

¿La sauna terapia y el ejercicio actúan levantando la disponibilidad de tetrahidrobiopterín?

Martin L Pall
Profesor emérito y Director de investigación
The Tenth Paradigm Research Group
638 NE 41st Ave.
Portland, OR 97232-3312, USA

Resumen

Se ha usado la sauna terapia para tratar un número de diferentes enfermedades que se sabe o piensa que tienen una deficiencia de tetrahidrobiopterín (BH4). Se ha interpretado que actúan en la sensibilidad química múltiple por incrementar la detoxificación y excreción de los productos químicos, pero no hay evidencia de que éste sea su principal modo de acción. La sauna terapia puede actuar incrementando la disponibilidad de BH4 a través de dos vías diferentes. El flujo aumentado de sangre en la superficie de tejidos calentados lleva a un estrés vascular aumentado, induciendo el incremento de la actividad de GTP ciclohidrolasa I (GTPCH-I) en esos tejidos vasculares, lo que llevará a aumentar la síntesis de BH4. Un segundo mecanismo implica a la proteína de shock por calor Hsp90, la cual es inducida incluso por modestos calentamientos de los tejidos de los mamíferos. El calentamiento por la sauna de estas superficies tisulares puede actuar a través de la vía Hsp90, que interactúa con el complejo GTPCH-I y está informado que produce un aumento de la actividad por disminución de su degradación. La consecuente actividad incrementada de BH4 puede llevar a un desacoplamiento disminuido de la óxido nítrico sintetasa, tal como se ha informado para la enzima eNOS. La síntesis aumentada de BH4 en las superficies tisulares del cuerpo producirá una circulación incrementada de BH4, lo que alimentará de BH4 a otros tejidos corporales que pueden estar deficitarios. Mecanismos similares pueden actuar en un ejercicio intenso debido a los estreses sanguíneos y posiblemente también al calentamiento de los tejidos en ejercicio y del corazón. Hay un gran y rápido incremento del número de enfermedades que se asocian a la depleción de BH4 y estas pueden ser candidatas para la sauna terapia. Enfermedades tales como hipertensión, disfunción del endotelio vascular, sensibilidad química múltiple y fallo cardiaco se piensa que hay mejoría con la terapia de sauna y síndrome de fatiga crónica y la fatiga crónica también pueden experimentar mejoría así como otras enfermedades pueden ser buenas candidatas a este tratamiento.

Palabras clave: superóxido, peroxinitrito, stress oxidativo, ciclo NO/ONOO, enfermedades multisistémicas.

Introducción Sauna Terapia

Se ha informado que la sauna terapia es útil en el tratamiento de varias enfermedades. Entre éstas están la sensibilidad química múltiple (SQM) (1-6), síndrome de fatiga crónica (7), fibromialgia (8,9), hipertensión (10-13), disfunción vascular endotelial (11-13) e insuficiencia cardiaca (11-15). Se sabe que las tres últimas están asociadas con la depleción de tetrahidrobiopterín (BH4) (16-22), y las tres primeras se piensa que están causadas por un círculo vicioso Bioquímico conocido como el ciclo NO/ONOO (23-27), con un elemento del ciclo que es la depleción de BH4 (23-27). Así la depleción de BH4 parece ser un hecho común de las enfermedades que responden a la sauna terapia, levantando la cuestión de si la sauna terapia puede actuar, al menos parcialmente, incrementando la disponibilidad de BH4.

En la SQM, pero no tanto como puedo determinar con estas otras enfermedades, la sauna terapia se ha asumido que funciona por el aumento de la movilización, detoxificación y subsiguiente excreción de los tóxicos liposolubles (1-6), un proceso conocido como depuración. Sin embargo, la posibilidad de la acción de la sauna terapia por el aumento de la disponibilidad de BH4 levanta el asunto de si la sauna terapia puede funcionar para la SQM, al menos parcialmente a través del aumento de dicha disponibilidad.

En todas estas enfermedades hay una relación recíproca entre el peroxinitrito y la disminución de BH4 como se ve en la Imagen 1.

El peroxinitrito se forma por la difusión de la reacción limitada entre el óxido nítrico y el peroxinitrito (Imag 1), y el peroxinitrito formado en esta reacción puede oxidar al BH4, disminuyendo así sus niveles. BH4 es un cofactor para las tres óxido nítrico sintetasas, y la disminución de BH4 lleva a ó que se llama desacoplamiento parcial de las óxido nítrico sintetasas, con desacoplamiento enzimático produciéndose superóxido en lugar de óxido nítrico (27). Así en las células y los tejidos con altos niveles de actividad de NOS, tal desacoplamiento parcial produce grandes sumas de NOSs acoplados y desacoplados, llevando a la producción de grandes cantidades de peroxinitrito (Imag. 1). El peroxinitrito actuará para mantener el desacoplamiento parcial por la oxidación de la BH4.

Tal cambio de óxido nítrico a peroxinitrito en los vasos sanguíneos producirá hipertensión. Mientras el óxido nítrico es un vasodilatador, se sabe que el peroxinitrito es un vasoconstrictor (28-32), actuando en parte por producir cantidades aumentadas de un potente vasoconstrictor, el isoprostano (28,29). La angiotensina II aumenta la tensión arterial por cambiar este equilibrio a través del aumento de la síntesis de superóxido (29), llevando ambos a la producción aumentada de peroxinitrito y también a la disminución de BH4.

Estos mismos cambios Bioquímicos son una parte central del círculo vicioso Bioquímico, llamado el ciclo NO/ONOO (Imag. 2) que se piensa que es el mecanismo etiológico central de la SQM, SFC, y FM (23-27).

Los papeles conocidos o aparentes de la disminución de BH4 en cada una de las enfermedades que se ha informado que son mejoradas por la sauna terapia sugiere que la sauna terapia puede actuar por el incremento de la disponibilidad de BH4.

Hay dos mecanismos de alguna forma interrelacionados que se pueden sugerir para tal acción de la sauna terapia, incluyendo ambos aumento de actividad de la enzima GTP ciclohidrolasa I (GTPCH-I), la primera y tasa limitante enzima en la vía *de novo* de la síntesis de BH4.

Mecanismo I: Estrés de corte del flujo sanguíneo y síntesis aumentada de BH4

Es bien sabido que el tratamiento con sauna produce un gran incremento del flujo sanguíneo en los tejidos superficiales calentados del cuerpo (33-36), con el desvío de sangre de los tejidos internos a estos tejidos superficiales(33-35). Tal tratamiento lleva entonces a un estrés de corte incrementado en la vasculatura del tejido de superficie. Los efectos de tal estrés de corte aumentado lleva a la inducción de los niveles de GTPCH-I y de BH4 producidos de los eNOS en la vasculatura, como fue revisado por De Bono y Channon (37). El primero de tales estudios publicado por Lam y cols. (38) estudió el efecto del estrés de corte en el endotelio aórtico de ratas. Ellos informaron que tal estrés de corte producía un aumento en la actividad del GTPCH-I y en los niveles de BH4. Las respuestas del estudio de las ratas eran mucho más pequeñas que lo que fueron las de los dos estudios de endotelio humano descritos abajo y el mecanismo implicado, el aumento de la transcripción de GTPCH-I, era distinto del mecanismo encontrado en los estudios en humanos. El más detallado de tales estudios era el de Widder y cols. (39) sobre los efectos del estrés de corte laminar en las células cultivadas de endotelio aórtico humano. Hallaron que tal estrés de corte producía un aumento de cerca de 30 veces en la actividad del GTPCH-I y de los niveles de BH4, también como un gran incremento en la producción de óxido nítrico pero un descenso en la producción de superóxido. Estas dos últimas observaciones son muy importantes porque hay un aumento concomitante de la actividad de eNOS y estos resultados muestran que el incremento de BH4 excede en mucho lo necesario para surtir a la proteína eNOS con BH4. Se necesita tal exceso si el incrementado BH4 producido como respuesta al estrés de corte es para suministrar BH4 a otros tejidos corporales. Mun y cols. (40) estudiaron los efectos del estrés de corte sobre tejidos epiteliales vasculares humanos construidos en cultivos derivados de células epiteliales humanas clonadas. Encontraron que el estrés de corte producía incrementos de casi 4 veces de la actividad de GTPCH-I y de los niveles de BH4 bajo sus condiciones. También producía una disminución del estrés oxidativo provocado o por glucosas altas o por ácido araquidónico. Su estudio confirma que se produce el exceso de BH4 bajo estas condiciones, consistente con el posible papel del suministro de BH4 a otros tejidos. El propósito aquí, es que la síntesis aumentada de GTPCH-I y BH4 en la vasculatura periférica por la sauna terapia puede producir una disponibilidad aumentada de BH4, que circulará por la sangre, nutriendo otros tejidos que pueden estar deprivados de BH4. De esta forma puede haber una mejora de la función incluso en tejidos que no tienen aumento del flujo sanguíneo durante la sauna terapia.

Mecanismo II: Inducción de Hsp90 por Calentamiento e Incremento de GTPCH-I

La proteína de shock térmico Hsp90 se induce por calentamientos modestos de los tejidos (41-45) y se ha sugerido que tal inducción está implicada en las respuestas a la sauna terapia (43). Un estudio de interacciones de proteínas ha mostrado que la proteína reguladora que interactúa con GTPCH-I tiene un dominio que se une a una proteína (Aha1) llamado activador de Hsp90 (46). Aha 1 presuntamente recluta Hsp90 dentro de un complejo de proteínas que incluye GTPCH-I, de tal forma que es razonable pensar que Hsp90 pueda regular la actividad de GTPCH-I. ¿Esto lleva a que la producción de calor aumenta la actividad de GTPCH-I, y si es así, a una mayor producción de BH4?

Dos estudios fuertemente sugieren que lo hace. En uno de los estudios Hwu y cols. (47) informó que el calentamiento de células de mamífero en cultivo inducía cantidades aumentadas de proteína GTPCH-I en parte a través de un aparente proceso dependiente de Hsp90. En otro estudio, Whitsett y cols. (48) informaron que el Hsp90 antagonizaba la degradación proteosómica de GTPCH-I y que cuando había una degradación excesiva de GTPCH-I, ello llevaba al descenso de niveles de BH4 e incrementaba un consecuente desacoplamiento de eNOS. Esto argumenta que el Hsp90 puede aumentar los niveles de GTPCH-I y su producto BH4.

También se ha demostrado que el Hsp90 produce descenso del desacoplamiento de la forma eNOS de la óxido nítrico sintetasa (48-51), sugiriendo que ello lleva a un aumento de la disponibilidad de BH4 debido al papel conocido de la depleción de BH4, ya tratado más arriba, de producir desacoplamiento parcial de las óxido nítrico sintetasas. Sin embargo, debido a que el Hsp90 interactúa con la proteína eNOS, este desacoplamiento disminuido pudiera ser debido a algún efecto más directo del Hsp90 sobre el eNOS. En otro estudio Whitsett y cols. (52) mostraron que el BH4, pero no la proteína Hsp90, produce desacoplamiento disminuido de la enzima eNOS. Luego tenemos evidencia substancial que el calentamiento puede actuar a través de la actividad aumentada de Hsp90 para producir incrementos de producto BH4.

Soy consciente de alguna evidencia preliminar no publicada que el tratamiento repetido de sauna produce aumentos de los niveles sanguíneos de BH4, pero claramente necesitamos tener algunos estudios publicados sobre esto.

¿El Ejercicio actúa mejorando la salud por estos mismos mecanismos propuestos?

Naturalmente, el ejercicio llevará a un incremento del riego sanguíneo de los músculos en ejercicio así como al corazón, llevando a su vez a un aumento del estrés de corte en la vasculatura de estos tejidos. El ejercicio intenso y sostenido también puede elevar la temperatura de los tejidos en ejercicio, posiblemente llevando a la inducción de Hsp90. No es disparatado por lo tanto, que el ejercicio pueda actuar mejorando la salud humana a través de la actividad incrementada de GTPCH-I y la consecuente disponibilidad aumentada de BH4. Esto sugiere un intrigante mecanismo para los efectos saludables del ejercicio. También sugiere que el tratamiento de sauna puede ser, en efecto, el ejercicio de una persona perezosa con respecto a la mejora de salud. Se ha informado que el ejercicio intenso incrementa los niveles plasmáticos de BH4 (53) y también se ha demostrado que disminuye el desacoplamiento de eNOS (54,55), generando apoyo para estos puntos de vista. La idea de que el ejercicio actuando a través del estrés de corte aumentado se puede esperar que incremente los niveles de BH4, no es original. Por ejemplo, Widder y cols (56) expresaron puntos de vista similares de alguna forma.

Se debería remarcar que el ejercicio tiene un efecto negativo en SFC/EM llamado malestar post ejercicio, pero se piensa que esto actúa a través de mecanismos completamente diferentes que el aparente efecto BH4 discutido más arriba (23,26).

Resumen

El posible papel de la sauna terapia y del ejercicio en el aumento de disponibilidad de BH \ddot{S} puede dar una visión clave dentro de los mecanismos de acción y de los beneficios de salud de ambos sauna terapia y ejercicio intenso. Estos beneficios pueden ir más allá de las seis enfermedades debatidas arriba en la introducción de este trabajo. El

glaucoma, una enfermedad caracterizada por la elevación de peroxinitrito (57) y por tanto la posible depleción de BH4, se informó que responde a la sauna terapia (58). De forma similar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se informó que responde a la sauna terapia (59), y se sabe que implica la elevación de peroxinitrito (60,61). La disminución de BH4 ha sido informado que se ha encontrado en la enfermedad de Alzheimer (62-65), la enfermedad de Parkinson (64,66,67), autismo (68-72), asma (73,74), hipertensión pulmonar (75,76), esquizofrenia (77,78), y diabetes tipo 2 (79-82), sugiriendo que todos estos pueden responder a la sauna terapia también. Hay al menos un caso superficial que se puede hacer, que las primeras cuatro enfermedades (Alzheimer, Parkinson, autismo y asma) de la frase anterior pueden ser enfermedades del ciclo NO/ONOO (capítulo 14, Referencia 23) y puede ser tal caso para estas otras enfermedades también.

Los estudios sobre el papel del BH4 en las enfermedades en general están todavía en etapas tempranas y es posible que la disminución de BH4 esté implicada en muchas más enfermedades inflamatorias crónicas. De forma similar podemos estar en las etapas tempranas de determinar si la sauna terapia puede ser útil en el tratamiento de muchas enfermedades adicionales.

REFERENCIAS