

Relación entre la medida de semejanza y la estimulación de supervivencia

En el enfoque heterólogo hemos estudiado la estimulación de la supervivencia en células que des-

Es decir, las células después de haber sufrido un cierto tipo de estrés sólo pueden desarrollar una tolerancia óptima hacia una segunda aplicación del mismo tipo de estrés.

pués de haber sido trastornadas por un heat shock recibieron una pequeña dosis de un estrés químico. Este estrés puede ser cadmio, arsénico, mercurio, plomo, cobre, meda non o DDTC (los dos últimos provocaron un estrés oxidativo).

Se ha podido comprobar que la medida de estimulación de supervivencia por estas dosis pequeñas está relacio-

nada de manera significativa con la semejanza en las manifestaciones reactivas en el patrón de las proteínas de defensa inducido por el primer y segundo tipos de estrés.

Relación entre la medida de la semejanza y la estimulación de la síntesis de las proteínas de defensa

Por los resultados obtenidos se podía concluir que la medida de estimulación de la síntesis de proteínas por dosis pequeñas está relacionada de manera significativa con la semejanza explicada arriba. A mayor semejanza, mayor es el estímulo observado.

En un siguiente estudio analizamos el patrón de las proteínas sintetizadas observable al aplicar dosis pequeñas a las células que ya han sido perturbadas con anterioridad por un agente agresor. Al hacer el análisis se ha podido constatar que los síntomas primitivos del agente agresor no se habían intensificado (el fenómeno de la agravación de los síntomas) sino que aparecían

síntomas característicos del estresante aplicado en dosis pequeñas.

Estas observaciones abren un nuevo camino de estudio, el fenómeno del "cambio o supresión del síndrome" a nivel celular. Dichos fenómenos son ya conocidos en el campo de la homeopatía.

La duración del efecto estimulativo por dosis pequeñas

La sensibilidad de las células perturbadas por la acción estimulativa de dosis pequeñas es un fenómeno transitorio. En el proceso de la recuperación se desarrolla una tolerancia hacia una segunda aplicación de estrés. Se ha podido demostrar una especificidad en el desarrollo de la tolerancia. Es decir, las células después de haber sufrido un cierto tipo de estrés sólo pueden desarrollar una tolerancia óptima hacia una segunda aplicación del mismo tipo de estrés. Por esta razón las dosis pequeñas de un agente homólogo ya no son capaces de estimular la recuperación.

Eso implica que la producción de las proteínas defensoras o el desarrollo de la capacidad de supervivencia durante el periodo en que ya hay una tolerancia hacia el estrés homólogo, sólo puede ser estimulado por la aplicación de un agente heterólogo. Como consecuencia de esta suposición y para poder efectuar una estimulación, el segundo agente agresor que se aplica en dosis pequeñas tendrá que ser capaz de inducir un patrón parecido al estrés aplicado en primer lugar, sin ser igual.

Parte explicativa

Parte de nuestro programa de investigación presentado en este informe está enfocado a explicar los mecanismos reguladores causantes de la estimulación de la capacidad de super-

vivencia al ap según el princ

Efectuamos un culares que t están perturba subsecuente. E zaron los cono logía molecu: defensa y recup las perturbada reciente sobre l lar y molecular bilidad de des: simula los pro la superviven

Importancia de HSP 70 en la recuperación

En primer lug las proteínas o HSP 70 en la peración. En en las que las síntesis es má estas células c Con técnicas l analizamos la en condicion antes, la may doras o proteo tural de las p

Los datos ex importancia c lugar la preven teínas y en seg y reestablece las proteínas postulado se de que suced

ante aplica-

o camino
o supresión
os fenóme-
le la home-

esti-
ueñas

rbadas por
equeñas es
oceso de la
ancia hacia
e ha podido
esarrollo de
después de
s sólo pue-
tima hacia
no tipo de
eñas de un
es de esti-

is proteínas
pacidad de
en que ya
nólogo, sólo
ción de un
ría de esta
stimulación,
e aplica
za de indu-
ado en pri-

vestigación
enfocado a
s causantes
l de super-

vivencia al aplicar pequeñas dosis de agentes según el principio de semejantes.

Efectuamos un análisis de los procesos moleculares que tienen lugar cuando las células están perturbadas y en el periodo recuperación subsecuente. En estas investigaciones se utilizaron los conocimientos del departamento de biología molecular respecto a la regulación de la defensa y recuperación a nivel molecular en células perturbadas. Además se consultó literatura reciente sobre las investigaciones en biología celular y molecular. En particular exploramos la posibilidad de desarrollar un modelo matemático que simula los procesos moleculares que provocan la supervivencia a nivel celular.

Importancia de las proteínas HSP 70 en la defensa y la recuperación

En primer lugar analizamos la importancia de las proteínas que pertenecen a la familia de las HSP 70 en la prevención del daño y en la recuperación. En los estudios empleamos células en las que las HSP 70 están superexpresadas (la síntesis es más alta). Además hemos transfectado estas células con el gen de la enzima "luciferasa". Con técnicas luminescentes de alta sensibilidad analizamos la desnaturalización de esta enzima en condiciones de estrés. Como explicamos antes, la mayoría de las condiciones perturbadoras o proteotóxica alteran la integridad estructural de las proteínas celulares.

Los datos experimentales han demostrado la importancia de las proteínas HSP 70 en primer lugar la prevención de la desnaturalización de proteínas y en segundo lugar la función de remodelar y reestablecer las actividades funcionales de las proteínas desnaturalizadas. Para este último postulado se han obtenido fuertes indicaciones de que sucede de esta manera.

Regulación de una movilización rápida de proteínas defensoras

El que las proteínas defensoras para prevenir la desnaturalización celular estén rápidamente disponibles dependen de su capacidad de movilización dentro de la célula, tal como sucede en los procesos y actividades de cuidado y control (chaperone) que las HSP 70 ejecutan en condiciones normales.

Se ha demostrado que la síntesis de proteínas es un proceso esencial que aporta proteínas defensoras que actúan en la protección contra el estrés hipertérmico. Al inhibir la síntesis de proteínas se observa una mayor protección contra la desnaturalización de enzimas. Es probable que ese aumento de la protección sea causado por un suplemento de las HSP 70.

Analizando el mecanismo de inhibición de la síntesis de proteínas por condiciones de estrés, se ha observado que el factor iniciador eucariótico el F2B parece ser el mecanismo regulador más importante en el control de la síntesis de proteínas.

Inducción de la síntesis de nuevas proteínas defensoras

La desnaturalización de una fracción de las proteínas celulares causa la inducción de síntesis de proteínas HSP 70. En el proceso de completar la cantidad de proteínas defensoras se requiere la interacción entre unas proteínas específicas (heat shock factors, HSF) con el DNA. Esta

Los datos experimentales han demostrado la importancia de las proteínas HSP 70 en primer lugar la prevención de la desnaturalización de proteínas y en segundo lugar la función de remodelar y reestablecer las actividades funcionales de las proteínas desnaturalizadas.

interacción es la señal que inicia el traspaso de información del DNA al RNAm. Este RNAm pasa al citoplasma donde la información se traduce en la producción de nuevas proteínas defensoras.

Lo interesante fue demostrar que la especificidad en la inducción de proteínas de defensa también se observa a nivel del RNAm.

En los estudios sobre inducción de la reacción al estrés en las células en donde las HSP 70 están superexpresadas, se observó que el aumento de las HSP 70 en la célula causa una disminución en la síntesis de las proteínas defensoras.

Retroacción

El proceso de completar las proteínas HSP 70 requiere una retroalimentación (feedback) que influya en la actividad a nivel del DNA. En los estudios sobre inducción de la reacción al estrés en las células en donde las HSP 70 están superexpresadas, se observó que el aumento de las

HSP 70 en la célula causa una disminución en la síntesis de las proteínas defensoras. Eso confirma la existencia de una retroalimentación en la regulación de la síntesis de dichas proteínas.

Un modelo matemático de la regulación de la síntesis de las HSP 70

En la colaboración con el Departamento de Física Médica e Informática de la Universidad de Amsterdam (Dr.A.Peper) hemos desarrollado un modelo que simula la regulación dinámica de la síntesis de las HSP 70. El comportamiento de las HSP 70 en este modelo nos ha proporcionado una visión más clara de cómo es la naturaleza de los procesos de autorregulación que determinan la recuperación después de sufrir estrés. De acuerdo con este modelo, la inducción de la desnaturalización de proteínas por el estrés es la señal

que inicia el proceso de la síntesis de proteínas defensoras como las HSP 70.

Además, el modelo matemático aumenta la plausibilidad del funcionamiento de un mecanismo básico responsable del efecto estimulante que tienen las dosis pequeñas de estrés en sistemas biológicos alterados.

Efecto de dosis pequeñas de agentes homólogos; intensificación de la síntesis de las HSP

El modelo nos ha ofrecido una interesante oportunidad de estudiar los efectos estimulantes de las dosis pequeñas aplicadas de acuerdo con el principio de semejantes. Dos problemas requieren explicación: la estimulación de acuerdo con el enfoque homólogo y con el enfoque heterólogo.

Para explicar los efectos estimulantes por pequeñas dosis de agentes homólogos, nos preguntamos si estas dosis pequeñas intensifican la señal iniciadora de la inducción de la síntesis de las proteínas HSP. En los análisis de la activación del HSP y la producción del HSP-RNAm se ha podido comprobar que las dosis pequeñas ejercen un efecto estimulativo en dichos procesos.

El efecto de dosis pequeñas de agentes homólogos: renaturalización de las proteínas deformadas

Una posible explicación de la inducción prolongada de la síntesis de proteínas de defensa es que la renaturalización de las proteínas mal formadas esté impedida cuando se administran dosis pequeñas de estrés. Se ha demostrado

que la inactivación de las proteínas por la aplicación de un proceso de renaturalización de las proteínas recuperadas si observamos que las dosis pequeñas de estrés en sistemas biológicos alterados causan una disminución de la síntesis de las proteínas defensoras.

Aparentemente prolongar la señal de estrés en sistemas biológicos alterados causa una intensificación de la síntesis de las proteínas defensoras.

El efecto de dosis pequeñas de agentes homólogos: intensificación de la síntesis de las HSP

Para explicar los efectos estimulantes por pequeñas dosis de agentes homólogos, nos preguntamos si estas dosis pequeñas intensifican la señal iniciadora de la inducción de la síntesis de las proteínas HSP. En los análisis de la activación del HSP y la producción del HSP-RNAm se ha podido comprobar que las dosis pequeñas ejercen un efecto estimulativo en dichos procesos.

Comentarios

Uno de los objetivos de las investigaciones realizadas es la evidencia entre la estructura y la función de las proteínas defensoras de las células en la influencia de la integridad de la membrana celular.

is de proteínas

o aumenta la
o de un meca-
to estimulante
de estrés en

ñas de
ntensifi-
le las

eresante opor-
estimulantes
s de acuerdo
. Dos proble-
timulación de
y con el enfo-

nulantes por
ogos, nos pre-
s intensifican
in de la sínte-
análisis de la
ión del HSP-
que las dosis
imulativo en

ueñas
s: rena-
teínas

ducción pro-
as de defensa
proteínas mal
se adminis-
ta demostrado

que la inactivación de la función de las proteínas por la aplicación de un agente agresor es un proceso reversible. "In vivo" la célula puede renaturalizar las proteínas alteradas y entonces éstas recuperan su función normal. En estos análisis si observamos que la duración de las proteínas inactivadas se prolonga si se aplican dosis pequeñas de estrés. Es importante hacer notar que las dosis pequeñas no causan desnaturalización de las proteínas en células que se encuentran en condiciones normales.

Aparentemente, las dosis pequeñas pueden prolongar la señal responsable de que continúe la síntesis de proteínas defensoras.

El efecto de dosis pequeñas y el enfoque heterólogo

Para explicar el efecto estimulante de dosis pequeñas de agentes agresores aplicados según el enfoque heterólogo, se han planteado una serie de hipótesis enfocadas a examinar las variaciones en la estructura de los "promotores" en los genes de las proteínas defensoras en el DNA y en la influencia que tienen las dosis pequeñas en la integridad de la estructura del HSF.

Comentario final

Uno de los objetivos principales de las investigaciones realizadas fue encontrar puntos de coincidencia entre las investigaciones del principio fundamental de la homeopatía y ciertas investigaciones científicas biomédicas. Consideramos que existen puntos de coincidencia que permiten investigar el principio fundamental de la homeopatía dentro de los criterios de las investigaciones científicas biomédicas y explicar sus efectos a partir de la biología celular y molecular.

Estudiamos la base fundamental de la homeopatía, el principio de similitud, en relación con la autorrecuperación celular. En las investigaciones realizadas se han buscado los mecanismos básicos de la autorrecuperación para saber en qué medida el principio de semejantes estimula dichos procesos.

Se ha comprobado que la autorrecuperación a nivel celular recibe un estímulo al administrar una sustancia en pequeña cantidad seleccionada con base en el similia. Este estímulo se observó como un incremento de la capacidad de supervivencia y una intensificación de la síntesis de proteínas de defensa.

Uno de los objetivos principales de las investigaciones realizadas fue encontrar puntos de coincidencia entre las investigaciones del principio fundamental de la homeopatía y ciertas investigaciones científicas biomédicas.

Los resultados presentados en este informe han dado un gran impulso a la comprobación de la validez del similia y explican cómo se suceden los mecanismos de regulación que rigen dicho principio. También muestran la necesidad de evaluar el uso clínico de este principio como un método terapéutico para estimular la recuperación haciendo uso de pequeñas dosis de estrés aplicadas según el enfoque homólogo o heterólogo.

Esperamos que los resultados de nuestras investigaciones mejoren la metodología de las investigaciones sobre el principio de semejantes que se realicen en el futuro.

Considerando la popularidad de la homeopatía, la polémica respecto a su efecto terapéutico, la ausencia de un modelo teórico y una base científica sólida, se puede concluir que es necesario seguir investigando los efectos del uso de medicinas aplicadas según el principio de similitud.

**BIBLIOGRAFÍA DE LA OBRA DE
VAN WIJK Y WIEGANT**

1. Van Wijk R, Wiegant, FA. "Stimulation of cellular defence of stressed liver cells by subharmful doses of toxicants. The Homint program on the similia principle. Part 1". Homint R and D Newsletter, 1997: 1: 3 -11.

2. Van Wijk R, Wiegant FA, "Stimulation of cellular defence of stressed liver cells by subharmful doses toxicants. The Homint program on the similia principle. Part 1". Homint R andD Newsletter. 1997: 2: 3-10

3. Van Wijk R, Wiegant, FA. "The Similia Principle in Surviving Stress; mammalian cells in homeopathy research". Department of molecular Cell Biology, Utrech University. Utrech 1997.

4. Van Wijk R, Wiegant, FA. En el libro Ultra High dilución. Physiology and Physica. P.C. Endler y J. Schulte (eds). Kluwer Academic Publishers. Dordrecht. 1994: capítulos en páginas 39-68 y 81-95.

Ca

Philip

equipo "Tra
M
M
V

Iniciamos:
libros qu
dos doct
además
de la Un
La prime
Philip Ba

Sobre

Philip Ba
Escuela M
Reino Uni
pital Hom
riormente.
Vithoulka:
el Institut
También l
Primal y d
Bailey eje
tica en Per
ferencias :