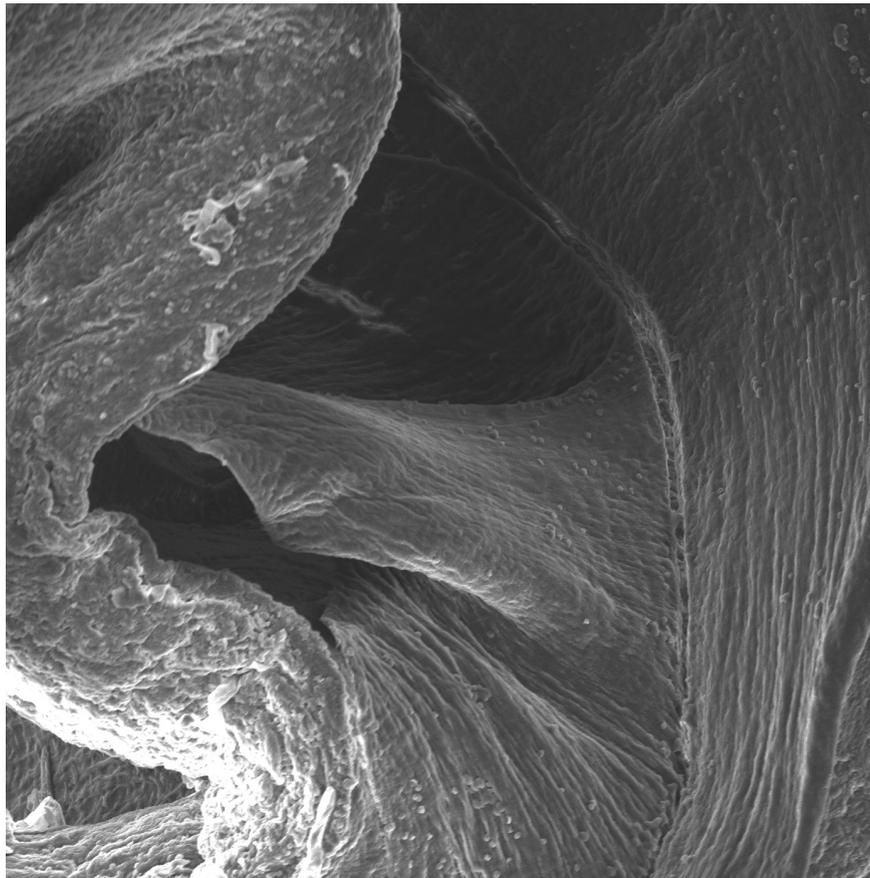


■ **La secuencia de fotografías de MEB, en este número, corresponden a la formación de oído interno**

Técnica: Microscopía electrónica de barrido

Embrión humano de 17 semanas de desarrollo, porción cefálica latero-medial. La imagen corresponde a un segmento de la vesícula ótica (otocisto) en su porción más dorsal, donde se identifica un repliegue de neuro-epitelio en desarrollo, sostenido por mesénquima de la cresta neural. En la zona inferior de la saliente se pueden identificar células basales que se apoyan en una delicada lamina basal y con el tiempo algunos linajes se diferencian en células sustentaculares



Fotografía 2

06/13/2008 11:33:12 AM | HV 20.0 kV | Det ETD | Mag 300x | VacMode High vacuum |
Fotografía realizada en los laboratorios de la Universidad Nacional de Colombia |

 400.0 mm

Zoila Castañeda Murcia, orcid.org/0000-0002-3139-6832 OD, MSc.
Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Colombia.

© Todos los derechos reservados. Esta fotografía no puede ser reproducida ni total ni parcialmente, sin el permiso previo de la autora.



Artículo de revisión

Epigenómica social y conflicto armado: ¿por qué apostarle a la paz?

Social epigenomics and armed conflict: ¿why rooting for peace?

Epigenómica social e conflicto armado: o porquê apostar à paz?

Recibido: 12 | 06 | 2018

Aprobado: 18 | 09 | 2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.18270/rsb.v8i1.2494>

Resumen

El presente trabajo presenta un resumen de la evidencia científica que da cuenta de los efectos epigenéticos y la expresión fenotípica, de la exposición a ambientes de estrés crónico, propios de poblaciones expuestas al conflicto armado; considerando, además, las implicaciones potenciales para el logro de un buen vivir.

Materiales y métodos. Se hizo una revisión narrativa de la literatura científica de los últimos 10 años, en bases de datos Medline y Science Direct y repositorios de revistas como SciELO y BIREME. Se llevó a cabo un filtro inicial mediante títulos y resúmenes, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente, se hizo la lectura del texto completo en los artículos seleccionados.

Resultados. Se obtuvieron 33 artículos para lectura de texto completo. Entre los principales efectos documentados, se reportó la alteración de la expresión génica al estrés mediante activación neuronal (eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal) con mayor sensibilidad a los glucocorticoides, conducente a estrés crónico y aumento de prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles.

Palabras clave: salud pública, epigenética, guerra, sumaq kawsay y suma qamaña

Jeadran N. Malagón-Rojas

orcid.org/0000-0001-5801-936X

Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Correspondencia: jmalagon@ins.gov.co

Abstract

This paper presents a summary of the scientific evidence that accounts for the epigenetic effects and their phenotypic expression of exposure to chronic stress environments, typical of populations exposed to armed conflict, considering also the potential implications for the achievement of wellbeing.

Materials and methods. A narrative review of the literature of the last 10 years was conducted in Medline, Science Direct and Lilacs databases and repositories of journals such as: Scielo and BIREME. An initial filter was carried out through titles and abstracts according to the inclusion and exclusion criteria. Afterwards, full text reading was performed in the selected articles

Results. 33 articles were obtained for full text reading. Among the main documented effects, the alteration of gene expression to stress was reported through neuronal activation (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) with greater sensitivity to glucocorticoids, leading to chronic stress and increased prevalence of non-transmittable chronic diseases.

Key words: Public Health, epigenetics, warfare, sumak kawsay and suma qamaña.

Resumo

O presente trabalho apresenta um resumo da evidencia científica que dá conta dos efeitos epigenéticos e a sua expressão fenotípica da exposição a ambientes de estresse crónico, próprios de populações expostas ao conflito armado, considerando além das implicações potenciais para atingir um bom viver.

Materiais e Métodos. Realizou-se uma revisão narrativa de literatura dos últimos 10 anos nas bases de dados Medline e Science Direct e repositórios como SciELO e BIREME. Foram filtrados artigos a través de critérios de inclusão e exclusão, posteriormente foi realizada uma leitura completa dos textos seleccionados.

Resultados. Foram lidos 33 artigos para leitura de texto completo. Entre os principais efeitos documentados foram reportados a alteração da expressão genética ao estresse a través da activação neuronal (eixo hipotálamo -pituitaria- suprarrenal) com maior sensibilidade aos glucocorticoides, conducente ao estresse crónico e aumento da prevalência de doenças crónicas não transmissíveis.

Palavras chave: saúde pública, epigenética, guerra, sumak Kawsay y suma qamaña.

Introducción

En 2007, la Organización de las Naciones Unidas emitió una resolución sobre los derechos indígenas (1). A partir de dicha declaración, los conceptos de sumak kawsay y suma qamaña cobraron especial relevancia, trascendiendo el plano de la sociología y antropología a la política de Estado, al ser introducidos en las constituciones de Bolivia y Ecuador (2).

Tras los avances en estos países andinos, la categoría del buen vivir ha sido señalada como una salida al neoliberalismo, para el diseño de “camino alternativo” de desarrollo económico y social, respetuosos de la naturaleza y las relaciones tradicionales con el territorio (3)

En este sentido, los acuerdos de paz del Estado colombiano con la guerrilla de las FARC de 2016, incluyen los conceptos de bienestar y buen vivir (4). A pesar de que el texto del acuerdo no define con exactitud a qué hace referencia con el buen vivir, menciona la necesidad de

“[...] erradicar la pobreza y alcanzar la satisfacción plena de las necesidades de la ciudadanía de las zonas rurales, la convergencia entre la calidad de vida urbana y la calidad de vida rural, respetando el enfoque territorial, el enfoque de género, y la diversidad étnica y cultural de las comunidades [...]”.

Pero, ¿qué tienen que ver estos conceptos con la genómica? En las siguientes páginas presentaré las implicaciones que tiene el bienestar en el desarrollo social de las poblaciones, desde la perspectiva de la epigenómica y los posibles efectos del ambiente social sobre la expresión fenotípica de enfermedades como diabetes, leucemias o depresión, entre otras (5).

La presente revisión se enmarca en los estudios de genómica social desde la teoría ecosocial de la enfermedad, propuesta por Nancy Krieger (6) (7). La genómica social es el campo de investigación que examina por qué y cómo los diferentes factores y procesos sociales, como condiciones de estrés perinatal, laboral, familiar,

conflicto armado, aislamiento social o matoneo (bullying, mobbing, etc.), influyen en la activación o el silenciamiento de ciertos grupos de genes, al actuar sobre diferentes procesos de las histonas, entre ellos, metilación, fosforilización, ubicuitinación y acetilación. Como resultado, los procesos sociales condicionan la aparición de diferentes tipos de enfermedades, es decir, determinan su expresión fenotípica.

Si bien fue Conrad Waddington quien acuñó el término 'epigenética', los primeros en definir el rol del entorno y su influencia sobre factores epigenéticos, su rol en la herencia y la evolución, fueron Jablonka y Lamb (8,9). A partir de los aportes de estos autores, se ha ido desarrollando un campo de estudio para entender cómo se produce la activación o el silencio de genes mediante influencias sociales.

En este campo de la epigenética del desarrollo, se han identificado: una serie de genes sensibles a la regulación social, las vías de señalización biológica que median estos efectos, y los polimorfismos genéticos que modifican su impacto individual (10).

De esta forma, el genoma humano parece haber desarrollado "programas sociales" específicos para adaptar la fisiología molecular a los patrones cambiantes de amenaza y oportunidad, asociados con las cambiantes condiciones sociales (11).

El genoma se entrelaza con el socioma y se expresa fenotípicamente por mecanismos epigenéticos, teniendo efectos en la salud de individuos y comunidades.

En este contexto, la apuesta que hace el tratado de paz país, no solo tiene implicaciones sobre el cese de hostilidades, mejorar la productividad del agro y las condiciones de vida en el campo, sino que impacta directamente la forma como se expresa el socioma en el epigenoma mediante diferentes resultados en salud de las poblaciones que, tras años de conflicto armado, pueden aspirar a mejores condiciones de vida. De esta forma, la presente revisión girará en torno a la identificación de los efectos epigenéticos del entorno social sobre la salud humana.

Para ilustrar esta afirmación, primero abordaré los conceptos clásicos de bienestar y, posteriormente, abordaré el concepto de buen vivir, desde la perspectiva latinoamericana. Finalmente, presentaré la evidencia existente sobre la regulación que ejercen los factores ambientales y sociales sobre el epigenoma, y la activación de cadenas de inflamación crónica, que influyen en la expresión fenotípica de enfermedades no transmisibles.

Materiales y métodos

Se diseñó una búsqueda de la literatura científica para abordar el tema de investigación. Debido a que no se trata de una revisión sistemática, la pregunta únicamente responde parcialmente a la estructura PICOT (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Time).

Búsqueda y selección de artículos

Para la búsqueda de artículos, se consultaron las siguientes bases de datos: Medline, Science Direct, Lilacs y repositorios de revistas como Scielo, Pubmed y BIREME, en el periodo comprendido entre 2005 y 2017.

Como estrategia de búsqueda, se emplearon las palabras clave y sus respectivas combinaciones, las cuales se listan en la tabla 1.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda
Palabras clave (términos Mesh, DecS):

#1. Sumak kawsay
#2. Gene-environment Interaction
#3. Epigenetics
#4. Methylation
#5. Social environment
#6. Warfare
Combinaciones:
#1 AND #2
#1 AND #3
#1 AND #2 or #3
#1 AND #2 or #4
#1 AND #2 AND #3 OR #4
#3 AND #5

Como criterios de inclusión, se tuvieron en cuenta estudios de investigación originales que fueran de tipo cuantitativo, descriptivo o analítico, publicados durante el periodo de 2007 a 2017, que describieran los efectos de la exposición al conflicto armado o situaciones de estrés crónico en diferentes poblaciones que evidenciaran los cambios sobre los patrones de metilación del ADN, escritos en inglés o español y publicados en revistas indizadas.

Se excluyeron los estudios de tipo cualitativo, entrevistas, capítulos de libro, presentaciones en congreso y literatura gris.

Para la selección de los artículos, se contó con la participación de dos observadores quienes, de forma ciega, aplicaron los criterios de inclusión y exclusión

registrados en una lista de chequeo, mediante lectura de títulos y resúmenes de las publicaciones resultantes de la búsqueda electrónica, por medio de la aplicación web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org/>)

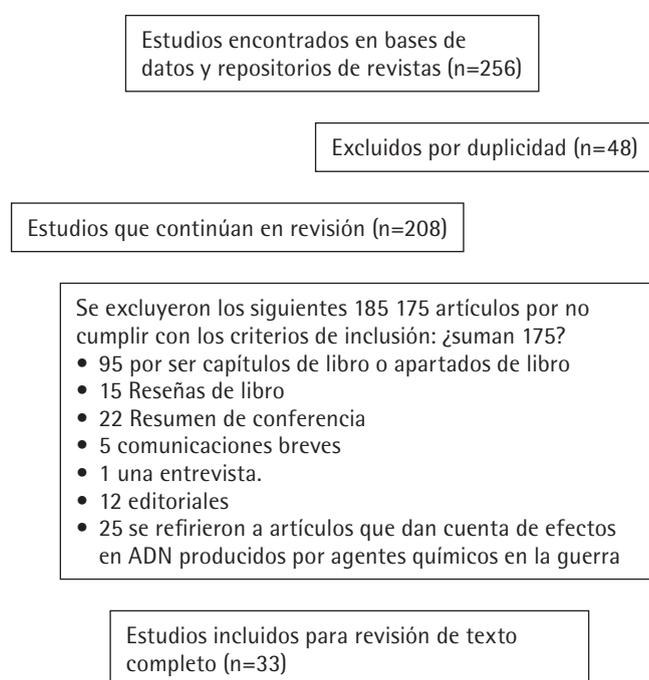
Evaluación de calidad metodológica

De acuerdo con lo señalado en el PRISMA statement (12), la calidad metodológica se evaluó mediante el instrumento propuesto para la lectura crítica del STROBE statement (13). Se verificaron de forma detallada la pregunta de investigación y la validez interna, que hizo referencia a los siguientes ítems en cada estudio: participantes, posibilidad de comparar entre los grupos estudiados, definición y medición de las variables principales. Dado el carácter de revisión narrativa, no se adelantaron análisis estadísticos en los resultados y conclusiones de los estudios revisados.

Resultados

La combinación de términos MeSH y DeCS arrojó un total de 256 trabajos publicados entre 2007 y 2017. En el gráfico 1 se presenta un resumen de los hallazgos reportados.

Figura 1. Resumen de los resultados de la revisión narrativa



Concepto de buen vivir

En la filosofía clásica, se identifican, al menos, dos formas básicas de bienestar: la hedónica y la eudaimónica. La forma hedónica representa la suma de las experiencias afectivas positivas de un individuo (14). El bienestar hedonista se basa en la idea de que el aumento del placer y la disminución del dolor conducen a la felicidad(15). Los conceptos hedónicos se basan en la noción de bienestar subjetivo. El bienestar subjetivo es un término científico que se usa comúnmente para denotar la 'vida feliz o buena' (16,17). Se propone que un individuo experimenta la felicidad, cuando el afecto positivo y la satisfacción con la vida son grandes.

A su vez, la forma eudaimónica es más profunda, y resulta de esforzarse hacia el significado y un propósito noble más allá de la simple gratificación(18). El bienestar eudaimónico está relacionado con las ideas de autorrealización(19) y el desarrollo de capacidades (20). La felicidad eudaimónica se basa en la premisa de que las personas se sienten felices si experimentan un propósito, desafíos y crecimiento en la vida. De esta forma, la felicidad está relacionada con la satisfacción en las áreas de autonomía y competencia (20). Parece que el consenso general es que la felicidad no resulta de la búsqueda del placer, sino del desarrollo de fortalezas y virtudes individuales(21-23).

Ahora bien: el buen vivir tampoco ha sido fácil de definir. Incluso en los pueblos indígenas, en los cuales surge el concepto, ha tenido varias interpretaciones (24). Tradicionalmente, se ha asociado con los saberes ancestrales de los pueblos indígenas de la región andina, como una propuesta de desarrollo de la sociedad, a partir de categorías como la reciprocidad, la armonía con la naturaleza, la complementariedad y la desmaterialización de la vida (25). El buen vivir se ha configurado como una ruta, un camino para la creación de condiciones materiales y espirituales que contribuyan a mantener una vida armónica, en el que intervienen el conocimiento del entorno, la ética, los valores humanos y la perspectiva del futuro, entre otros.

Añádase a esto que, recientemente, han surgido reinterpretaciones o evoluciones del buen vivir que le dan una óptica 'posmoderna'. Estas interpretaciones sostienen que el buen vivir debe ser entendido como un camino de construcción social, producto del entendimiento de diálogo de saberes para formular un plan de crecimiento como sociedad, una alternativa de desarrollo (26). En este sentido, el buen vivir ha sido

interpretado como una vía mediante la cual cada ser humano satisface sus necesidades materiales básicas, en armonía con la naturaleza, maximizando la producción de bienes relacionales (27,28).

Al llegar aquí pudiera comprenderse que el buen vivir y el bienestar, si bien son construcciones de orígenes sociales y temporales diferentes, que para algunos autores resultan irreconciliables, comparten varios aspectos comunes, ligados a la felicidad desde el significado social y colectivo, junto con conceptos de sostenibilidad y justicia, entre otros. Podría, de esta forma, entenderse el bienestar eudaimónico como un tipo de buen vivir, que se podría ajustar a la necesidad del vacío que dejó el texto del acuerdo de La Habana. No quiero con ello señalar que es un tema resuelto, sino que podría ser el punto de partida sobre el cual construir la idea que tienen los colombianos sobre bienestar y buen vivir.

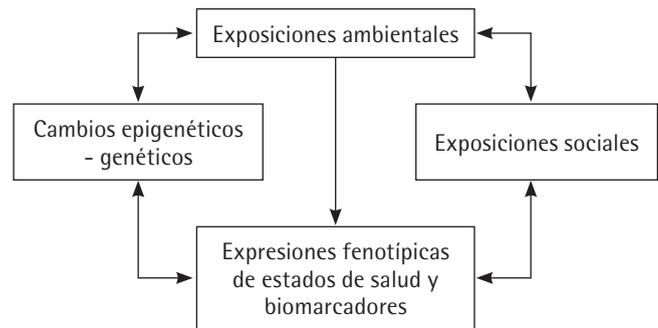
Epigenómica social

Dicho esto, a partir de este momento, presentaré la relación que tiene el buen vivir con la genómica social. La genómica social se ocupa de estudiar la regulación que tienen factores sociales o ambientales sobre la expresión o el silencio de ciertos tipos de genes sujetos a la regulación social (29). Esta identificación se lleva a cabo por medio del modelado bioinformático, el cual combina la detección de factores de transcripción dependientes de factores sociales, con el descubrimiento *in silico* de polimorfismos reguladores para predecir los loci que modulan las reacciones de las transcripciones ante ambientes estresantes (30). Esto ha permitido identificar la correlación entre enfermedades 'sociodependientes' (31). Del mismo modo que el estudio de la enfermedad se considera como el conjunto de fenotipos expresados de un organismo, el socioma se puede considerar como el conjunto de características observadas de las sociedades (32).

Sabemos que el genoma es programado por el epigenoma (33). Los efectos fundamentales en el epigenoma se expresan en, al menos, cuatro procesos que tienen lugar en las proteínas histonas que dan estructura a la cromatina (metilación, fosforilación, ubiquitinación y ADP ribosilación de las histonas, entre otros) (34). Los patrones de metilación de las histonas pueden estar influenciados, porque las experiencias tempranas de la vida, incluso aquellas en el útero, se han relacionado con un mayor riesgo de enfermedades crónicas de inicio en la edad adulta (35). La suposición subyacente es que hay un período crítico

de plasticidad del desarrollo en el útero, cuando se produce la selección del fenotipo fetal que mejor se adapta al entorno intrauterino.

Figura 2. Las exposiciones del entorno social y ambiental a lo largo de la vida, inducen alteraciones genéticas y epigenéticas, particularmente en poblaciones vulnerables. Dichos cambios genómicos y epigenéticos sirven como biosensores moleculares de los efectos que pueden cuantificarse dentro de las poblaciones. A su vez, cambios genéticos y epigenéticos pueden influir en fenotipos observables, incluidos fenotipos de enfermedad y biomarcadores indicativos de enfermedad.



De esta forma, condiciones ambientales como aislamiento social al inicio y al final del ciclo de vida (36), bajo nivel socioeconómico (37), el tener un diagnóstico de una enfermedad potencialmente mortal (38) y estrés social producto de situaciones familiares o comunitarias difíciles (5) y el conflicto armado (38,39), están asociados a una reacción inflamatoria crónica, mediada por la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal que induce la activación transcripcional.

En modelos animales, se ha evidenciado que las influencias ambientales y sociales pueden alterar la expresión génica al estrés mediante la activación neuronal (activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal) y endocrina (aumento de la producción de glucocorticoides) (29,40). Esto conduce a la expresión de proteínas de la familia NF- κ B / Rel, CREB / ATF, AP-1 y STAT, relacionadas con la síntesis de proteínas asociadas a estados inflamatorios crónicos (37) (por ejemplo, IL1B, IL6, IL8 y TNF), y disminución de la expresión de genes implicados en reacciones antivirales innatas (producción de interferones) (5).

En investigaciones en humanos, se ha determinado que los niveles de estrés altos durante el embarazo están asociados con una mayor expresión del gen codificador del receptor de oxitocina, asociado al desarrollo del trastorno de personalidad borderline. La oxitocina está críticamente involucrada en la seguridad

de la adherencia y la metilación del receptor de oxitocina puede desempeñar un papel en la modulación epigenética ante la adversidad (41).

Por otro lado, se ha observado que la depresión grave, la excitación emocional, la anormalidad cognitiva y la vulnerabilidad ante los episodios psicóticos, están relacionados con un hiperactivo eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HPA) y altos niveles de cortisol circulante (42). Las vías de sensibilidad que subyacen a estas funciones cerebrales alteradas, están influenciadas por factores genéticos, experiencias de sensibilización en la vida temprana y eventos de la vida posterior (42).

A su vez, en hijos de madres expuestas al conflicto armado, como en la República Democrática del Congo, se evidenció una correlación significativa entre los niveles de estrés prenatal materno, el peso al nacer del recién nacido y la metilación del recién nacido en el promotor del receptor de glucocorticoides NR3C1(43). El aumento de la metilación puede limitar la plasticidad en la expresión génica posterior y restringir el rango de posibles reacciones de adaptación al estrés en las personas afectadas (39).

En este mismo sentido, se ha encontrado que el gen BDNF codifica el factor neurotrófico derivado del cerebro, un factor de crecimiento involucrado en el desarrollo neuronal, la diferenciación celular y la plasticidad sináptica. El BDNF desempeña papeles críticos para el desarrollo fetal (44). Los estudios con roedores muestran que el estrés en la vida temprana, incluido el estrés prenatal, altera ampliamente la metilación del BDNF, con presuntos cambios en la expresión génica (45).

Por otro lado, se ha documentado que la expresión del gen NR3C1 en células del hipocampo, está disminuida en las muestras de víctimas de suicidio con antecedentes de abuso infantil, en comparación con los controles (víctimas de muerte súbita accidental, sin antecedentes de abuso) (43). Asimismo, se encuentra que una mayor expresión del receptor de glucocorticoides está más estrechamente relacionada con una historia de violencia intrafamiliar, que finaliza en suicidio (46).

Efectos fuera del sistema nervioso central

En este mismo sentido, se ha observado que este mecanismo de activación proinflamatoria inducida por situaciones de estrés y conflicto armado, puede involucrar la activación de monocitos (30). La expresión génica inflamatoria bajo la acción del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, podría activar la mielopoyesis y, de esta

forma, aumentar el número de monocitos activados (35). La diferenciación celular en la médula ósea también ocurre por acción directa del sistema nervioso simpático que la inerva (36).

Los estados inflamatorios crónicos de baja intensidad producidos por la edad (47) se dan en forma simultánea con los procesos de metainflamación en los que se involucran cascadas patológicas de glucotoxicidad y lipotoxicidad, senescencia celular, reordenamientos epigenéticos y disbiosis (alteraciones en la composición de la microbiota)(48-50), entre otros. Los procesos inflamatorios descritos se producen a distintas escalas y, posteriormente, se pueden expresar en enfermedades fenotípicas responsables de una gran morbilidad y mortalidad en el mundo contemporáneo, entre las que se pueden enumerar aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, osteoporosis y Alzheimer, entre otras (51).

Discusión

Lejos de mostrar una lógica lineal en la génesis de la enfermedad relacionada con procesos inflamatorios, lo que se pretende mostrar con el anterior resumen, es que los procesos relacionados con la genómica de la enfermedad vinculada a factores sociales (socioma), suceden a varias escalas de forma simultánea, con los loops de retroalimentación, que generan que el procesamiento de toda la información suceda de forma discreta (52).

Dicho de manera sucinta, la epigenómica social de la enfermedad muestra que las condiciones sociales no sólo son generadoras de inequidad en términos de distribución y riqueza, sino que constituyen una forma de "faire vivre et laisser mourir". La máxima expresión de esta inequidad está manifiesta en un conflicto armado que ha afectado mayormente a un sector de la población poco representado y frecuentemente desvinculado de los beneficios de un estado de derecho.

Como se ha expuesto, existen bases moleculares que explican la influencia de factores sociales sobre la expresión fenotípica de enfermedades crónicas. La exposición a condiciones sociales que promueven el estrés, inducen la expresión de proteínas proinflamatorias y la activación de procesos celulares de reacción al estrés. Las condiciones de estrés crónico conducen a un estado de metainflamación, presente en un gran grupo de enfermedades crónicas.

A pesar de que la investigación de epigenómica social de la enfermedad en zonas de conflicto es escasa, la

evidencia presentada sugiere que las circunstancias de construcción de paz y fin del conflicto armado, pueden constituir un factor que contribuya a reducir la carga de enfermedad por enfermedades crónicas en el país, particularmente, en las zonas donde la operación del sistema de salud no ha sido viable por causa de la guerra (53).

Todo lo dicho hasta aquí sugiere que la apuesta como país no se debe limitar a un acuerdo de paz, sino a un buen vivir; un buen vivir que, si bien no está definido aún en el contexto de la ruralidad colombiana, si está relacionado con una compleja red de genes que son afectados por condiciones sociales, que influyen en la expresión epigenómica del socioma, que en el contexto del posconflicto constituye un tema de investigación que requiere un abordaje multidisciplinario en la siguiente década.

Este estudio tuvo varias limitaciones. En primer lugar, se limitó a búsquedas de trabajos en publicaciones científicas indizadas, dejando por fuera otros trabajos de investigación con información relevante (estudios de posgrado). Por otro lado, por la pluralidad de los estudios encontrados y las herramientas usadas (validadas y no validadas), no fue posible llevar a cabo un análisis estadístico sólido de las investigaciones realizadas. Finalmente, la consulta se limitó a tres bases de datos y dos repositorios de revistas, lo cual podría limitar la capacidad de síntesis de la revisión.

Conflictos de Interés

Ninguno

Referencias

1. Organización de Naciones Unidas. Declaración de los Derechos de los Pueblos Indígenas. Asia Pacific Forum como el ACNUDH 2013:1- 15.
2. Fernando Vega. El buen vivir-Sumak Kawsay en la Constitución y en el PNBV 2013-2017 del Ecuador. OBETS : Revista de Ciencias Sociales 2014 Jul 1,;9(1):167-194.
3. Macias A, Alonso P. El Buen Vivir. Sumak Kawsay, Una Oportunidad para Imaginar Otros Mundos. Revista de Economía Mundial (Magazine of World Economy (ies) 2013 Jan 1,(33):265-269.
4. FARC - Gobierno de Colombia. Acuerdo final para la terminación del conflicto y la construcción de una paz estable y duradera. 2016 Nov 24,;1-310.
5. Cole S, Lutgendorf S, Paige A Green, Nagaraja A. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. Nature Reviews. Cancer 2015 Sep 1,;15(9):563-572.
6. Krieger N. Epidemiology and the web of causation: Has anyone seen the spider? Social Science & Medicine 1994;39(7):887-903.
7. Krieger N. Chapter 7: Ecosocial theory of disease distribution. Epidemiology and the People's Health US: Oxford University Press; 2011. p. 202-235.
8. Jablonka E. The evolutionary implications of epigenetic inheritance. Interface focus 2017 Oct 6,;7(5):20160135.
9. Jablonka E, Lamb MJ. Epigenetic inheritance in evolution. Journal of Evolutionary Biology 1998;11(2):159-183.
10. Li S, Dugué P, Hopper J, Milne R. Chapter 33: Epigenetic prospects in epidemiology and public health. In: Tollefsbol TO, editor. Epigenetics in Human Disease London: Academic Press; 2018. p. 995-1017.
11. Cole S. Social regulation of human gene expression: mechanisms and implications for public health. American journal of public health 2013 Oct;103 Suppl 1(S1):S92.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009 Jul 21,;6(7):e1000097.
13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet, The 2007;370(9596):1453-1457.
14. Deci E, Ryan R. Hedonia, eudaimonia, and well-being: an introduction. J Happiness Stud 2008 Jan;9(1):1-11.
15. Ryan RM, Deci EL. On happiness and human potentials: a review of research on hedonic and eudaimonic well-being. Annual review of psychology 2001;52(1):141-166.
16. Carruthers C, Deyell C. The Power of the Positive: Leisure and Well-Being. TRJ, Therapeutic Recreation Journal 2004 Apr 1,;38(2):225-245.
17. Zhang J, Umemuro H. Older adults' hedonic and eudaimonic well-being in. Gerontechnology 2012;10(4):231-243.
18. Zhan Y, Johnson K, Norris C, Shafer MM, Bergin MH, Zhang Y, et al. The influence of air cleaners on indoor particulate matter components and oxidative potential in residential households in Beijing. Sci Total Environ 2018;626:507-518.
19. (19) Maslow AH. A Theory of Human Motivation. 2000; Available at: <http://psychclassics.yorku.ca/Maslow/motivation.htm>. Accessed Nov 27, 2018.
20. Nussbaum MC. Capítulo 1: En defensa de los valores universales. In: Nussbaum MC, editor. Las mujeres y el desarrollo humano: el enfoque de las capacidades Barcelona: Herder, Kindle Edition; 2000.
21. (21) Uchida Y, Takahashi Y, Kawahara K. Changes in Hedonic and Eudaimonic Well-Being After a Severe Nationwide Disaster: The Case of the Great East Japan Earthquake. J Happiness Stud 2014 Feb;15(1):207-221.
22. Dianne A. Vella-Brodrick, Nansook Park, Christopher Peterson. Three Ways to Be Happy: Pleasure, Engagement, and Meaning-Findings from Australian and US Samples. Soc Indic Res 2009 Jan 1,;90(2):165-179.

23. Freeman D. Techniques of happiness: Moving toward and away from the good life in a rural Ethiopian community. *HAU: Journal of Ethnographic Theory* 2015 Dec 23,;5(3):157-176.
24. Klaus Pereira da Silva, Ana Lucia Guedes. Buen Vivir Andino: Resistência e/ou alternativa ao modelo hegemônico de desenvolvimento. *Cadernos EBAPE.BR* 2017 Jul 1,;15(3):682-693.
25. Viteri Gualinga C. Visión indígena del desarrollo en la Amazonía. *Polis: revista académica de la Universidad Bolivariana* 2002 Dic 2,;1(3):7.
26. Breton V, Cortez D, Garcia F. En busca del sumak kawsay: presentacion del Dossier. *Iconos* 2014 Jan 1,(48):9-24.
27. Lalander R. The Ecuadorian Resource Dilemma. *Critical Sociology* 2016;42(4-5):623-642.
28. Acosta A. El Buen Vivir como alternativa al desarrollo: Algunas reflexiones económicas y no tan económicas. *Política y Sociedad* 2015 May 1,;52(2):299-330.
29. Moore DS. *The Developing Genome: An Introduction to Behavioral Epigenetics*; 2017th ed. New York: Oxford University Press.; 2017.
30. Cole S, Arevalo J, Takahashi R, Sloan E, Lutgendorf S, Sood, et al. Computational identification of gene–social environment interaction at the human IL6 locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010 Mar 23,;107(12):5681-5686.
31. Rozek LS, Dolinoy DC, Sartor MA, Omenn GS. Epigenetics: relevance and implications for public health. *Annu Rev Public Health* 2014;35:105-122.
32. UN Habitat. *Urbanization and development*. 2016.
33. Szyf M, McGowan P, Meaney MJ. The social environment and the epigenome. *Environ Mol Mutagen* 2008 Jan;49(1):46-60.
34. Rodríguez-Dorantes M, Téllez-Ascencio N, Cerbón MA, López M, Cervantes A. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Revista de investigación clínica* 2004 02,;56(1):56-71.
35. Gouin JP, Zhou QQ, Booij L, Boivin M, Côté SM, Hébert M, et al. Associations among oxytocin receptor gene (OXTR) DNA methylation in adulthood, exposure to early life adversity, and childhood trajectories of anxiousness. *Sci Rep* 2017 Aug 07,;7(1):14.
36. Chen E, Miller GE, Kobor MS, Cole SW. Maternal warmth buffers the effects of low early-life socioeconomic status on pro-inflammatory signaling in adulthood. *Molecular Psychiatry* 2011 Jul;16(7):729-737.
37. Cornelius A, Rietveld, David Cesarini, Daniel J. Benjamin, Philipp D. Koellinger, Jan-Emmanuel De Neve, Henning Tiemeier, et al. Molecular genetics and subjective well-being. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013 Jun 11,;110(24):9692-9697.
38. Rodney NC, Mulligan CJ. A biocultural study of the effects of maternal stress on mother and newborn health in the Democratic Republic of Congo. *Am J Phys Anthropol* 2014 Oct;155(2):200-209.
39. Perroud N, Rutembesa E, Paoloni-Giacobino A, Muta-baruka J, Mutesa L, Stenz L, et al. The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis. *World J Biol Psychiatry* 2014 May;15(4):334-345.
40. Kellermann NP. Epigenetic transmission of Holocaust trauma: can nightmares be inherited? *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2013;50(1):33-39.
41. Brüne M. On the role of oxytocin in borderline personality disorder. *Br J Clin Psychol* 2016 Sep;55(3):287-304.
42. de Kloet ER, Derijk RH, Meijer OC. Therapy Insight: is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007 Feb;3(2):168-179.
43. Mulligan C, D'Errico N, Stees J, Hughes D. Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birth weight. *Epigenetics* 2012 Aug 18,;7(8):853-857.
44. Kertes DA, Bhatt SS, Kamin HS, Hughes DA, Rodney NC, Mulligan CJ. BDNF methylation in mothers and newborns is associated with maternal exposure to war trauma. *Clin Epigenetics* 2017;9:68-76.
45. Barbara L. Fredrickson, Karen M. Grewen, Kimberly A. Coffey, Sara B. Algoe, Ann M. Firestone, Jesusa M. G. Arevalo, et al. A functional genomic perspective on human well-being. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013 Aug 13,;110(33):13684-13689.
46. Dymov S, Sasaki A, D'Alessio AC, Labonté B, Turecki G, Meaney MJ, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience* 2009 Mar;12(3):342-348.
47. Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2013 Jan;16(1):14-20.
48. Debnath M, Agrawal A, Agrawal S, Dubey GP. Metainflammatory responses during obesity: Pathomechanism and treatment. *Obesity Research & Clinical Practice* 2016 Mar;10(2):103-113.
49. Prattichizzo F, De Nigris V, Spiga R, Mancuso E, La Sala L, Antonicelli R, et al. Inflammaging and metaflammation: The yin and yang of type 2 diabetes. *Ageing Research Reviews* 2018;41(Supplement C):1-17.
50. Fujimura K, Lynch S. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe* 2015 May 13,;17(5):592-602.
51. Guo H, Callaway JB. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine* 2015 Jul 1,;21(7):677-687.
52. Maldonado CE. Seis tesis sobre complejidad y salud. *Revista Salud Bosque* 2018 Aug 30,;8(1):5-7.
53. Malagon-Rojas J. Influencia del conflicto armado en el aumento de la incidencia de VIH/sida en Colombia, durante el periodo 2002-2008. *Revista Universitas Medica* 2011 Jan 1,;52(1):63-77.