivas que incluyen casamientos, nacimientos, mudanzas, muertes, viajes importantes, migraciones y otras experiencias de este tenor. Pero hay crisis inesperadas como terremotos, tsunamis, muertes en ciclos evolutivos que no se esperan, pandemias y epidemias, accidentes, etcétera. (Hoffman, 1987). Por ejemplo, la actual pandemia –así declarada por la Organización Mundial de la Salud (2020)– es una situación que se engloba dentro del segundo grupo (Pérez Abreu, Gómez Tejeda y Dieguez Guach, 2020; Trilla, 2020).

Los contextos son sistemas y, como tales, se ofrecen como marcos referenciales que demarcan una cultura y su subjetividad (Gonzalez Rey, 2013); son referencias de construcción de categorías (Brown, 1973; Piaget, 1989) y su semántica y, en síntesis, le otorgan sentido a las acciones y a las interacciones que en él se desarrollan (Bateson, 1972). El

contexto no solo implica cuestiones cognitivas y psicosociales, sino también compete a la biología, por lo que construye desde una red social hasta una manera de alimentarse y relacionarse. Para esto hace falta el desarrollo de funciones más elevadas y con ello, un cerebro más complejo y con mayor número e interacciones de neuronas. El cerebro es muy inmaduro al nacer y es la socialización, es decir, las variables socioculturales, familiares y naturales, las que hacen a su crecimiento en un modelaje neuroplástico permanente. Esta evolución de la especie es la que también se estructura como un efecto que tiene su influencia sobre la causa que lo origina. Por lo tanto, de manera recursiva, la influencia del ser humano sobre el medio ambiente transforma al medio ambiente que vuelve a influenciar al ser humano. He aquí la historia de la humanidad. Hay contextos que ofrecen un marco saludable para el crecimiento de sus habitantes y hay otros que vulnerabilizan la vida. Muchos de estos aspectos son estudiados en la psicología ambiental y en las crisis contextuales que se han generado por la mano del hombre y que, a su vez, este ha sufrido las consecuencias de lo que el mismo ha generado (Moser, 2014; Tommasino y Foladori, 2001).

La vulnerabilidad es un concepto que encierra una notable complejidad: desde una crisis por la desaprobación de un examen hasta un terremoto, desde el martillazo en un dedo hasta la hambruna en África, todas entran en su definición. No solamente se asocia a las características particulares de un individuo de ser más susceptible al daño, sino a las características del contexto, es decir, a las condiciones socioambientales, políticas, económicas, etcétera, que pueden exponer a la persona a condiciones de vulnerabilidad (Ruof, 2004).

La vulnerabilidad puede definirse como la capacidad disminuida de una persona o un grupo de personas para anticiparse, hacer frente y resistir a los efectos de un peligro producido por la naturaleza o causado por la actividad humana, y para recuperarse de

ellos. Las situaciones de catástrofes naturales (Levine, 2004) como terremotos, maremotos, tsunamis, erupciones volcánicas, incendios forestales; situaciones provocadas por humanos como asesinatos, actos criminales, abuso sexual, violaciones sexuales, violencia de todo tipo, dictaduras, hecatombes económicas, las guerras, las persecuciones políticas, pandemias, pobreza extrema, crisis políticas, o situaciones críticas naturales como la muerte inesperada de un ser querido, enfermedades terminales, el abandono y privación afectiva, las separaciones, el fracaso, etcétera, constituyen parte de la nómina de los hechos que pueden perturbar la estabilidad de las personas (Cardona, 1993). La vulnerabilidad se homologa erróneamente a debilidad: un individuo vulnerable se lo relaciona con un individuo débil en recursos y capacidades. Esta asociación deja expuesta la falacia. Todos los humanos son vulnerables, pues siempre hay situaciones que en el tránsito de la experiencia pueden atacar profundamente las defensas para la adaptación (Blakemore y Agllias, 2019; B. Brown, 2012). En ese mismo sentido, Feito (2007) diferencia una serie de características de la vulnerabilidad, entre las que señala como un concepto que puede aplicarse a diferentes contextos y, por ende, posee diferentes significados. También define la vulnerabilidad -desde la antropología- como una condición natural de la especie humana, aunque la sociocultura que brega en pos de la autonomía y el individualismo se ha encargado de considerarla de rango inferior (Feito, 2007). Por último, la vulnerabilidad es asociada a las condiciones del contexto, más que a los individuos en particular, en función de eventos ambientales o sociales, por ejemplo (Alcota y Aravena-Reyes, 2020). Por tales razones se habla de medios ambientes que vulnerabilizan ciudades o de poblaciones vulnerables, para referirse a aquellos grupos de personas que son susceptibles de ser dañadas y se encuentran en situaciones de riesgo (Begun, 1993; Mari-Klose y Martínez-Pérez, 2016).

La idea de vulnerabilidad ha comenzado

a formar parte de los discursos bioéticos, e introduce el concepto de poblaciones vulnerables, especialmente en relación con la ética de la investigación con seres humanos (Feito, 2007). Cabe señalar que, si el objetivo de la bioética ha sido el ser humano, siempre se ha ocupado de la vulnerabilidad porque de por sí, es un ser vulnerable. Si bien la bioética se ocupa del estudio de las personas enfermas en la que esa condición de vulnerabilidad es más evidente, hay poblaciones enteras cuyos miembros son más vulnerables que otros, de lo que se desprende la necesidad de una planificación sanitaria y de asistencia en pos de mejorar las condiciones ambientales y reducir el margen de riesgo. Este planteamiento es coherente con la preocupación creciente por incluir los aspectos de las diferencias culturales en la bioética (Feito, 2007; Flanigan, 2000).

Por lo tanto, hay dos tipos de vulnerabilidad humana: una vulnerabilidad antropológica, entendida como una condición de fragilidad intrínseca al ser humano como ser biológico y una vulnerabilidad sociopolítica, entendida como la pertenencia al grupo social que implica a factores económicos, culturales, ambientales y políticos que vulnerabilizan al ser humano (Feito, 2007).

Vulnerabilidad subjetiva y resiliencia

Una versión subjetiva sobre la vulnerabilidad señala que el hecho que vulnerabiliza no es traumático en sí mismo, sino -desde una posición constructivista- dependerá de la atribución de significado que le otorgue el perceptor. Es decir, frente a una realidad de primer orden (Morin, 1994; Watzlawick, 1988; Watzlawick, Beabin y Jackson, 1981), el registro a través de los sentidos hace a una estructura de realidad de segundo orden. Todos los hechos de nuestra vida pasan por el tamiz de nuestra estructura cognitiva (sistema de creencias, escala de valores, historia, experiencias, reglas familiares y sociales, funciones, etcétera) y a la atribución de signifi-

cados consecuente (Beck, 2000). Por lo tanto, la vulnerabilidad es subjetiva. El impacto ambiental es tal en cuanto a la relación con el significado que se le atribuye al hecho. Es decir, puede ser que al hecho se lo transforme en un evento traumático de acuerdo con la categoría semántica con que se lo categorice. La vulnerabilidad que genera una situación traumática, su recuerdo recurrente y su persistencia en el tiempo, disminuyen las capacidades de la persona, laceran su autoestima y, por ende, entorpecen la elaboración y posterior superación. Es importante observar qué recursos posee una persona para lograr enfrentar el fantasma traumático y qué capacidades puede desarrollar para poder resolver una situación que lo inhabilita (Cyrulnik, 2002). La vulnerabilidad se asocia a la resiliencia que consiste en la capacidad para vivir y desarrollarse positivamente a pesar de las dificultades que se pudieron haber transitado. Es un término que se toma de la resistencia de los materiales que se doblan sin romperse para recuperar la situación o forma original (Martínez y Vásquez, 2006). Ante las situaciones estresantes es cuando se pone en juego esa capacidad de resistencia y resiliencia.

Si bien hay personas que tienen una tendencia natural a confrontar las situaciones difíciles y oponerle las propias capacidades, o sea, esa actitud resiliente, también puede aprenderse. La toma de consciencia de los valores personales y posibilidades, ser autoconscientes de lo que una persona puede o no estar capacitada, es una forma de ejercitar la resiliencia. Es la noción de empoderamiento y el espacio de la psicoterapia es un lugar de aprendizaje resiliente (Brown, 2006; Ceberio, 2013; Cyrulnik, 2002).

La actitud resiliente es una confluencia de factores epigenéticos, inconscientes, irracionales, cognitivos, emocionales, bioquímicos y neurobiológicos, que se mancomunan en una actitud resiliente que intenta resolver situaciones críticas. La resiliencia no solo se encuentra en los recursos personales, las potencialidades, la fuerza, el espíritu de

lucha, la inteligencia y, fundamentalmente, en las ganas de superación, sino también en los recursos que se hallan en su entorno: su familia, los grupos secundarios, sus amigos, etcétera (Cyrulnik, 2007; Ospina-Alvarado, Varón Vega y Cardona Salazar, 2020). Walsh (2004) también refiere que para comprender la resiliencia, además de contar con una perspectiva del desarrollo individual y familiar, se debe tener en cuenta el ciclo vital (Walsh, 2004). Los niños que han llegado a convertirse en adultos resilientes son aquellos a los que se les ha brindado ayuda para dar sentido a sus heridas (Cyrulnik, 2003). Esto último muestra cómo los llamados períodos de vulnerabilidad pueden volverse ventanas de oportunidad, por lo que podrían considerarse, más ampliamente, períodos de sensibilidad (Leighton, Botto, Silva, Jiménez y Luyten, 2017).

Todos los conceptos antes mencionados correlacionan variables que obligan a salir del dualismo cartesiano, por ser, a la vez, seres biológicos y sociales. O sea que el impacto del contexto no solamente afecta a la cognición y a la semántica consecuente, sino que tiene implicancias en la biología; un campo de la ciencia el que da cuenta de ello es la epigenética.

Waddington y la mosca de la fruta

El término “epigenética” fue acuñado por Conrad H. Waddington en 1942 para referirse al estudio de las interacciones entre genes y ambiente que se producen en los organismos (Kaminker, 2007). Sin embargo, actualmente se ha podido refinar esta definición en base a estudios de biología molecular y bioquímica. La definición más comúnmente encontrada del término epigenética, hoy en día, es el estudio de las modificaciones bioquímicas heredables en el ADN o en las proteínas en las que el ADN se envuelve y que, colectivamente, forman una supraestructura molecular denominada “cromatina”. Estas modificaciones bioquímicas no implican cambios en la secuencia de nucleótidos del ADN, pero sí

alteran el equilibrio de condensación/relajación de la cromatina, que afecta así la expresión de los genes y, eventualmente, el fenotipo (García Robles, Ayala Ramírez y Perdomo Velásquez, 2012).

En un sentido más amplio, la epigenética hace referencia al estudio de todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la determinación de la ontogenia -la formación individual desde el período embrionario (Bedregal, Shand, Santos y Ventura-Juncá, 2010; García Robles, Ayala Ramírez y Perdomo Velásquez, 2012). El campo de la epigenética se ha propuesto entonces como un puente entre las influencias genéticas y ambientales. Si los factores ambientales generan cambios de funciones de los genes, quiere decir que pueden producir situaciones que vulnerabilizan al ser humano y que generan tensiones, angustias, violencia, ira, entre otras emociones. (Fusaro y Grilli, 2012; García Robles et al, 2012).

Históricamente, el estudio de la epigenética comenzó con investigaciones centradas en combinar la genética y la biología del desarrollo por científicos como Waddington y Ernst Hadorn, a mediados del siglo XX. El término epigenética se deriva de la palabra griega epigénesis, que originalmente describía la influencia de los procesos genéticos en el desarrollo. Waddington estudiaba el efecto que el estrés ambiental provocaba sobre ciertas características fenotípicas en la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster* y observó que un fenotipo inducido por una exposición ambiental (el estrés), podía ser genéticamente fijado luego de algunas generaciones, de forma tal que la exposición ambiental ya no fuera necesaria para la expresión de ese fenotipo. Este proceso evidenciaba un nuevo mecanismo evolutivo y fue denominado asimilación genética (Waddington, 1959).

Durante la década de 1990 se produjo un renovado interés por entender los mecanismos moleculares que explicaban las observaciones de Waddington. Desde entonces, comenzaron

a entenderse los mecanismos epigenéticos relacionados con este tipo de cambios. Actualmente, la metilación del ADN es una de las modificaciones epigenéticas más ampliamente estudiadas, y que inició su protagonismo con estudios realizados por Griffith y Mahler en 1969 que sugirieron que la metilación del ADN puede ser importante en la función de la memoria a largo plazo (Griffith y Mahler, 1969).

El estudio de nuevos mecanismos epigenéticos y el renovado interés en los efectos ambientales sobre el desarrollo de enfermedades ha llevado a nuevos hallazgos sobre la relación entre los cambios epigenéticos y una serie de enfermedades y trastornos que incluyen: varios tipos de cáncer, trastornos inmunitarios, desórdenes metabólicos, trastornos de alimentación, y diversos trastornos neuropsiquiátricos (Knight, 2015).

El contexto no solo impacta por situaciones críticas y estresantes, sino que también hay una serie de químicos que actúan como interruptores que activan o desactivan a los genes. Por ejemplo, hay factores ambientales, costumbre y hábitos, tabaquismo, dieta, drogas y alcohol, formas de alimentación, estilos de crianza, que pueden tener su traducción en el impacto sobre los genes (Knight, 2015). La epigenética podría dar respuestas acerca del porqué sobre un mismo hecho alguien se enferma y sintomatiza, mientras que alguien permanece sano.

Las bases de la epigenética

Como ya se ha mencionado, todas las células de un organismo tienen ADN en su núcleo. El ADN es una larga doble cadena de eslabones (nucleótidos), conocidos como A, T, C y G, que posee regiones que conforman genes. A toda la información contenida de esta forma se le conoce como genoma. En este alfabeto de letras (A, T, C y G) se encuentra codificada la información para que se produzcan ARN y proteínas, los productos de los genes. Sin embargo, la producción (o expresión) de ARN

y proteínas no está activa en todo momento, sino que está finamente regulada por factores internos y externos. Por esta razón, si bien todas las células del cuerpo tienen un genoma idéntico, algunas de ellas pertenecen al hígado y otras, al cerebro, cada una con características muy particulares y diferentes entre sí. Que una célula sea de hígado o de cerebro depende de los patrones de expresión de genes (cuáles están activos y cuáles están inactivos) y no de su genoma, el cual es, prácticamente, idéntico en todas las células de un organismo (Felsenfeld, 2014).

La epigenética, como ya se ha dicho, puede definirse como el estudio de los cambios heredables, a nivel celular, en la expresión del genoma, sin que se altere la secuencia de ADN subyacente. Si el genotipo se puede observar mediante un estudio genético, el fenotipo resulta de la ecuación entre genes y ambiente ($\text{GENES} + \text{CONTEXTO} = \text{FENOTIPO}$), con lo cual el fenotipo puede, por ejemplo, verse en el humano mediante el desarrollo de conductas (Felsenfeld, 2014).

En resumen, la epigenética constituye la base de los cambios en el fenotipo sin que se altere el genotipo, y comprende los procesos que suceden en las células para que los genes se expresen o se repriman. La activación o inactivación de la expresión génica, es decir, de la producción de ARN y proteínas a partir de un gen, depende de numerosos factores, algunos de los cuales se mencionan a continuación.

Existen dos principios que permiten que se dé la regulación de la expresión génica a través de modificaciones en el ADN. Estos son: (1) la modificación de la estructura del ADN y (2) la modificación de marcas activadoras o represivas.

1) La larga molécula de ADN no se encuentra “desnuda” en el núcleo de la célula, sino que está compactada y se enrolla en un tipo particular de proteínas llamadas histonas. A la estructura que forman en conjunto el ADN y las histonas se la denomina cromatina. La expresión

de un gen puede regularse según el grado de compactación de la cromatina.

2) Tanto las histonas como la molécula de ADN en sí son capaces de unir grupos químicos (por ejemplo, grupos metilos o acetilos) que pueden modificar la afinidad con la cual se unen a factores proteicos que activan o inhiben la expresión génica. A su vez, dichos grupos químicos –marcas– pueden promover la compactación o la descompactación de la cromatina, y puede promover o inhibir la expresión (Tollefsbol, 2017).

Epigenética, ambiente y herencia

Si bien la regulación de la expresión génica por mecanismos epigenéticos ocurre de forma natural y constante en el organismo en desarrollo, también puede estar influenciada por factores ambientales, como la edad, el estilo de vida, los estados de salud o las relaciones sociales. La epigenética, es decir, estos cambios químicos que se producen sobre la molécula de ADN y alteran la expresión de los genes, es altamente susceptible a cambios ambientales, lo cual facilita la adaptación de los organismos a su medio. A diferencia de los cambios que ocurren en la secuencia de ADN, los cuales llevan varias generaciones y la acción de mecanismos evolutivos, los cambios epigenéticos se producen constantemente dentro de las células y generan cambios reversibles en los individuos a lo largo de su vida, produciendo cierto grado de plasticidad en el fenotipo.

Durante mucho tiempo, se pensó que para que un cambio fuera heredable tenía que plasmarse en la molécula de ADN, por lo que los cambios epigenéticos no podían ser heredables. Esto se debía a que las marcas epigenéticas eran borradas durante la generación de gametos, es decir, los óvulos y los espermatozoides. Sin embargo, pese a que se trata de un campo abierto a nuevos resultados y descubrimientos, recientes evidencias señalan que no todas las marcas son borradas (Fu, Zhang

y Zhang, 2020). Más aún, hoy en día se agregaron otros sistemas de herencia al histórico sistema de herencia basado en el ADN. Es así como las vivencias de una cría de ratón durante los primeros años de vida pueden afectar su comportamiento de adulto, lo cual constituye un nuevo sistema de herencia basado en lo conductual (Jablonka y Lamb, 2005). La conexión entre estas vivencias y el futuro comportamiento está basada en la epigenética. Esa programación de un ser vivo durante el desarrollo temprano que lo adapta para un ambiente particular, hoy en día se sabe que está mediada por mecanismos epigenéticos (Heijmans et al., 2008; Heindel y Vandenberg, 2015; Swartz, Hariri y Williamson, 2017; Weaver et al., 2004b).

Además, durante el desarrollo se establecen las estructuras que permitirán controlar a nivel hormonal algunas conductas humanas, como por ejemplo el manejo del estrés. Se ha encontrado evidencia de que las crías de ratas que recibieron poco cuidado materno manejan peor su estrés durante la adultez, es decir, presentan un estado similar a la ansiedad (sobresalto, nerviosismo, miedo). Ante una situación de estrés, se activa el eje neuroendócrino hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), lo cual produce una liberación de glucocorticoides (cortisol en los humanos; corticosterona en los roedores). Esta hormona produce una serie de cambios químicos que preparan al cuerpo para huir o pelear. Como toda respuesta homeostática, sería dañino para el cuerpo mantenerse en ese estado de alarma durante tiempos prolongados, por lo que el eje HPA tiene un cierre, mediado por la recaptación y eliminación de los glucocorticoides. Una de las moléculas responsables de cerrar este ciclo es el Receptor de Glucocorticoides (GR, por sus siglas en inglés). La razón por la que las ratas a las que se dispensó un menor cuidado materno manejan peor su estrés, se debe a que el gen de GR, en el cerebro, se encuentra con un mayor grado de metilación a nivel del ADN (uno de los mecanismos epigenéticos ya mencionados), que las ratas que recibieron un

alto cuidado materno. Al aumentar la metilación del gen de GR, esta proteína disminuye su expresión hace menos efectivo el cierre de la respuesta a estrés organizada por el eje HPA, y genera el estado similar a la ansiedad. De esta forma, las ratas de bajo cuidado son programadas para estar más alertas en un ambiente que se percibe más hostil dado que la madre puede dispensarle un menor cuidado. De esta forma, la epigenética está mediando una adaptación fisiológica al medio de la vida temprana que prepara el individuo para la vida adulta (Weaver, 2009).

En síntesis, las crías de ratas que reciben alto o bajo cuidado de sus madres desarrollan diferencias epigenéticas que afectan su respuesta al estrés más tarde en la vida. Notablemente, cuando las crías hembras se convierten luego en madres, las que recibieron atención de alta calidad se convierten en madres de alto cuidado materno, mientras que las que recibieron atención de baja calidad se convierten en madres de bajo cuidado materno. El comportamiento de crianza en sí mismo genera marcas epigenéticas sobre el ADN de las crías, sin ser transmitidos por el óvulo o esperma de los padres. Además, cuando se realizan experimentos de adopción de ratas a las que se les dispensó un alto o bajo cuidado materno, se observa que la metilación del gen de GR depende del nivel de cuidado y no de la madre biológica (Weaver et al., 2004a).

El funcionamiento del eje HPA y la respuesta a estrés puede trasladarse a los humanos y relacionarse con los conceptos de vulnerabilidad y trauma. La atribución cognitiva que se coloca en un hecho hace que este tenga una repercusión emocional determinada en la persona y con ello un desencadenamiento comportamental. Si la emocionalidad es perturbante se constituye en una situación de estrés, con la activación del eje HPA, que inunda el torrente sanguíneo de cortisol. Este proceso alostático es la base del mecanismo de adaptabilidad de los humanos a los impactos traumatizantes. Pero si la situación continúa

impactando, la alostasis se sistematiza y genera un circuito alostático que produce una carga residual que termina disfuncionando el organismo (Cordeiro de Sousa, Silva y Galvão-Coelho, 2015; Pilnik, 2010).

Mientras que la situación perdure y no se coloque un límite que genere un cese de la perturbación, indefectiblemente a la carga alostática se la confronta con un emergente sintomático en pos de alejarse del estímulo desequilibrante: desde contracturas, anginas a repetición, accidentes, dermatitis y alopecia, enfermedades autoinmunes, hasta isquemias miocárdicas, accidentes, cáncer, depresión, entre otros factores de freno (Celis y Ceberio, 2015).

Otro ejemplo en que se evidencia la importancia de la epigenética durante el desarrollo es en la diabetes gestacional. Los mamíferos pueden experimentar un tipo de diabetes generada por la exposición a ciertas hormonas durante el embarazo, conocida como diabetes gestacional. Cuando la madre tiene este tipo de diabetes, el feto en desarrollo está expuesto a altos niveles de glucosa. Los niveles altos de glucosa desencadenan cambios epigenéticos en el ADN de la hija, lo que aumenta la probabilidad de que desarrolle diabetes gestacional ella misma en el futuro, lo cual también constituiría una forma de herencia epigenética independiente de las gametas (Elliott, Sharp, Relton, y Lawlor, 2019).

En el ejemplo de la programación *in utero* derivada de la hambruna holandesa ya referido, resulta interesante destacar estudios posteriores que buscaron entender los mecanismos moleculares que pudieran subyacer a los efectos metabólicos de haber sufrido privación nutricional durante la gestación. Se encontró que el factor de crecimiento insulínico tipo II o factor de crecimiento semejante a la insulina tipo II (IGF2, por sus siglas en inglés), importante hormona reguladora de la proliferación, crecimiento, migración y diferenciación celular (Bergman, Halje, Nordin, y Engström, 2013), presentaba una menor metilación del gen en la descendencia debido

a la exposición a la hambruna durante su vida intrauterina (Heijmans et al., 2008). El efecto temporal de la hambruna mostraba que aquellos individuos afectados por la privación de alimento durante los primeros períodos del desarrollo (primer trimestre de embarazo), presentaban la mencionada disminución en la metilación de IGF2, mientras que aquéllos que habían sido expuestos durante las últimas etapas del desarrollo intrauterino (último trimestre de embarazo) no se veían epigenética o fisiológicamente afectados (Heijmans et al., 2008). Estos resultados resaltan nuevamente la importancia de los períodos críticos del desarrollo para pensar en los efectos de las exposiciones ambientales y en su potencial herencia a las siguientes generaciones.

Conclusiones

El intrincado mundo de los sistemas no solo revela el cuadro que enmarca a determinadas situaciones, sino que muestra el impacto que puede producir sobre la biología. Pero esta misma disquisición, puede aplicarse al universo de los organismos vivos. El genoma es un sistema organizado a través de interacción con proteínas como las histonas, que conforman la cromatina con diferentes grados de condensación y accesibilidad a la información genética por medio de modificaciones bioquímicas como la metilación y la acetilación. El punto de unión de estos dos universos, el biológico y el social, el puente que cruza y que los atraviesa, podría ser la epigenética.

Cabe pensar entonces si es necesario continuar pensando en dos fracciones, y hacer honor al binarismo, o se debe romper con tal dicotomía y pensar en una unidad, porque al fin de cuentas, al hablar de puente se están reconociendo la existencia de dos partes. ¿No será tiempo de comenzar a romper puentes y pensar al objeto de estudio como una unidad? Las influencias del contexto, las atribuciones semánticas que el cerebro humano le otorga a tales hechos, las emociones y la activación

de glándulas de secreción endócrina, la revolución de los neurotransmisores, las acciones comportamentales que encuentran retroalimentación, que a su vez impactan sobre las conductas emitidas, hacen un todo complejo. Una verdadera polifactorialidad.

La epigenética podría explicar la relación entre esa diversidad de factores y ayudar a entender la unidad en la que ellos confluyen. Es la posibilidad de poder darle sentido al porqué frente a un mismo estímulo, hay comportamientos diversos, hay reacciones sintomáticas en algunas personas y en otras, ningún comportamiento anómalo. En este territorio donde se pueden encontrar algunos de los fundamentos expuestos.

Referencias

- Alcota, P. y Aravena-Reyes, A. (2020). Desastres, memorias y bienestar de lugar en Dichato, Chile. *Revista Interdisciplinaria*, 37(1), 145–158. <https://doi.org/https://doi.org/10.16888/interd.2020.37.1.9>
- Auffray, C. (2004). *El genoma humano: Una explicación para comprender. Un ensayo para reflexionar*. Siglo XXI.
- Bale, T. L., Baram, T. Z., Brown, A. S., Goldstein, J. M., Insel, T. R., McCarthy, M. M., Nemeroff, C., Reyes, T., Susser, E., Simerly, R. y Nestler, E. J. (2010). Early Life Programming and Neurodevelopmental Disorders. *Biological Psychiatry*, 68(4), 314–319. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.028>
- Bateson, G. (1972). *Step to an ecology of mind*. Ballantines Books. Versión en castellano. “Pasos hacia una ecología de la mente”. Lohlé-Lumen
- Beck, J. (2000). *Terapia cognitiva*. Gedisa.
- Bedregal, P., Shand, B., Santos, M. J. y Ventura-Juncá, P. (2010). Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Revista Médica de Chile*, 138(3), 366–372. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000300018>
- Begun, A. L. (1993). Human Behavior and the Social Environment. *Journal of Social Work*

- Education*, 29(1), 26–35. <https://doi.org/10.1080/10437797.1993.10778796>
- Bergman, D., Halje, M., Nordin, M. y Engström, W. (2013). Insulin-like growth factor 2 in development and disease: a mini-review. *Gerontology*, 59(3), 240–249. <https://doi.org/10.1159/000343995>
- Blakemore, T. y Agllias, K. (2019). Student Reflections on Vulnerability and Self-awareness in a Social Work Skills Course. *Australian Social Work*, 72(1), 21–33. <https://doi.org/10.1080/0312407X.2018.1516793>
- Bronfenbrenner, U. (1986). *La ecología del desarrollo humano*. Paidós.
- Brown, S. (1973). *Laws of the form*. Bantam Books.
- Brown, B. (2006). Shame Resilience Theory: A Grounded Theory Study on Women and Shame. *Families in Society*, 87(1), 43–52. <https://doi.org/10.1606/1044-3894.3483>
- Brown, B. (2012). *The Power of Vulnerability: Teachings on Authenticity, Connection and Courage*. Sounds True, Inc.
- Cardona, O. D. (1993). Evaluación de la amenaza, la vulnerabilidad y el riesgo. In A. Maskrey (Ed.), *Los desastres no son naturales* (pp. 51–74). <https://www.desenredando.org/public/libros/1993/ldnsn/LosDesastresNoSonNaturales-1.0.0.pdf>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. y Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (New York, N.Y.)*, 301(5631), 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Ceberio, M. (2013). *El Cielo Puede Esperar: La 4ta edad. Ser anciano en el siglo XXI*. Morata.
- Ceberio, M. R. y Losada, A. V. (2014). Double bind, child sexual abuse and speeches. *Interlink American Journal of Medicine y Medical Science*, 1(I), 016–023. Retrieved from <http://transconpublishers.org/icjmms/index.php>
- Ceberio, M. R. y Watzlawick, P. (1998). *La construcción del Universo*. Herder.
- Celis, R. y Ceberio, M. (2015). *Constructivismo y constructivismo social*. Manual Moderno.
- Cordeiro de Sousa, M., Silva, H. y Galvão-Coelho, N. (2015). Respuesta al estrés: I. Homeostasis y teoría de la alostasis. *Estudos de Psicologia (Natal)*, 20(1), 2–11. <https://doi.org/10.5935/1678-4669.20150002>
- Cyrułnik, B. (2002). *Los patitos feos: La resiliencia. Una infancia infeliz no determina la vida*. Gedisa.
- Cyrułnik, B. (2003). *El murmullo de los fantasmas. Volver a la vida después de un trauma*. Gedisa.
- Cyrułnik, B. (2007). *De cuerpo y alma*. Gedisa.
- Daskalakis, N. P., Bagot, R. C., Parker, K. J., Vinkers, C. H. y de Kloet, E. R. (2013). The three-hit concept of vulnerability and resilience: Toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1858–1873. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.008>
- Davies, K. (2001). *La conquista del genoma humano: Craig Venter, Francis Collins, James Watson y la historia del mayor descubrimiento científico de nuestra época*. Paidós.
- Elliott H. R., Sharp G. C., Relton C. L. y Lawlor D. A. (2019). Epigenetics and gestational diabetes: a review of epigenetic epidemiology studies and their use to explore epigenetic mediation and improve prediction. *Diabetologia* 62(12): 2171–2178.
- Feito, L. (2007). Vulnerabilidad. En *Anales del sistema sanitario de Navarra* (pp. 07–22). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000600002&lng=es&nrm=iso
- Felitti V. J., Anda R. F., Nordenberg D., Williamson D. F., Spitz A. M., Edwards V., Koss M. P. y Marks J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) study. *American Journal of Preventive Medicine* 14(4): 245–58. [https://doi.org/10.1016/s0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/s0749-3797(98)00017-8)
- Felsenfeld, G. (2014). A brief history of epigenetics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018200>

- Ferrante, C. S. (2009). Abuso Sexual Infantil. Un informativo para la Prevención Primaria. En Losada, A. V. (Ed.), *Nuevos aportes al Abuso Sexual Infantil*. Ricardo Vergara.
- Fierro, A. (2001). Breve historia del descubrimiento de la estructura del ADN. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 20, 71–75. http://www.clc.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/med_12_3/brevehistoriadescubrimiento.pdf
- Flanigan, R. (2000). Vulnerability and the Bioethics Movement. *Bioethics Forum*, 16(2), 13–18.
- Fu, X., Zhang, C. y Zhang, Y. (2020). Epigenetic regulation of mouse preimplantation embryo development. *Current Opinion in Genetics y Development*, 64, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2020.05.015>
- Fusaro D. y Grilli M. (2012). Epigenética: el futuro es hoy. *Revista SAE GRE*. XIX(3).
- García Robles, R., Ayala Ramírez, P. A. y Perdomo Velásquez, S. P. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Ciencias De La Salud*, 10(1), 59–71. <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/2020>
- Godfrey K. M., Lillycrop K. A., Burdge G. C., Gluckman P. D. y Hanson M. A. (2007). Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatric Research* 61(5 Pt 2): 5R-10R. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e318045bedb>
- Gonzalez Rey, F. (2013). La subjetividad en una perspectiva cultural-histórica: avanzando sobre un legado inconcluso. *Revista CS*, 19–42. <https://doi.org/10.18046/recs.i11.1565>.
- Griffith, J. S. y Mahler, H. R. (1969). DNA tick-eting theory of memory. *Nature*, 223(5206), 580–582. <https://doi.org/10.1038/223580a0>
- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., Slagboom, P. E. y Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(44), 17046–17049. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806560105>
- Heindel, J. J. y Vandenberg, L. N. (2015). Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease cause and prevention. *Current Opinion in Pediatrics*, 27(2), 248–253. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000191>
- Hoffman, L. (1987). *Fundamentos de la terapia familiar*. Fondo de Cultura Económica.
- Jablonka, E. y Lamb, M. J. (2005). *Evolution in four dimensions: Genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life*. Cambridge, Massachusetts, USA: The MIT Press.
- Kaminker, P. (2007). Epigenética: ciencia de la adaptación biológica heredable. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 105(6), 529–531. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2007/v105n6a10.pdf>
- Keeney, B. (1987). *Aesthetic of Change*. The Guilford Press.
- Kerman, B. y Ceberio, M. R. (2014). *En busca de las ciencias de la mente. Investigación en Psicología Sistémica, Cognitiva y Neurocientífica*. UFLO Editorial.
- Knight, K. (2015). A comparative perspective on epigenetics. *Journal of Experimental Biology*, 218(1), 1–5. <https://doi.org/https://doi.org/10.1242/jeb.118075>
- Leighton, C., Botto, A., Silva, J. R., Jiménez, J. P. y Luyten, P. (2017). Vulnerability or Sensitivity to the Environment? Methodological Issues, Trends, and Recommendations in Gene–Environment Interactions. *Research in Human Behavior*, 8, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00106>
- Levine, C. (2004). The concept of vulnerability in disaster research. *J Trauma Stress*, 17, 395–402. <https://doi.org/10.1023/B:-JOTS.0000048952.81894.f3>
- Losada, A. y Saboya, D. (2013). Abuso sexual infantil, trastornos de la conducta alimentaria y su tratamiento. *Psicología, Conocimiento y Sociedad* 3(2), pp. 102–134.
- Maher, B. (2008). Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 456. <https://doi.org/10.1038/456018a>
- Mari-Klose, P. y Martinez-Perez, A. (2016).

- Empobrecimiento en tiempos de crisis: vulnerabilidad y (des)protección social en un contexto de adversidad. *Panorama Social*, 22(2), 11–26. http://ibdigital.uib.es/greentone/sites/localsite/collect/portal_social/index/assoc/miso1098/5_004.dir/miso10985_004.pdf
- Marshall, E. (2014, August). An experiment in zero parenting. *Science*, 345(6198). <https://doi.org/10.1126/science.345.6198.752>
- Martínez, I. y Vásquez, A. (2006). *La resiliencia. La resiliencia invisible. Infancia, inclusión social y tutores de vida*. Gedisa.
- Maturana, H. y Porsksen, B. (2010). *Del ser al hacer. Los orígenes de la biología del conocer*. Granica.
- Meloni, M. (2014). The social brain meets the reactive genome: neuroscience, epigenetics and the new social biology. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(May), 309. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00309>
- Meloni, M. (2016). Epigenetics for the social sciences: justice, embodiment, and inheritance in the postgenomic age. *New Genetics and Society: Critical Studies of Contemporary Biosciences* 6778(July). <https://doi.org/10.1080/014636778.2015.1034850>
- Moretti, M. P. y Torrecilla, N. M. (2019). Desarrollo en las infancias institucionalizadas y en familias de acogida temporal: Una revisión bibliográfica. *Interdisciplinaria*, 36(2), 263–281. <https://doi.org/10.16888/interd.2019.36.2.17>
- Morin, E. (1984). *Ciencia con consciencia*. Anthropos.
- Morin, E. (1994). *Introducción al pensamiento complejo*. Gedisa.
- Moser, G. (2014). *Psicología ambiental: Aspectos de las relaciones individuo-medioambiente*. ECOE Ediciones.
- Nederhof, E. y Schmidt, M. V. (2012). Mismatch or cumulative stress: Toward an integrated hypothesis of programming effects. *Physiology and Behavior*, 106(5), 701–706. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.12.008>
- Nurk, S., Koren, S., Rhie, A., Rautiainen, M., Bizikadze, A. V., Mikheenko, A., ... Phillippy, A. M. (2021). The complete sequence of a human genome. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.445798>
- Ospina-Alvarado, M. C., Varón Vega, V. y Cardona Salazar, L. M. (2020). Narrativas colectivas y memorias del conflicto armado colombiano: Sentidos y prácticas de abuelas y madres de niñas y niños de la primera infancia. *Interdisciplinaria*, 37(1), 275–292. <https://doi.org/10.16888/interd.2020.37.1.17>
- Painter, R. C., Roseboom, T. J. y Bleker, O. P. (2005). Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 20(3), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.04.005>
- Pennisi, E. (2012). Genomics. ENCODE project writes eulogy for junk DNA. *Science*, 337 <https://doi.org/10.1126/science.337.6099.1159>
- Pérez Abreu, M. R., Gómez Tejeda, J. J. y Dieguez Guach, R. A. (2020). Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(2). <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2562>
- Piaget, J. (1989). *La construcción de lo real en el niño*. Crítica.
- Pilnik, S. (2010). El concepto de alostasis: un paso más allá del estrés y la homeostasis. *Revista Del Hospital Italiano de Buenos Aires*, 30(1), 7–12. https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/6974_7-12-articulo-pilnik.pdf
- Ravelli, A. C., van der Meulen, J. H., Michels, R. P., Osmond, C., Barker, D. J., Hales, C. N. y Bleker, O. P. (1998). Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet (London, England)*, 351(9097), 173–177. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07244-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07244-9)
- Richardson, K. (2017). GWAS and cognitive abilities: Why correlations are inevitable and meaningless: GWA studies to identify genetic factors for educational achievements largely ignore underlying social structures and dynamics. *EMBO Reports*, 18(8), 1279–1283. <https://doi.org/10.15252/embr.201744140>
- Ruof, M. C. (2004). Vulnerability, vulnerable populations, and policy. *Kennedy Institute of*

- Ethics Journal*, 14(4), 411–425. <https://doi.org/10.1353/ken.2004.0044>
- Summit, R. C. (1983). Child Abuse y Neglect. En Keeney, B. (Ed.), *Aesthetic of Change* (pp. 177–193). The Guilford Press.
- Swartz, J. R., Hariri, A. R. y Williamson, D. E. (2017). An epigenetic mechanism links socio-economic status to changes in depression-related brain function in high-risk adolescents. *Molecular Psychiatry*, 22(2), 209–214. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.82>
- Taft, R. J., Pheasant, M. y Mattick, J. S. (2007). The relationship between non-protein-coding DNA and eukaryotic complexity. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 29(3), 288–299. <https://doi.org/10.1002/bies.20544>
- Tollefsbol, T. O. (2017). *Handbook of Epigenetics* (2nd edition). Elsevier.
- Tommasino, H. y Foladori, G. (2001). (In)certezas sobre la crisis ambiental. *Ambiente y Sociedad*, 8. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=12400402>
- Trilla, A. (2020). Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. *Medicina Clínica*, 154(5), 175. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.002>
- Vaag, A. A., Grunnet, L. G., Arora, G. P. y Brøns, C. (2012). The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia*, 55(8), 2085–2088. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2589-y>
- von Bertalanffy, L. (1968). *General System Theory: Foundations, Development, Applications*. Fondo de Cultura Económica.
- von Foerster, H. (1994). Visión y conocimiento: disfunciones de 2º orden. En Schnitman, D. (Ed.), *Nuevos paradigmas, cultura y subjetividad*. Paidós.
- von Glasersfeld, E. (1994). La construcción del conocimiento. En Schnitman, D. (Ed.), *Nuevos paradigmas, cultura y subjetividad*. Paidós.
- Waddington, C. H. (1959). Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters. *Nature*, 183(4676), 1654–1655. <https://doi.org/10.1038/1831654a0>
- Walsh, F. (2004). *Resiliencia familiar: Estrategias para su afrontamiento*. Amorrortu.
- Watzlawick, P. (1988). *La realidad inventada*. Gedisa.
- Watzlawick, P., Beabin, J. y Jackson, D. (1981). *La teoría de la comunicación humana*. Herder.
- Weaver, I. C. G. (2009). Epigenetic effects of glucocorticoids. *Seminars in Fetal y Neonatal Medicine*, 14(3), 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.12.002>
- Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M. y Meaney, M. J. (2004a). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7(8), 847–854. <https://doi.org/10.1038/nn1276>
- Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M. y Meaney, M. J. (2004b). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7(8), 847–854. <https://doi.org/10.1038/nn1276>

Recibido: 4 de enero de 2021

Aceptado: 1 de septiembre de 2022