

HORMESIS: ¿UNA CUESTIÓN DE CONCENTRACIÓN?

por JOSÉ JOAQUÍN SERRANO MORALES

LICENCIADO EN BIOLOGÍA Y MÁSTER EN BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

CONGUINO@HOTMAIL.COM

Palabras clave: hormesis, bifásica, mitohormesis, xenohormesis

Enviado: 30 marzo 2016

Keywords: hormesis, biphasic, mitohormesis, xenohormesis

Aceptado: 5 noviembre 2016

Las dinámicas de los sistemas biológicos presentan una elevada complejidad debido, en parte, al gran número de elementos que participan en ellas. Si a esto añadimos que, en determinadas circunstancias, las respuestas ante un mismo estímulo parecen variar con su intensidad (p.ej. la concentración de una señal química), los sistemas complejos nos lo parecen aún más. Este fenómeno se conoce como hormesis y el papel que desempeña en los sistemas biológicos es motivo de controversia por la escasez de datos que lo respaldan. Con este ensayo se pretende ofrecer una panorámica sobre el concepto de hormesis, presentar los distintos tipos y discutir el mismo.

The dynamics of biological systems are highly complex, in part, due to the large number of elements that integrate these systems. If we consider that, under certain circumstances, the responses of a given system to the same stimulus may vary with the variation of the stimulus (e.g. the concentration of a chemical stimulus) complex systems become even more complex. This phenomenon is known as hormesis, and its role in biological systems is controversial because of the scarcity of data that support the concept itself. This essay provides an overview of the hormesis concept, describe its types and discusses it.

Introducción

Somos conscientes de que nuestros actos, según el contexto y el tiempo que empleemos en ellos, pueden tener consecuencias completamente distintas. Parece ser que en la naturaleza pueden observarse con frecuencia respuestas de tipo binario frente a un mismo estímulo, algo que está relacionado con la cantidad y el tiempo de dicho estímulo, y que genera resultados radicalmente opuestos, siendo descritos en la literatura científica en diversos momentos de la historia. Tenemos que remontarnos hasta 1880, con las investigaciones de Hugo Schulz, para encontrar la primera referencia a lo que se conoce como una *dinámica dosis-respuesta bifásica*^[1]. El término adoptado para definir este tipo de respuestas, *hormesis*, apareció por primera vez en la literatura científica en un estudio donde se observaba como extractos de cedro rojo potenciaban el metabolismo de hongos a bajas concentraciones^[2]. Sin embargo, a pesar del crecimiento del número de estudios al respecto, es necesario ser crítico con este tema; en primer lugar, porque el término hormesis encierra un pasado «oscuro», ligado a patrañas medicinales (el propio Schulz creía haber descubierto el principio de la homeopatía), y en segundo lugar porque sus propias características (unas respuestas débiles que hacen que sea difícil replicar los resultados) la hacen una candidata perfecta para una buena dosis de pensamiento crítico. En este breve ensayo se introducirá, de manera sucinta, qué

se entiende por hormesis, qué tipos de hormesis se han descrito y, por último, su relevancia en el contexto de la investigación científica a través de las críticas que evalúan si dicha respuesta puede ser entendida como un rasgo propio y generalizable de los sistemas biológicos. Es necesario hacer un análisis crítico de conceptos como éste, ya que pueden ser utilizados como argumentos para respaldar prácticas pseudocientíficas, lo cual constituye un asunto preocupante dentro de la comunidad científica.

Hormesis, el concepto

El término hormesis proviene del griego «*hormáein*», que significa estimular. Como se ha dicho más arriba, cuando hablamos de hormesis nos referimos a una respuesta adaptativa caracterizada por una dosis-respuesta bifásica (activación-inhibición) que puede ser, o bien directamente inducida, dependiendo del rango y amplitud del estímulo, o bien el resultado de procesos biológicos compensatorios que aparecen después de una disrupción en la homeostasis celular o del organismo. Este último tipo de respuesta resulta interesante desde el punto de vista biológico, ya que según estos autores «es una respuesta adaptativa hacia bajos niveles de estrés o daño que produce una mejora del *fitness* para algunos sistemas fisiológicos durante períodos de tiempo finitos, bajo circunstancias específicas esto implica una respuesta continua a mensajes reguladores compensatorios, hasta que la

condición de homeostasis se reestablece». Sostienen, pues, que para recuperar la homeostasis debe existir una redistribución de los recursos del sistema en cuestión (células, tejido...) que asegure que la reparación del daño es subsanada^[3]. Ha habido intentos de explicar la existencia de este tipo de respuestas bifásicas desde una perspectiva molecular, como por ejemplo la hipótesis propuesta por Szabadi, donde un único agonista actúa a través de dos subtipos de receptores que activan rutas opuestas de estimulación e inhibición, siendo la estimulación mediada por receptores con una elevada afinidad por el agonista, pero que se encuentran en una baja concentración, y la inhibición por receptores con una afinidad más baja por el agonista pero que se encuentran en una mayor concentración. A pesar de ello, no se conoce qué mecanismos podrían esconderse detrás de dichas respuestas ni cómo podrían enmarcarse dentro del contexto de la biología molecular^[4].

Tipos de hormesis

En las últimas dos décadas se ha producido un incremento notable del número de publicaciones que hablan de respuestas bifásicas. Las diferencias que se aprecian entre las respuestas observadas han llevado a algunos investigadores a proponer diversos tipos de hormesis.

Aquel que puede ser considerado como el principal tipo de hormesis es uno en el que la exposición a factores que median un estrés moderado en células o en organismos puede dar lugar a una adaptación que prevenga los daños derivados de un estrés más prolongado, algo que se relaciona con la hipótesis del restablecimiento de la homeostasis antes presentada. Sin embargo, no parece ser el único. Podrían existir procesos de hormesis relacionados con orgánulos celulares concretos^[5]. El que más relevancia ha adquirido es el denominado fenómeno de *mitohormesis*, en el cual un estrés moderado sobre la mitocondria desencadena una serie de respuestas que inducen un estado citoprotector derivado de cambios bioquímicos y metabólicos^[6]. El mecanismo que parece subyacer a este fenómeno está relacionado con la respuesta retrograda entre el núcleo y la mitocondria. Esta se puede desencadenar bien por cambios en el potencial de membrana mitocondrial, que permiten el ensamblaje y reclutamiento de moléculas de señalización o la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS); bien por modificación de los niveles de cofactores como el acetil-CoA o el par NAD^+/NADH , implicados en la regulación de la actividad enzimática de proteínas como las sirtuinas o bien por modificaciones en la propia estructura de la mitocondria y en su distribución.

Las implicaciones de todo esto en la biología humana están poco exploradas aún. Existen estudios en otros organismos que relacionan niveles moderados de estrés mitocondrial con un incremento en la esperanza de vida, principalmente asociado a la producción de ROS, atribuyendo un efecto negativo a los antioxidantes, que impedirían la respuesta hormética. Otros autores apuntan a que las ROS endógenas podrían influir mínimamente en la progresión de algunas enfermedades, actuando más bien en el sentido opuesto, es decir, reduciendo la incidencia de enfermedades crónicas a través de mecanismos de protección intracelulares específicos de determinadas circunstancias fisiológicas. Encontramos un ejemplo en el caso del ejercicio físico, que aumenta la producción de ROS en el músculo esquelético, lo cual, a su vez, parece contribuir a prevenir la aparición de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II o varios tipos de cáncer, además de prolongar la esperanza de vida. Es de destacar que la administración de antioxidantes de forma continuada a personas sanas no condujo a los beneficios reportados del ejercicio físico^[7]. Es más, se piensa que la administración de antioxidantes de forma prolongada podría incrementar la incidencia de cáncer debido, principalmente, a la capacidad de los antioxidantes para proteger a las células precancerosas, que se encuentran dañadas genéticamente, de sufrir apoptosis^[6].

Además de la mitohormesis, se ha descrito también una posible hormesis del retículo endoplasmático. Esta ruta es estimulada por la producción de ROS, desencadenando la respuesta frente a proteínas no plegadas o UPR (*unfolded protein response*) que culmina con la activación de rutas que modifican la transcripción génica^[5]. Este tipo de hormesis (junto con la mitohormesis) tiene lugar a nivel celular o del propio organismo, pero en los últimos años ha aparecido un nuevo concepto asociado al término hormesis y que implica interacciones entre individuos, no sólo de diferentes especies, sino de diferentes reinos. Hablamos de la *xenohormesis*.

Podemos definir la xenohormesis como la producción de compuestos bioactivos por parte de plantas que se encuentran en situaciones de estrés ambiental, y que pueden conferir resistencia frente al estrés, además de ventajas en la supervivencia, a los animales que los consumen^[8]. La xenohormesis se ha enmarcado dentro de un punto de vista evolutivo en el cual la principal hipótesis conlleva el origen de las rutas de biosíntesis de estos compuestos a partir de un ancestro común en plantas y animales, conservando las moléculas, tras la divergencia de ambos reinos, y debido a las limitaciones estructurales, la habilidad para interactuar con determinados receptores

cuyos rasgos estructurales también han sobrepasado el problema de la divergencia^[9]. Con todo esto, existen ejemplos de interacciones entre moléculas de plantas y animales que no pueden explicarse por esta hipótesis del origen común; más bien podría tratarse de una modulación de la capacidad adaptativa de los receptores y enzimas implicados en las rutas de respuesta a estrés de animales. Teniendo en cuenta las consideraciones evolutivas y el hecho de que los mecanismos regulatorios para cada enzima o receptor son limitados, las moléculas xenohorméticas podrían actuar como antagonistas frente a una enzima (o receptor) y como agonista frente a otras. Este tipo de respuesta parece haber supuesto un nuevo impulso para la búsqueda de fármacos en fuentes naturales. Y es que desde hace tiempo se ha perseguido aplicar el uso de los productos generados por las plantas como medicamentos. Sin embargo, la dificultad para establecer con seguridad las dianas celulares y moleculares de estos productos, debido a la tendencia a interactuar con otras dianas moleculares que no son presumiblemente las suyas, ha hecho que la investigación en dicha área sea una difícil tarea^[10]. Por ello, la investigación en este campo podría suponer un salto cualitativo en nuestra comprensión del fenómeno.

Críticas a la hormesis

Como señalábamos al comienzo, se hace necesario revisar la hormesis tanto a nivel conceptual como experimental. A nivel conceptual cabe puntualizar que la definición que muchas veces se atribuye al término da a entender que el mecanismo es siempre el mismo, es decir, que el compuesto siempre es beneficioso a bajas dosis y perjudicial a dosis elevadas. Sin embargo esto va a depender mucho del contexto espacial y temporal, de modo que, por ejemplo, un tratamiento de quimioterapia puede ser efectivo a dosis elevadas, porque detiene la proliferación celular y, por tanto, acaba beneficiando al organismo completo, y perjudicial a dosis bajas porque puede estimular la proliferación celular de algunos tipos celulares en el tumor, que acaban desarrollando resistencia^[3]. La mayoría de las críticas que existen en torno al concepto de hormesis se centran principalmente en la afirmación de la universalidad del mismo y en cómo para probar esto se debería caracterizar la frecuencia con la que ocurre y su peso en los procesos biológicos. Además, se critica la carencia de evidencias cuantitativas con carácter replicable, haciendo hincapié, en este último caso, en las fuentes de los datos utilizados en los meta-estudios y los criterios de elección de dichas fuentes^[11].

El lector perspicaz se habrá percatado de la fre-

cuencia con la que a lo largo del ensayo aparece el apellido *Calabrese*. Prácticamente todos los datos que existen referentes a la frecuencia con la que la hormesis aparece en respuestas biológicas están elaborados por este investigador y sus colaboradores. Ellos han tratado de manifestar en sus meta-estudios que dicho concepto es de índole general en la naturaleza, lo que ha llevado a otros investigadores a reclamar la necesidad de una determinación de la frecuencia con la que la hormesis puede surgir en la totalidad de todas las relaciones dosis-respuesta que aparecen en la naturaleza o en el laboratorio. Huelga decir que el propio Calabrese señala en sus revisiones las dificultades para tomar medidas cuantitativas fiables del proceso de hormesis^[3]. Sin embargo, parece que los meta-análisis que realiza presentan problemáticas con respecto al propio diseño experimental, como postulados ad-hoc donde asumen que la frecuencia de la respuesta «hormética» que potencialmente existe en toda la literatura científica publicada es comparable con frecuencias estimadas de pequeños grupos de datos que no han sido sometidos a un riguroso análisis crítico. Otra crítica (posiblemente la más razonable) es la basada en la carencia de descubrimientos derivados de nuevos estudios experimentales o epidemiológicos, que vayan dirigidos específicamente a testar la hipótesis de la hormesis empleando para ello métodos ya aceptados y que hayan sido probados con anterioridad^[11]. Es importante aclarar que el resto de respuestas con carácter «hormético» analizadas aquí hacen referencia a respuestas cualitativas (como el caso de la mitohormesis y el ejercicio físico), donde es el fenotipo lo que se analiza, no una respuesta particular de un producto concreto.

Me gustaría cerrar este pequeño ensayo con una reflexión literaria. Existen en la literatura personajes que tienen respuestas, ante determinadas situaciones, que podrían ser consideradas «horméticas», pasando del odio al amor dependiendo del tiempo y el espacio en el cual se desarrolla la acción. Probablemente no se pueda hablar de que estemos ante un tipo de fenómeno que acontece en la naturaleza con frecuencia (al menos no con los datos existentes hasta ahora), pero no me cabe duda de que sí que lo hace entre los vericuetos de nuestra truculenta mente, capaz de dar lugar a los personajes más «horméticos» jamás contados...

Referencias

¹Calabrese EJ. Hormesis: a fundamental concept in biology. *Microbial Cell* 1(5): 145-149, 2014.

²Southam CM y Ehrlich J. Effects of extracts of western red cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture. *Phytopathology* 33: 517-524, 1943.

³Calabrese EJ y Baldwin LA. Defining hormesis. *Human &*

Experimental Toxicology 21(2): 91-97, 2002.

⁴Calabrese EJ. Hormetic mechanisms. *Critical Reviews in Toxicology* 43(7): 580-606, 2013.

⁵Bhakta-Guha D y Efferth T. Hormesis: Decoding Two Sides of the Same Coin. *Pharmaceuticals* 8(4): 865-883, 2015.

⁶Yun J y Finkel T. Mitohormesis. *Cell Metabolism* 19(5): 757-766, 2014.

⁷Ristow M. Unraveling the truth about antioxidants: mitohormesis explains ROS-induced health benefits. *Nature Medicine* 20(7): 709-711, 2014.

⁸Hooper PL y otros. Xenohormesis: health benefits from an eon of plant stress response evolution. *Cell Stress and Chaperones* 15(6): 761-770, 2010.

⁹Kushiro T y otros. Hormone evolution: the key to signalling. *Nature* 422(6928): 122-122, 2003.

¹⁰Howitz KT y Sinclair DA. Xenohormesis: sensing the chemical cues of other species. *Cell* 133(3): 387-391, 2008.

¹¹Mushak P. How prevalent is chemical hormesis in the natural and experimental worlds? *Science of the Total Environment* 443: 573-581, 2013.

Reseña

«Orígenes. El universo, la vida, los humanos» (Ed. Crítica. 2015)

de José María Bermúdez de Castro, Carlos Briones Llorente y Alberto Fernández Soto

Reseña publicada en la revista de la SEBBM

DRAKONTOS

Orígenes El universo, la vida, los humanos

Carlos Briones
Alberto Fernández Soto
José María Bermúdez de Castro

CRÍTICA

Orígenes. Si algo ha llamado especialmente la atención a la humanidad son las cuestiones relativas al origen del Universo, a la aparición de la vida en la Tierra y al origen del humano moderno. Unas preguntas cruciales que van mucho más allá del ámbito de la ciencia. ¿Cómo surgió el Universo a partir del vacío dando lugar al espacio, al tiempo, a la energía y a la propia materia? ¿Qué tipo de reacciones tuvieron lugar en la Tierra primitiva para que la vida emergiera a partir de compuestos químicos sencillos? ¿Ha podido emerger la vida en otros lugares del Universo? ¿Cómo se produjo ese aumento de la complejidad para dar lugar a la aparición de organismos multicelulares? Y por supuesto ¿cómo surgimos nosotros? La única especie que es capaz de utilizar el método científico para intentar responder a estas preguntas por medio del análisis y de la experimentación.

Orígenes. El universo, la vida, los humanos (Ed. Crítica, 2015), premio Prisma 2016 al mejor libro de divulgación científica, es una acertada obra que viene a suplir la carencia de estos temas en los libros de texto que frecuentamos los docentes. En realidad, se trata de tres libros en uno, obra de tres autores cada cual con un estilo propio. El cosmólogo Alberto Fernández Soto escribe sobre el origen y evolución del Universo. Carlos Briones Llorente es químico y nos habla sobre la química prebiótica y la emergencia de la vida. El paleo-