

Nuevos alcances de la hipertermia en medicina naturista

Las proteínas de shock térmico y su importancia inmunológica

Dr. Oscar de Villavicencio

Médico cirujano graduado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima. Perú. Presidente de la Sociedad Peruana de Medicina Biológica

Ponencia presentada en el I Congreso Iberoamericano y II Congreso Latinoamericano de Medicina natural. La Habana. Cuba, Mayo 18-21 de 1994.

NEW ASPECTS OF HYPERTHERMIA IN NATURAL MEDICINE. VILLAVICENCIO O.

Keywords: Fever, Hyperthermia, Heat shock proteins, Immune system

English abstract: In the past 7 years there have been many studies about heat shock proteins, that each and every cell is capable to produce in cases of alarm events such as fever, specially when it is greater than 37.5° C, these proteins are involved with cellular protection and defense mechanisms against injuries. Further studies have shown that these proteins, also called "stress proteins" are not only transient clustering of abnormal proteins but are also involved in the inner cell defense mechanisms. The heat shock proteins are also known to participate in the immunopathology process and in immunotherapy of several disorders like syphilis, psoriasis, melanoma, gonorrhoea, lepra, tuberculosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and others.

Introducción

El uso de la hipertermia en medicina natural es tan antiguo como el hombre mismo: El sólo hecho de saber manejar el efecto de la fiebre en un individuo en forma natural sin apresurarnos a bloquear la respuesta biológica que todo ser vivo tiene ante un eventual agente agresor es un método naturista y estamos haciendo uso de la misma, tal como el médico alemán Werner Kollath enseñaba: "Dejad a lo natural lo más natural posible" como postulado en medicina naturista hipocrática, y esto es lo que se hace cuando se maneja adecuadamente la fiebre en un individuo al aplicar técnicas de hidroterapia hipertérmica.

Posiblemente resulte inadecuado, hasta osado hablar de nuevos alcances de la hipertermia puesto que lo que se va a exponer son estudios e investigaciones que se han venido realizando en las últimas décadas y que probablemente no hayan tenido la suficiente difusión, sobre todo porque se trata de su

aplicación en medicina naturista. Al fin y al cabo lo que hacemos los médicos cuando salimos de la Universidad con orientación a la naturopatía es fundamentar con argumentos sólidos aquello que son grandes verdades expuestas por geniales observadores de la antigüedad como Hipócrates el Grande quien señalaba "Dadme una fiebre y yo curaré cualquier enfermedad"; así como también naturistas de comienzos de siglo, época de oro del naturismo neohipocrático donde podemos mencionar a María Schlenz gran precursora austríaca del uso de los baños de hipertermia en medicina naturista.

Una de las observaciones más interesantes desde el punto de vista fisiológico y bioquímico resulta ser la respuesta de la célula al aumento de calor (hipertermia) y que está relacionada con la acción de las interleuquinas del interferón, del factor de necrosis tumoral o caquectina y al papel intrínseco que juegan las prostaglandinas E1 - E2 y otros metabolitos todos ellos vinculados con la pro-

ducción de fiebre. Además de ello, y al mismo tiempo que se ponen en marcha estos complejos "activadores térmicos" la célula sufre cambios morfológicos y fisiológicos notables como edema celular, redistribución de mitocondrias, fragmentación del complejo de Golgi, colapso de los filamentos del citoesqueleto, agregación de partículas prerribosomales en el nucleolo, interrupción en la síntesis del DNA, movilización del calcio intracelular y cambios profundos en las vías metabólicas, pero la más interesante sin duda es la producción de moléculas proteicas (Proteínas de shock térmico) que juegan un rol importante en la amortiguación de posibles daños de lo que hace 3 décadas se denominó "respuesta al choque térmico".

Sobre la investigación de la estructura y función de las proteínas de shock térmico se deduce que son algo más que simples moléculas de defensa y que intervienen activamente en procesos metabólicos esenciales incluidas la síntesis y ensamblaje de otras proteínas

celulares así como también dirigen las actividades de moléculas que regulan el crecimiento y diferenciación celular.

Algunos aspectos fisiológicos y filogenéticos

Resulta poco probable que la historia filogenética de la fiebre, se pueda haber conservado durante centenares de millones de años y esté tan extendida entre los vertebrados e inclusive invertebrados como el escorpión, uno de los animales más antiguos y resistentes sobre la tierra, si no representara algún efecto beneficioso para los organismos vivos.

Es posible que los antepasados del hombre al tener que afrontar a sus enemigos y agresores naturales ponían en marcha un mecanismo primitivo de protección, la fiebre, el cual le permitiría recuperarse de las heridas que pudiera recibir.

Para probar esta hipótesis los fisiólogos Joseph Cannon y Mathew Muger de la Universidad de Michigan tomaron dos muestras de sangre a individuos voluntarios: la primera inmediatamente antes de que comenzaran a hacer ejercicio y la segunda después de haber pedaleado durante una hora en bicicleta fija. Ambas muestras se inyectaron en ratas: las primeras muestras no desencadenaron ninguna reacción, pero la muestra tomada después del ejercicio produjo fiebre y junto con ello un recuento más alto de glóbulos blancos; disminución de las concentraciones de zinc y hierro, que son las típicas reacciones de defensa de fase aguda de cualquier enfermedad, la cual hace más lenta la reproducción de bacterias y virus.

Las evidencias existentes de que la fiebre actúa como defensa ante cualquier patología son muchas. Dado que todos los microorganismos tienen temperaturas óptimas de crecimiento sería lógico considerar que podría retardar e inclusive inhibir su desa-

rrollo. La tasa de crecimiento del virus de la poliomielitis es 250 veces más rápida a 36° que a 40° C. si recordamos la historia de la medicina nos habla de tratamientos térmicos haciendo padecer a los pacientes enfermedades como el paludismo, entidad que se caracteriza por fuertes crisis febriles. (Wagner Jauregg Premio Nobel en Medicina y Fisiología de 1927); de igual manera tumores benignos y malignos limitaban e inhibían su crecimiento ante la acción de la fiebre inducida y en ciertos casos cuando el tumor era incipiente podían desaparecer, esto se explica puesto que algunas células tumorales son más débiles al calor, y empiezan literalmente a explotar a temperaturas de 41° - 42° C.

Fiebre e Hipertermia

Existe un centro regulador de temperatura, ubicado en el área preóptica del hipotálamo anterior, que esta encargado de regular a un valor superior al normal según las necesidades, produciendo de esta manera una temperatura superior a la basal del organismo.

En estas condiciones todos los mecanismos que permiten aumentar la temperatura corporal entran en juego hasta que ésta temperatura alcanza el nivel de ajuste hipotalámico. (Fig. 1)

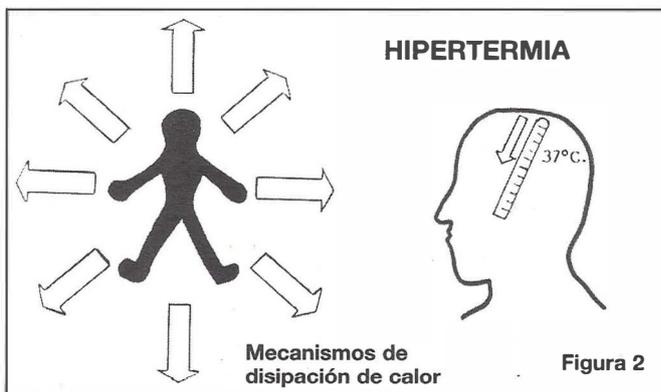
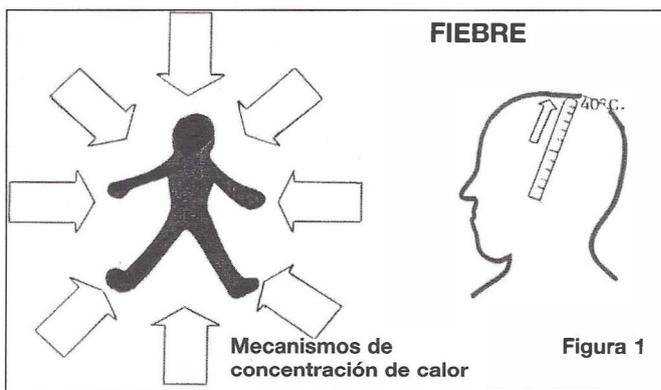
La fiebre es el resultado de un aumento regulado de la temperatura corporal, que es impuesto por el termostato hipotalámico al que denominamos punto de ajuste hipotalámico. Una vez desaparecido el factor responsable de la fiebre, el termostato hipotalámico vuelve a su valor normal de 37° C. el individuo se encuentra entonces en Hipertermia, cuando el aumento de la temperatura está por encima del punto de ajuste hipotalámico. Esta situación es debida a incapacidad transitoria para disipar el exceso de calor producido y almacenado durante la fase de la fiebre. Finalmente los mecanismos de disipación se imponen (transpiración, vasodilatación

etc.). (Fig. 2). Existen drogas que impiden la contracción muscular y la de los vasos, así también hay múltiples plantas psicotrópicas que actúan sobre el sistema nervioso central, vale decir sobre el centro de termoregulación, alterando estos mecanismos de respuesta.

La Hiperpirexia es el aumento de la temperatura por encima de 41.5°, sucede en infecciones del sistema nervioso central y en la hemorragia cerebral. La Hipertermia maligna se da cuando la temperatura alcanza 41° - 42° C, y no puede ser controlada, produciéndose por administración de anestésicos, entre otras causas.

Bases históricas del descubrimiento de las proteínas de shock térmico

Las primeras observaciones de la existencia de una nueva proteína vinculada con el aumento de la temperatura distan a 30 años, cuando en 1963 F.M. Ritossa del Labo-



ratorio de Genética Física de Nápoles preocupado por desenmarañar las bases genéticas del desarrollo del embrión a adulto en los seres vivos, descubrió un patrón nuevo de engrosamiento cromosómico en las glándulas salivales de la *Drosophilla melanogaster* tras la exposición a temperaturas ligeramente superiores a las óptimas.

Las glándulas salivales de la *Drosophilla melanogaster* son una parte idónea para la investigación del desarrollo y crecimiento de los seres vivos, porque tienen 4 cromosomas donde el ADN se ha duplicado múltiples veces permaneciendo sus copias alineadas y juntas. Estos cromosomas van adquiriendo mayor grosor en diferentes partes como resultado de su expresión génica.

Posteriormente en 1974 Alfred Tissieres de la Universidad de Ginebra y K. Michell del Instituto de Tecnología de California pudieron seguir el hilo de las investigaciones de Ritossa y determinaron que simultáneamente a un nuevo patrón de engrosamiento cromosómico inducido por el calor se producía una nueva proteína a la que denominó proteína de choque ó de shock térmico.

Estas proteínas de shock térmico constituían una propiedad general de todas las células, como bacterias, levaduras, plantas, células animales cultivadas, que eran capaces de sintetizarla al ser expuestas al calor. Además estas proteínas particulares eran capaces de sintetizarse no tan sólo por la exposición al calor, sino también cuando eran sometidas a otros tipos de agresiones ambientales, por ejemplo la exposición a metales tóxicos, alcoholes, muchos venenos metabólicos, y por está razón se amplió la denominación al llamarlas "proteínas antiestrés".

Luego se logró la identificación y aislamiento de los genes responsables primero en organismos unicelulares y luego en animales superiores, y en los seres humanos encontraron los genes situados en los cromosomas 6, 14 y 21

que codifican la síntesis de esta proteína.

Las investigaciones posteriores comenzaron a acumular pruebas sobre los beneficios de estas nuevas proteínas. Las bacterias expuestas a temperaturas altas aumentan las proteínas de shock térmico y presentan defectos en la síntesis de ADN y ARN, no se dividen normalmente y son incapaces de afrontar una proteólisis normal. Por otra parte las células animales que eran expuestas a temperaturas leves, suficiente para aumentar los niveles de proteínas de shock térmico soportaban mejor una segunda exposición a temperaturas letales; asimismo, estas células termotolerantes eran menos susceptibles a otros agentes tóxicos.

En estudios de investigación se concluye que la célula miocárdica y cerebral ante una isquemia produce mucha proteína de shock térmico lo cual facilita su supervivencia.

Posteriormente los trabajos pioneros de Costa Georgopoulos de la Universidad de Utah para determinar la forma de defenderse de una bacteria frente a un virus determinaron la relación existente de proteínas de shock de calor groel y groes cuyas mutaciones impedían el ensamblaje adecuado de las proteínas víricas encontrándose después proteínas similares a las bacterianas en plantas, levaduras, y células animales. (hsp 10 y hsp 60).

Fisiología de las proteínas de shock térmico

Carabinas moleculares de ensamblaje

Las proteínas constituyen largas cadenas de aminoácidos en cuya disposición y plegamiento se requiere mucha precisión, cualquier alteración en su conformación puede producir la pérdida de su función biológica.

Desde los primeros trabajos en 1973 de Christian B. Anfí-

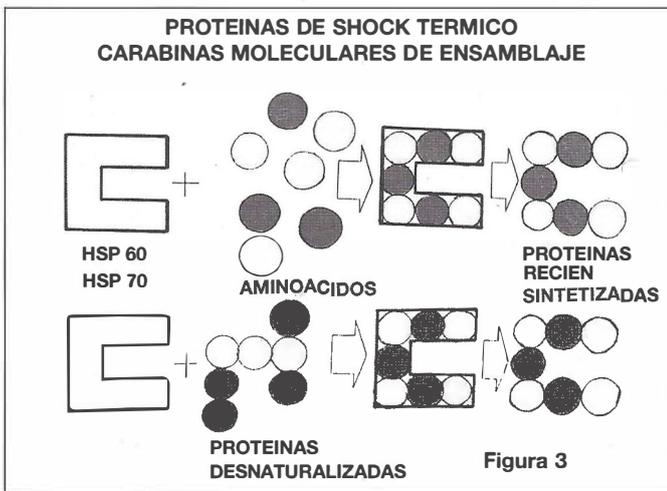
sen, Premio Nobel de Química, quien defendía en sus investigaciones el principio de autoensamblaje de las proteínas que constituye la fuerza primaria que dirige a éstas hacia su conformación final, pero es evidente que el plegamiento de la proteína requiere la actividad de otros componentes celulares, donde participan algunas proteínas de shock térmico las cuales si bien no portan información para el plegamiento ó ensamblaje de proteínas, si aseguran que tales procesos ocurran con rapidez y precisión, evitando de esta manera que el "autoensamblaje proteico" siga una vía de plegamiento incorrecta, por ello muchas investigaciones han convenido en llamarlas con el nombre de 'carabinas' ó 'chaperonas', como nos dice John Ellis, de la Universidad de Warwick.

Muchos agentes tóxicos y el aumento de calor son básicamente desnaturalizantes proteicos, es decir alteran su conformación normal. En 1980 Hightower, de Connecticut, Voellmy en Miami, y Golberg en Harvard, se plantean que la acumulación intracelular de proteínas desnaturalizadas o de constitución anormal desencadenan la formación acelerada de las proteínas de shock térmico ó anti-estrés. Estas proteínas facilitarían la identificación y eliminación de las proteínas desnaturalizadas de las células traumatizadas así como también tienen la capacidad de devolverles a algunas de estas proteínas desnaturalizadas su conformación correcta biológicamente activa, como lo señaló Hugh Pelham, del laboratorio de Biología Molecular en Cambridge. (Fig. 3)

Protectores contra oncovirus

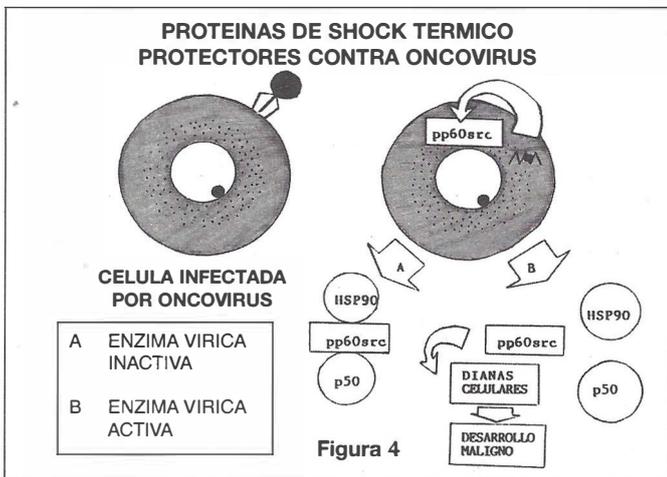
Hacia 1980, el interés de los investigadores, oncólogos, virólogos y genetistas, estaba dirigido a comprender los mecanismos intrínsecos por los cuales algunos virus infectaban células y las transformaban en malignas, así los estudios se centralizaban en el modelo experimental del Sarcoma de Rous.

Existen razones biológicas para suponer que las proteínas de shock térmico participan en la regulación de la respuesta inmune



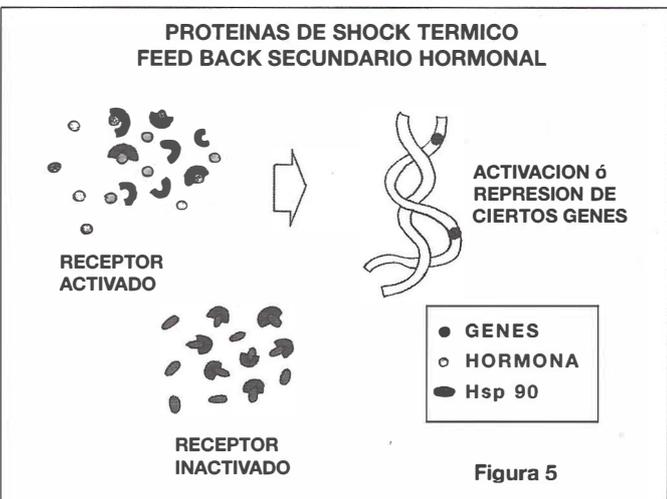
PROTEINAS DE SHOCK O PROTEINAS ANTI-ESTRES

"Las proteínas de shock de calor representan un ejemplo biológico de conservación filogenética. El sistema genético que las codifica es el más conservado evolutivamente y se ha identificado en todos los organismos estudiados hasta la fecha".



CAMBIOS MORFOLOGICOS CELULARES POR EL CHOQUE TERMICO

- 1.- Edema celular.
- 2.- Redistribución de mitocondrias.
- 3.- Fragmentación del Complejo de Golgi.
- 4.- Colapso de los filamentos del citoesqueleto.
- 5.- Agregación de partículas prerribosomales en el nucleolo.
- 6.- Interrupción en la síntesis de DNA.
- 7.- Movilización de Calcio intracelular.
- 8.- Cambios profundos en las vías metabólicas.
- 9.- Síntesis de PROTEINAS DE SHOCK TERMICO.



El virus del Sarcoma de Rous presenta un gen responsable del desarrollo de las propiedades malignas, el cual sintetiza una enzima, llamada pp 60 src la cual se asocia rápidamente con dos proteínas la p 50 y un cierto tipo de proteína de shock térmico (HSP 90) y, de esta manera permanece inactiva en el citoplasma celular. Si la tríada de moléculas se desplaza hacia la membrana plasmática las proteínas p 50 y HSP 90 se retiran y la enzima PP 60 src se activa actuando sobre su diana celular e iniciando el mecanismo de desarrollo maligno.

De esta manera se han encontrado interacciones similares de estas 2 proteínas con enzimas sintetizadas por ciertos virus tumorales como el caso del papovavirus en el cáncer del cuello uterino. (Fig.4).

Feed back secundario hormonal

Otro de los mecanismos interesantes de la proteína de shock térmico, es su participación y relación con receptores hormonales, sobre todo de tipo esteroideo lo cual le vincula con procesos biológicos vitales como la diferenciación y desarrollo sexual, y ciertas acciones específicas como la antiinflamatoria.

Sucede que los receptores hormonales para permanecer inactivos se asocian con varias proteínas celulares, entre ellas la proteína de shock térmico (HSP 90). Cuando se une finalmente a su hormona específica el receptor se libera de la proteína de shock térmico y experimenta una serie de transformaciones que lo capacitan para unirse al ADN, y de esta manera activan o inhiben la expresión de ciertos genes vinculados con la acción específica hormonal. (Fig. 5)

Reguladores de la respuesta inmune

Existen razones biológicas para suponer que las proteínas de shock térmico participan en la regulación de la respuesta inmune como ventaja filogenética. La respuesta de

Ciertos microorganismos infecciosos producen sus propias proteínas de shock térmico como mecanismo de evasión antigénica dando lugar a fenómenos autoinmunitarios

Las proteínas de shock térmico las sintetizan todas las células al ser expuestas al calor o a un elemento agresivo

choque térmico provee a los organismos de un sistema universal de adaptación contra agresores ambientales incluido el reconocimiento temprano de antígenos exógenos y toxinas peptídicas.

Algunos detalles que permiten afirmar esto es que las infecciones generalizadas, las quemaduras, los fenómenos alérgicos representan modelos de activación inmunológica, por otra parte la activación de los linfocitos T que depende de la regulación autócrina de interleuquina 2 se acompaña de aumento de la síntesis de proteína de shock térmico; además se han identificado 2 exones que participan en la síntesis de proteínas de shock térmico en el cromosoma humano dentro de la secuencia del complejo principal de histocompatibilidad, adyacentes a los genes de clase III. Sin embargo, su importancia genética aun se desconoce pero podrían representar marcadores de información celular. Las infecciones bacterianas como la tuberculosis, lepra, listeriosis monocitógena, así como ciertos virus son capaces de producir sus propias proteínas de shock térmico, y se han sugerido que su función primordial, al agregar antígenos dentro de la célula parasitada es la de proveerla de un recurso adaptativo para discriminar lo propio de lo extraño.

En contraposición mencionaremos no sólo lo bueno que pueden aportar estas proteínas, sino también algunos aspectos negativos de estas proteínas: se sabe que los patógenos intracelulares crónicos al producir sus propias proteínas de shock térmico pueden utilizar éstas como mecanismo de evasión antigénica aprovechando su semejanza (homología) con las proteínas de shock térmico de la célula infectada, dando lugar a fenómenos autoinmunes, teoría que se ha dado en llamar "mimetismo molecular".

Otro dato a tener en cuenta sobre la producción de este mecanismo de evasión antigénica es que se han encontrado anticuerpos contra proteínas de shock térmico derivados de *Mycobacterium tuberculosis*

y de *Mycobacterium leprae* en pacientes con Artritis reumatoide y en lupus eritematoso generalizado así como células T autorreactivas en sujetos sanos que reconocen determinantes antigénicos en proteínas de shock térmico. Así se llega a la conclusión que estos elementos forman parte de la llamada 'vigilancia inmunológica'.

Relaciones algo similares se han encontrado en Artritis reactivas donde se han podido determinar que infecciones de repetición urogenitales (*Chlamydia tracomatis*) o enterales recidivantes (*Shigella*, *Yersinia*, *Salmonella*) pueden producir el cuadro. Las proteínas de membrana externa de estas bacterias tienen notable similitud proteica con las proteínas de shock térmico. Por otra parte el 25% de pacientes con Espondilitis anquilosante tienen anticuerpos circulantes contra las proteínas de shock térmico. Debido a que las proteínas de shock térmico de las bacterias implicadas en la Espondilitis anquilosante (*Klebsiella pneumoniae*) y ciertos proteoglicanos de cartílago comparten secuencia de aminoácidos se sospecha que en estas proteínas reside el "eslabón perdido" implicado en la etiopatogenia de las espondiloartropatías.

Sin embargo ninguna de estas observaciones clínicas se ha correlacionado con la actividad de la enfermedad, el tiempo de evolución ó el perfil inmunogenético de los pacientes afectados considerando hasta la fecha como asociaciones circunstanciales.

Tipos de proteína de shock térmico:

A.- HSP 110: Es una familia de proteínas de shock térmico producida por células superiores o eucariontes, descrita detalladamente en mamíferos, aun no se han aislado los genes que la codifican, predominan en el núcleo celular y están concentradas en el nucleolo, se sugiere que las HSP 1 confieren protección al nucleolo.

B.- HSP 90: Este tipo de proteínas tienen una relación filogenética muy estrecha, ya que tienen una homología estructural hasta del 50% entre sí. Los genes que los codifican se aislaron y se clonaron recientemente, partiendo de la manipulación del genoma de Levaduras y *Escherichia coli*.

Se asocia con diversos tipos de cinasas, participando en su fosforilación y modulando su actividad enzimática. así como también cumplen una función estabilizadora hormonal al interactuar algunos de sus receptores.

Su papel primordial es el de "chaperonina molecular", es decir, acompañan y modulan la síntesis o activación de proteínas constitutivas y biológicamente necesarias.

C.- HSP 70: Estas proteínas son las más abundantes en la naturaleza, muestran notable conservación genética y se inducen en forma importante ante el calor ó la hipoxia celular secundaria o isquemia.

En los seres humanos, se encuentran al menos 10 genes situados en los cromosomas, 6, 14 y 21 que codifican para esta proteína. En condiciones basales, las HSP 70 se localizan en el citoplasma celular y durante el choque térmico, se traslocan al núcleo y a las membranas celulares.

Tienen como característica principal su gran afinidad con el ATP, transportan péptidos a través de membranas, actúan como "desdoblasas" alterando la estructura cuaternaria de las proteínas ó bien facilitando su transporte celular. Actúan en la replicación del DNA de la *Escherichia coli*, así como también se unen a proteínas anormales ó desnaturalizadas sobre todo después del choque térmico con lo cual previenen su agregación y la consecuente intoxicación celular.

D.- HSP 60: las proteínas de esta familia son similares hasta en un 65% de su estructura. Participan en el ensamblaje y desacoplamiento de complejos proteicos multimericos. pro-

blemente para exportarlos a la superficie celular.

E.- sHSP o pequeñas proteínas de shock térmico:

Se cree que este tipo de proteínas se originó en organismos superiores, porque ninguna de las proteínas de shock térmico de *E. coli* muestran semejanza estructural.

Los sHSP forman estructuras poliméricas llamadas gránulos de choque térmico que están implicados en las proteólisis celular. Su síntesis se induce bajo temperaturas normales para el organismo quizá porque promueven la termotolerancia o porque ayudan a regular la diferenciación orgánica.

F.- UBICUITINA:

Constituye una familia de proteínas inducibles por calor de aproximadamente 76 aminoácidos, conservadas en todos los eucariontes. Su función parece estar relacionada con la sobrecarga o inactivación de este sistema, e induce la síntesis de otras proteínas de choque térmico.

Es así como las técnicas de hidroterapia hipertérmica, como el baño de vapor, baño sauna, o el baño de hipertermia ven reforzadas las razones de su uso y además se convierte en una medida terapéutica excelente utilizada sobre todo como parte de un método naturista, es decir acompañado de la dietoterapia, geoterapia, helioterapia, fitoterapia, movimiento físico, etc., ya que sus efectos serán mucho más positivos como parte de un sistema integral de tratamiento.

Bibliografía

1.- ALKON, D.: Almacenamiento de memoria y sistemas neurales" Investigación y Ciencia N 156, pag. 14 - 23. Set. 1989.

2. - D'INARELLO, CH.: 'New Concepts on the Pathogenesis of Fever Reviews of Infections Diseases'. Vol. 10 NO 1 January - February 1988. The University of Chicago.

3.- KLUGER. M. : 'La Fiebre' Mundo Científico NO 1. volumen 1. Editorial Española. 1980.

4.- LYDYARD, P. VAN EDEN, W.: "Heat Shocks proteins: immunity and immunopathology 1990. Jul., 11 (7): 228 - 9.

5.- ORTIZ. O., PALACIOS A.: Las proteínas de choque térmico: Invest Clin. 1991; 43: 195 - 201

6.- POLLA, B.: 'Heat (Shock) and the Skin Dermatology,' 1990 - 1-0 113 - 117 Switzerland.

7.- SCHLESINGER, M: "Heat Shock proteins" J. Biochem 1990. Julio 25, 165 (21): 12111 - 4.

8.- VERNON. C.: "Hyperthermia in cancer growth regulation, Biotherapy; 1992; 4 (4): p. 307 - 15.

9.- VILLAVICENCIO, O.: Baños de Hipertermia: Bases Fisiológicas y su practica. Revista Salud Natural Año 2, NO 5, 1993 San Cristóbal Venezuela.

10.- VILLAVICENCIO, O.: Nuevos alcances de la Hipertermia en Medicina Natural, Memorias del II Congreso Andino de Medicina Natural. Medellín, Colombia, Agosto 13 al 15, 1994.

11.- WELCH,: Mammalian Stress Response: Cell Physiology. Structural / Function of Stress Proteins, and Implications for Medicine and Disease Physiological Reviews. vol 72, pag. 1063 - 1068 Octubre, 1992.

12.- YOUNG, R.: Stress proteins and Immunology Anv. Rev. Immunol. 1990: 8: 401 - 20.

lo natural
Vendrell®

LABORATORIOS

SPECCHIASOL
Industria erborística

GERARD
HOUSE

SUPER DIET

SAINT-AMBROISE

SUNLIFE®

Rabenhorst®

Pitania

Laboratorios Vendrell, S.A.
Nuestra apuesta de futuro
LA CALIDAD
Nuestra apuesta de futuro
LA CALIDAD
Nuestra apuesta de futuro
LA CALIDAD