

Hormesis: lo que no mata, fortalece

Norma Edith López-Diazguerrero¹, Viridiana Yazmín González Puertos¹, René José Hernández-Bautista^{1‡}, Adriana Alarcón-Aguilar^{1‡}, Armando Luna-López² y Mina Königsberg Fainstein^{1*}

¹Departamento de Ciencias de la Salud, DCBS, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, México, D.F.; ²Instituto Nacional de Geriátrica, SSA, México, D.F.

Resumen

A lo largo de la evolución, los organismos vivos han tenido que adaptarse a condiciones y agentes adversos para lograr sobrevivir, por lo que han desarrollado diversos y complejos mecanismos para lidiar con ellos.

Actualmente, se han identificado una serie de procesos conservados durante los cuales una dosis baja o subletal de un agente o estímulo estresante es capaz de activar una respuesta adaptativa que incrementa la resistencia de una célula u organismo frente a un estrés más severo. A esta respuesta se le conoce como hormesis. Existen una gran cantidad de agentes horméticos entre los que se encuentran la radiación, el calor, los metales pesados, los antibióticos, el etanol, los agentes prooxidantes, el ejercicio y la restricción alimentaria. La respuesta hormética involucra la expresión de una gran cantidad de genes que codifican para proteínas citoprotectoras como las chaperonas del tipo de las que responden a estrés térmico, las enzimas antioxidantes, los factores de crecimiento, las metalotioneínas, entre otros.

En esta revisión se explorará la respuesta hormética particularmente frente al estrés oxidante, en especial durante el envejecimiento y la senescencia celular, así como en algunos padecimientos como la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas.

PALABRAS CLAVE: Hormesis. Preacondicionamiento. Adaptación. Estrés oxidante. Envejecimiento. Senescencia. Diabetes.

Abstract

Living organisms have always had to cope with harsh environmental conditions and in order to survive, they have developed complex mechanisms to deal with them. These responses have been assembled in a concept called hormesis, which has been identified as an evolutionarily conserved process in which a low dose of a stressful stimulus activates an adaptive response that increases the resistance of the cell or organism to higher stress level. The main hormetic agents identified so far are irradiation, heat, heavy metals, antibiotics, ethanol, pro-oxidants, exercise and food restriction. The hormetic response involves the expression of genes that encode cytoprotective proteins such as chaperones like heat-shock proteins, antioxidant enzymes and growth factors. In this review we will discuss the hormetic response mainly during an oxidative challenge, and its relationship with senescence and aging, and some related diseases such as diabetes and neurodegeneration.

KEY WORDS: Hormesis. Pre-conditioning. Adaptation. Oxidative stress. Aging. Senescence. Diabetes.

Introducción

A lo largo de la evolución, los organismos vivos han tenido que adaptarse a condiciones y agentes adversos para lograr sobrevivir, por lo que han desarrollado diversos y complejos mecanismos para lidiar con ellos.

Por muchos años, varias ramas dentro de las ciencias biológicas y de la salud han identificado una serie de procesos conservados, durante los cuales una dosis baja o subletal de un agente o estímulo estresante es capaz de activar una respuesta adaptativa que incrementa la resistencia de una célula u organismo frente a un estrés mucho más severo y muchas veces letal. En realidad, este no es un concepto nuevo; ya F. Nietzsche decía: «Lo que no mata, fortalece». Sin embargo, puesto que a veces existe poca comunicación

Correspondencia:

*Mina Königsberg

Departamento de Ciencias de la Salud
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa
A.P. 55-535, C.P. 09340, México D.F.
E-mail: mkf@xanum.uam.mx

[‡]Posgrado en Biología Experimental, UAMI

Fecha de recepción: 25-05-2013

Fecha de aceptación: 20-06-2013

entre las diversas ramas de la ciencia, en particular entre la ciencia básica y la clínica e incluso dentro de las diversas subespecialidades dentro de ellas, se han usado una gran cantidad de nombres para describir este tipo de respuestas, como por ejemplo: adaptación, precondicionamiento, etc.

Recientemente, 50 científicos reconocidos en diversos campos publicaron una serie de lineamientos y recomendaciones para unificar el concepto y la terminología para el tipo de respuestas que ocurren en células y organismos al tratar de mantener la homeostasis y adaptarse a un agente tóxico o dañino, y a esta respuesta le llamaron «hormesis»¹.

La hormesis puede definirse como «el proceso por el cual la exposición a una dosis baja de un agente químico o bien un factor ambiental, que es dañino a dosis altas, induce una respuesta adaptativa y/o un efecto benéfico en la célula o el organismo»¹⁻⁵.

Los agentes horméticos más importantes que se han identificado a la fecha son la radiación, el calor, los metales pesados, los antibióticos, el etanol, los agentes prooxidantes, el ejercicio y la restricción alimentaria^{6,7}. La respuesta hormética involucra la expresión de una gran cantidad de genes que codifican para proteínas citoprotectoras como las chaperonas del tipo de las que responden a estrés térmico (*heat shock proteins* [HSP]), las enzimas antioxidantes, los factores de crecimiento, las metalotioneínas, etc.⁸⁻¹⁰. No obstante, todavía no se conocen con exactitud todos los mecanismos y vías de transducción de señales por los cuales la respuesta hormética se lleva a cabo; así, la evidencia experimental sugiere que no existe un mecanismo único sino varias vías que son capaces de desencadenar la hormesis^{10,11}.

La hormesis originalmente se describió como un fenómeno de dosis-respuesta caracterizado por una estimulación a dosis baja y una inhibición a dosis alta. Es decir, es una relación dosis-tiempo-respuesta en la cual hay una dosis inicial dependiente de una respuesta tóxica, seguida por una respuesta compensadora/rebote¹². Así mismo, la dosis hormética a la cual responde una célula u organismo podrá variar dependiendo del individuo y sus características¹³.

Las dimensiones éticas y filosóficas de la hormesis son mucho más amplias, y sobrepasan los alcances de este artículo, por lo que para una revisión más amplia sugerimos consultar los artículos de Mattson³, Hoffmann⁴ y Calabrese¹⁰. Sin embargo, mencionaremos algunas características importantes que se discuten en esos artículos. Como se mencionó arriba, la hormesis se ha considerado básicamente como la relación dosis-respuesta en la cual los efectos a bajas dosis son

opuestos a los efectos a altas dosis. Como consecuencia de ello, las curvas horméticas son bifásicas y no monotónicas, y se representan como curvas en forma de «J» o bien como una «U» invertida (Figs. 1 A y B). La curva en forma de «J» (Fig. 1 A) representa una respuesta disfuncional, como por ejemplo la carcinogénesis, mientras que la curva en forma de «U» invertida (Fig. 1 B) representa una función biológica normal como el crecimiento de un organismo o la proliferación celular. En ambas curvas la línea horizontal muestra el nivel en el que ocurriría el evento de manera espontánea. La zona hormética (la zona rayada) muestra una frecuencia menor que lo que ocurriría de manera espontánea sin exposición al agente hormético. Este efecto se representa mejor en la figura 1 C. Queda claro, de las tres representaciones, que el concepto de hormesis tiene límites, y que el rendimiento o desempeño biológico solo se puede mejorar de manera modesta. Es decir, el aumento o la protección será a lo mucho del 150-200%, pero en la mayoría de los casos se encontrará en el rango de 30-60% de aumento¹⁰.

En esta revisión se explorará la respuesta hormética particularmente frente al estrés oxidante, en especial durante el envejecimiento y la senescencia celular, así como en algunos padecimientos como la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas.

Hormesis y estrés oxidante

De manera escueta y simple, el estrés oxidante puede definirse como un desbalance entre las moléculas oxidantes, principalmente las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (ERO y ERN) y las moléculas antioxidantes, que favorece a las primeras, generando así un ambiente celular en el cual se propiciará el daño oxidante a las biomoléculas (lípidos, proteínas y ADN)¹⁴⁻¹⁶. Cabe mencionar que el estado redox celular (balance entre el estado oxidado y reducido) es un evento dinámico, que puede cambiar dependiendo de las necesidades fisiológicas de la célula, sin llegar a alcanzar un estado de estrés oxidante.

Desde su aparición a la fecha, los organismos aeróbicos han tenido que convivir y lidiar con una gran cantidad de ERO/ERN. La constante exposición de los organismos a los cambios ambientales, a la contaminación, a las drogas y los xenobióticos puede generar un incremento en las ERO/ERN^{17,18}, lo que representa una posibilidad de modificar el balance en el estado redox celular, conduciendo al estado de estrés oxidante. No obstante, no solo las interacciones ambientales pueden generar ERO/ERN, también el metabolismo celular normal,

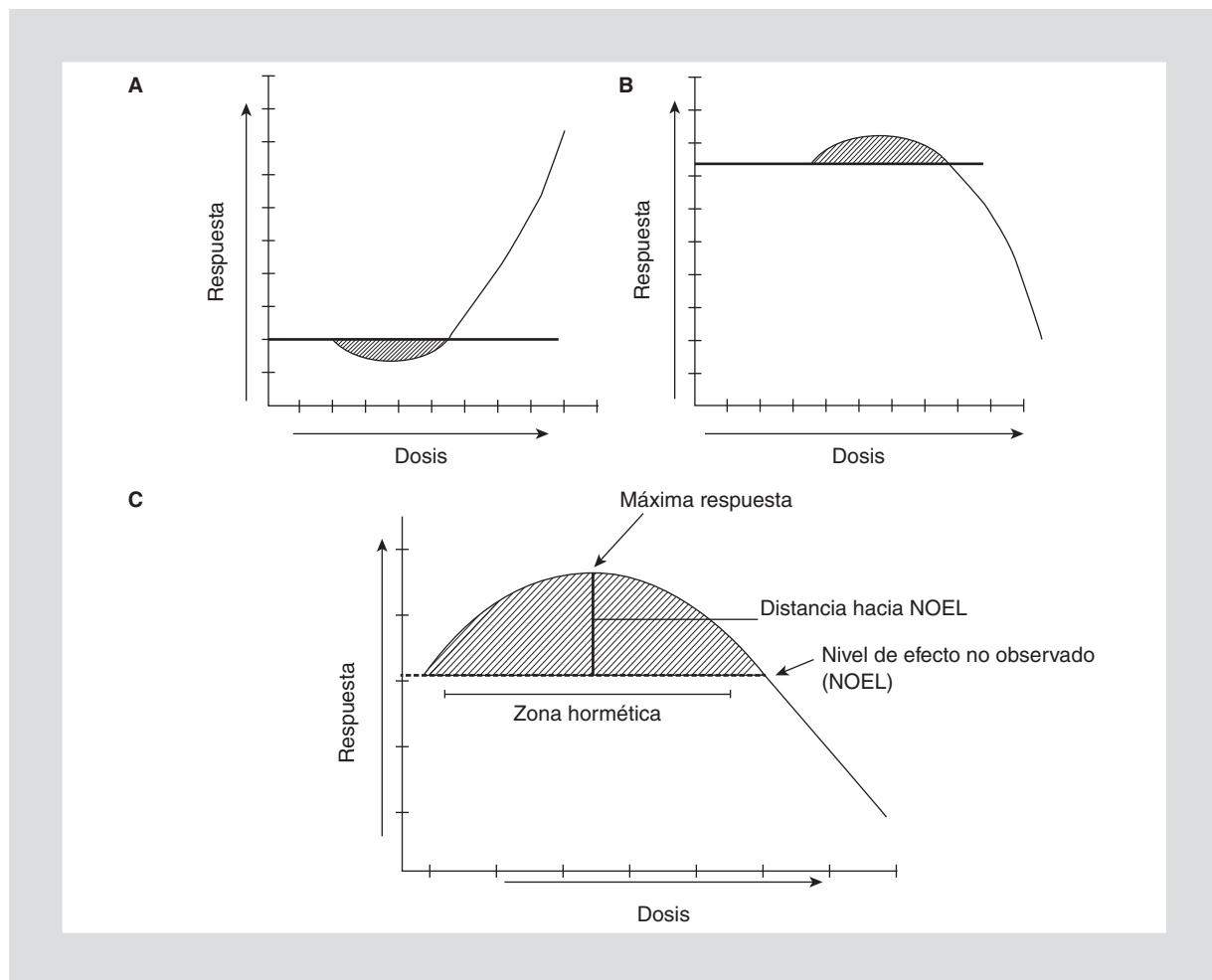


Figura 1. Curva hormética bifásica dosis-respuesta. **A:** curva en forma de «J» describiendo un fenómeno asociado a una disfunción biológica o daño tóxico. **B:** curva en forma de «U» invertida representando una función biológica normal como por ejemplo el crecimiento. **C:** detalle de la zona hormética en la curva «U» invertida.

como la respiración^{19,20}, el estilo de vida, la dieta y la edad son factores que pueden inducir dicho estado¹⁷.

Afortunadamente, los organismos han logrado desarrollar diversos mecanismos antioxidantes para contrarrestar este ambiente desfavorable. El sistema antioxidante cuenta con compuestos enzimáticos (p. ej. la catalasa, las superóxido dismutasas y las peroxidasas) y no enzimáticos (p. ej. las vitaminas E, C y A y el glutatión reducido), que eliminarán o neutralizarán el exceso de ERO/ERN, evitando así el daño que puedan ocasionar²⁰.

Sin embargo, la respuesta celular de los organismos dependerá de la intensidad del desbalance redox. Un ejemplo muy interesante de dosis-respuesta es el que se observa cuando se incrementan los niveles de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), una ERO que se presenta de manera ubicua en los organismos aeróbicos. A concentraciones nanomolares (10^{-9}), el H_2O_2 funciona como un señalizador o segundo mensajero estimulando

el crecimiento y la proliferación celular, mientras que a concentraciones micromolares (10^{-6}) promueve la detención transitoria del ciclo celular e induce procesos adaptativos protectores mediante la modificación en la expresión de diferentes genes; sin embargo, a concentraciones milimolares (10^{-3}) o mayores, el H_2O_2 claramente induce un estado de estrés oxidante que la célula no puede contrarrestar, por lo que se genera la muerte celular, ya sea por procesos apoptóticos o necróticos²¹⁻²³.

Por ello, las diversas respuestas celulares ante la inducción de un estado de estrés oxidante de diferentes magnitudes hacen que este proceso pueda ser considerado como un fenómeno de hormesis. La respuesta hormética es transitoria, dinámica y puede ser mediada por la activación o inactivación de enzimas, por la modificación de una gran cantidad de genes o bien por ambos procesos^{22,24,25}. Se ha observado que, cuando las células de mamíferos, incluyendo las de

humanos, se exponen a dosis bajas de agentes oxidantes, modifican los niveles de expresión de los genes participantes en la respuesta hormética en un intervalo de tiempo aproximadamente de 9 h. Así, la expresión de genes constitutivos, de crecimiento y de proliferación, disminuye, mientras que la expresión de genes protectores aumenta, permitiendo que las células «adaptadas» o «acondicionadas de manera hormética» sean significativamente más resistentes a un estrés oxidante posterior, incluso unas 15 y 30 h después del estímulo inductor²⁶. Así, la respuesta hormética podría semejar a una respuesta inmune de vacunación; no obstante, a diferencia de esta última, la respuesta hormética no guarda memoria a largo plazo (más allá de las 30 h), y para volver a tener el efecto hormético, las células u organismos deben volver a exponerse al agente inductor.

Se ha propuesto que la respuesta adaptativa antioxidante sea regulada por un complejo sistema de amortiguadores redox, entre los que se encuentran moléculas pequeñas como el glutatión reducido (GSH) y los residuos del aminoácido cisteína presentes en una gran diversidad de proteínas. La cantidad de ellos que se encuentren oxidados le proporcionará información a la célula sobre el estado redox en el que se encuentra. Por ello, la célula emplea el cociente GSH y oxidado (GSSG) y el cociente de cisteína/cistina para evaluar si ha entrado en el estado de estrés oxidante y activar las defensas antioxidantes. Otro sistema amortiguador redox importante es el cociente tiorredoxina oxidada/reducida.

La mayoría de los mecanismos que regulan la homeostasis redox están basados en las concentraciones de tioles celulares (grupos SH), por lo que se ha demostrado su participación en diferentes procesos celulares como la regulación de la expresión de genes involucrados en la protección celular, la progresión del ciclo celular y la apoptosis²⁷. La participación de dichos sistemas amortiguadores redox no solo depende de la magnitud del cambio en el estado redox, sino también de la fase del ciclo o momento metabólico en el que se encuentra la célula. Esta respuesta a la modificación del estado redox de las células se ha observado en diferentes procesos como lo son el envejecimiento, durante el ciclo celular, o en respuesta a ambientes oxidantes²⁷.

Efecto hormético durante la senescencia y el envejecimiento y la longevidad

El envejecimiento es un fenómeno biológico complejo e inevitable, que se relaciona con el decaimiento o la pérdida de las capacidades fisiológicas, bioquímicas y estructurales de un organismo²⁸. La tasa de

envejecimiento y la aparición de las enfermedades relacionadas con la edad son moduladas por la respuesta al estrés oxidante, ya que existe un aumento en la generación de ERO/ERN, principalmente por alteraciones en las funciones bioenergéticas, y una disminución en las vías de reparación y los sistemas antioxidantes^{29,30}. Los daños generados por este desbalance durante el envejecimiento pueden conducir a desórdenes neurodegenerativos, neoplasias, enfermedades autoinmunes y enfermedades con alteración mitocondrial como la diabetes y el Alzheimer, entre otras³¹⁻³³.

La teoría del envejecimiento por acumulación de daño oxidante en las biomoléculas fue propuesta hace más de 50 años por Harman^{34,35}, y asume que las ERO generadas en el metabolismo normal, como por ejemplo la respiración mitocondrial, conducen al deterioro de las funciones celulares y finalmente a la muerte³⁶. A pesar del daño que ocasionan tales efectos, y en contraposición a lo sugerido por Harman, existe evidencia experimental que demuestra que las ERO pueden participar en vías de señalización involucradas en el mejoramiento de la salud y la inducción de la longevidad en algunas especies³⁷⁻³⁹.

Esta discrepancia podría explicarse con la teoría de la hormesis. La exposición continua de dosis bajas de estrés oxidante, agentes citostáticos, choque térmico, restricción calórica e hipoxia, entre otros, puede generar una respuesta hormética o de adaptación, haciendo que el organismo responda de mejor manera a eventos posteriores de mayor estrés⁴⁰. Estos agentes estresantes horméticos, en general, hacen que el organismo lidie con sus efectos y se activen mecanismos de señalización y reparación, permitiéndole retrasar el envejecimiento y enfermedades asociadas, así como un posible aumento en la longevidad¹².

A nivel teórico, la hormesis puede verse como un proceso de protección y reparación altamente conservado en la naturaleza vía selección natural, y pudiera ser parte de los mecanismos que le permiten a la célula evitar la senescencia celular y la muerte, con impacto positivo en la patofisiología asociada al envejecimiento.

Por todo lo anterior, la hormesis ha emergido como una manipulación importante para retrasar el envejecimiento, pero, a pesar de que se han estudiado múltiples combinaciones de estresantes horméticos en diferentes modelos animales, el mecanismo de hormesis durante el envejecimiento no se ha explicado completamente. Por ejemplo, en estudios sobre el efecto hormético en el envejecimiento, se encontró que las moscas *D. melanogaster* sometidas a estrés térmico tuvieron mejor respuesta ante dosis mayores de estrés en la vida

adulto. De manera interesante y asociado a esta protección, se encontró un aumento en la producción de la proteína de respuesta al estrés térmico HSP70⁴¹. Por otro lado, en cultivos de fibroblastos de piel de humano, se demostró un efecto antienvjecimiento al utilizar dosis bajas de H₂O₂, etanol y radiación ultravioleta para el segmento B (UVB) de manera repetitiva, observándose un efecto hormético antienvjecimiento sobre el crecimiento celular. Estos efectos se asociaron no solo al incremento en la proteína HSP70, sino también a la eliminación de proteínas oxidadas, debido a la activación del proteosoma, además de la inducción de varias enzimas antioxidantes⁴²⁻⁴⁴.

Un evento celular relacionado con el proceso del envejecimiento es la «senescencia celular o replicativa». Este es un fenómeno que se refiere a la detención irreversible de la proliferación celular, que ocurre cuando las células experimentan un estrés potencialmente oncogénico o bien cuando han llegado al límite máximo de su capacidad replicativa^{45,46}. Las células senescentes adoptan una morfología aplanada y son positivas a la tinción histoquímica para la senescencia asociada a la actividad de la enzima β -galactosidasa (SA- β -gal)⁴⁷. Así mismo, presentan cambios en la organización de la cromatina y en la expresión génica^{48,49}. Una característica recién descrita, y sin duda la más llamativa de las células senescentes, es el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), que se refiere a la capacidad que tienen las células senescentes para secretar diversas citocinas proinflamatorias, quimiocinas, factores de crecimiento y proteasas. Estos factores promueven la inflamación crónica y contribuyen de manera considerable al establecimiento de prácticamente todas las enfermedades relacionadas con la edad, tanto degenerativa como hiperplasias^{50,51}. Por ello, el retrasar la senescencia es un blanco terapéutico importante para retardar el deterioro y los padecimientos asociados al envejecimiento.

Se ha mencionado antes que parte de los efectos horméticos están mediados por los componentes de respuesta de choque térmico, sin embargo, se sabe que esta respuesta disminuye durante la senescencia^{52,53}, por lo que el tratar de activar las respuestas horméticas durante la senescencia ha constituido un reto importante. En experimentos realizados con queratinocitos de epidermis humana normal (NHEK), se observó un deterioro progresivo en su diferenciación durante la senescencia celular *in vitro*, y que este efecto podía ser mejorado al dar un tratamiento hormético con estrés térmico ligero y con inductores como cinetina y curcumina⁵⁴; esta mejoría también se encontraba asociada a un incremento en la actividad del proteosoma

después de la exposición a la hormesis⁵⁵. Otro ejemplo de la respuesta hormética se observó en cultivos de linfocitos T y en fibroblastos de humanos, los cuales fueron sometidos a terapia de choque de campo electromagnético de forma repetida (REMFS) a dosis bajas; ello retrasó el ingreso en la etapa de senescencia celular e incrementó el número total de duplicaciones, además de que redujo la mortalidad celular al aplicar un estrés letal posterior^{56,57}.

Aunque no existen estudios contundentes que demuestren que la hormesis promueva una disminución del desorden molecular que caracteriza al envejecimiento o a la senescencia, sí es claro que estas respuestas generan resistencia al estrés en el organismo, permitiéndole responder, adaptarse y sobrevivir con aumento de la longevidad y retraso en el detrimento de las funciones que ocurre normalmente en el envejecimiento.

Tratamientos horméticos y longevidad

Con todo lo que se ha mencionado hasta ahora resulta evidente la importancia de conocer y comprender los mecanismos que conllevan el envejecimiento y los determinantes de la longevidad, para así lograr reducir los efectos de las enfermedades asociadas y favorecer el envejecimiento saludable. Algunos estudios apuntan que, tanto el estado intracelular de nutrientes y de energía, la funcionalidad de la mitocondria y la concentración de ERO generada en este organelo, pueden ser parte de una red de longevidad que regula el tiempo de vida de las especies mediante la coordinación de la información por vías de señalización. La acción integrada de redes altamente conservadas pueden controlar algunas respuestas celulares al estrés, como las vías de señalización insulina/factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), la cinasa de treonina/serina blanco de la rapamicina (*target of rapamycin* [TOR]), sirutinas y la cinasa de AMP (AMPK)⁵⁸. Su coordinación mantiene la homeostasis celular del organismo, encarando las perturbaciones externas, por ejemplo los cambios en la disponibilidad de nutrientes, de temperatura y del nivel de oxígeno, así como las perturbaciones internas como el mal plegamiento de proteínas y el daño en el ADN. Estudios realizados en modelos animales sugieren que los cambios en la señalización pudieran aumentar la respuesta al estrés oxidante en estos sistemas, con efecto en el aumento de la esperanza de vida y la reducción de patologías asociadas con la edad⁵⁹. De las ideas más notables de la investigación del envejecimiento en las últimas dos décadas sobresale la que sugiere que el declive relacionado con la edad

no está determinado, sino que se puede modificar mediante el aumento de la resistencia al estrés, a través de las vías de señalización conservadas y de los sistemas de mantenimiento, llevando a un mejor estado de salud y un aumento en el tiempo de vida.

Dentro de las intervenciones aceptadas para disminuir o retrasar el envejecimiento destacan la restricción calórica (RC) o restricción dietética (RD) (dependiendo de la severidad de la restricción), las intervenciones farmacológicas y el ejercicio, como tratamientos horméticos, que al parecer comparten un denominador común metabólico, es decir, el incremento del metabolismo de la mitocondria y la formación moderada de ERO que inducen respuestas adaptativas, que culminan en el incremento de resistencia al estrés, defensa antioxidante y aumento en la longevidad⁴³.

La RC es el mecanismo más ampliamente estudiado que ha logrado aumentar la longevidad en diferentes modelos como ratas, ratones, peces, gusanos (*C. elegans*), moscas (*D. melanogaster*) y levaduras⁶⁰⁻⁶³. Estos modelos han sido sometidos a un estrés alimenticio, ya sea RD o bien RC, sin presentar desnutrición, y muestran retrasos en los cambios fisiológicos relacionados con la edad. Así mismo, se ha reportado que con el estrés alimenticio se ha logrado prevenir o disminuir la severidad del cáncer, derrames cerebrales, enfermedad coronaria, enfermedad autoinmune, alergias, enfermedad de Parkinson y de Alzheimer. Estos efectos se han visto reproducidos en otros modelos similares, como el ayuno en días alternos y ayuno a corto plazo, estrés dietético leve, el cual incluye la restricción de la cantidad o de la frecuencia de admisión, etc.^{13,43,64,65}. Sin embargo, se ha cuestionado mucho su efectividad en primates⁶⁶, ya que estudios con monos confirmaron algunos de los efectos benéficos en cuanto a la salud, pero no lograron aumentar la longevidad⁶⁷.

Hormesis en trastornos metabólicos

Otro problema actual de salud se relaciona con una sobrealimentación, que se ha traducido en la reinante epidemia mundial de la obesidad y sus complicaciones. Por ello, se ha sugerido que un enfoque hormético podría explorarse como intervención terapéutica en varias enfermedades tales como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)⁶⁸⁻⁷⁰.

La diabetes tipo 2 se caracteriza por la inflamación sistémica y la alteración de la regulación de los niveles de glucosa en sangre. Curiosamente, el deterioro del control de la glucemia se produce a pesar de la secreción de la insulina de manera temprana en el curso de esta enfermedad. La disfunción de varios

órganos (incluyendo los islotes pancreáticos, hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, intestino, hipotálamo y el sistema inmune) ha sido implicada en la patogénesis de la DM2⁷¹⁻⁷³. Sin embargo, se sabe que no todas las personas con predisposición a la diabetes o con factores de riesgo en el estilo de vida manifiestan la enfermedad^{71,74}. Por lo tanto, se ha sugerido la existencia de mecanismos de defensa particulares que permitan mantener la influencia perjudicial de dichos factores de riesgo en el límite impidiendo el desarrollo de la DM2. Puesto que durante la hormesis la exposición a un factor de estrés leve confiere resistencia en etapas posteriores, se ha sugerido que este concepto proporciona una explicación para la resistencia al estrés metabólico⁷⁰. Como se mencionó anteriormente, la obesidad es un factor de riesgo para desarrollar DM2⁷⁵⁻⁷⁷, apareciendo en sujetos que desarrollan disfunción y muerte de las células β -pancreáticas en respuesta a la tensión metabólica e inflamatoria. Sin embargo, cerca de la mitad de las personas obesas no desarrollan diabetes, debido a la eficiente adaptación a largo plazo a la resistencia a la insulina mediante el aumento de la masa de las células β y la secreción de insulina^{78,79}. En estos individuos resistentes, las células β pueden desarrollar una respuesta al estrés adaptativo para evitar su pérdida, al menos de forma transitoria. El receptor activado por los proliferadores de peroxisoma (PPAR) es un factor de transcripción que controla la homeostasis de lípidos y glucosa⁸⁰. Estudios realizados en ratones deficientes de PPAR- α en un modelo de obesidad (ob/ob) desarrollan disfunción de las células β caracterizada por la reducción en el área de los islotes de Langerhans y en la respuesta a la glucosa⁸¹. Por otro lado, se ha encontrado que los islotes humanos tratados con agonistas de PPAR- α se encuentran protegidos contra el daño inducido por ácidos grasos en la secreción de insulina inducida por glucosa y apoptosis; esto indica que PPAR- α podría ser un candidato adaptativo en las células β bajo condiciones patológicas, tales como la disfunción inducida por lípidos⁸⁰, sugiriendo que la célula β posee un mecanismo hormético en respuesta a estrés inflamatorio y metabólico, lo cual podría ser una nueva ruta de estudio en la prevención de este padecimiento.

Hormesis y enfermedades neurodegenerativas

La etiología de las enfermedades neurodegenerativas, entre las que destacan la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis

lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Huntington (EH), es muy compleja y generalmente su aparición ha sido determinada por diferentes procesos multifactoriales, tanto genéticos como relacionados con eventos ambientales⁸²⁻⁸⁴. Un factor común de estas enfermedades es el hecho de que presentan una disfunción en el metabolismo energético mitocondrial, lo que da como resultado un incremento en las ERO y con ello el daño a lípidos, proteínas y ADN⁸⁵. La elevada susceptibilidad del cerebro al daño oxidante se debe a que este órgano requiere una alta demanda energética y el 90% de ella la obtiene de la cadena respiratoria mitocondrial⁸⁶. Además, se ha reportado que el cerebro tiene una relativa deficiencia en enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la catalasa, así como altos niveles de metales como el cobre y el hierro, los cuales son catalizadores de las reacciones de Fenton y Haber Weiss para producir el radical hidroxilo cuando reaccionan con el H_2O_2 y el radical superóxido, respectivamente⁸⁷. Las mitocondrias del cerebro son particularmente más sensibles al estrés oxidante y presentan un recambio lento en comparación con otros órganos, lo que genera una gran cantidad de mitocondrias disfuncionales que incrementan el estrés oxidante en el cerebro^{85,88}. Así mismo, en los últimos años se ha reportado que la acumulación de proteínas anormales en las enfermedades neurodegenerativas se asocia a una disminución en la actividad del proteosoma y fallas en el proceso de autofagia y proteínas HSP, por lo que un incremento en proteínas mal plegadas y que tienden a agregarse genera ERO/ERN^{89,90}.

Existe una gran cantidad de estrategias farmacológicas para contrarrestar el daño oxidante presente en las enfermedades neurodegenerativas empleando tratamientos con vitaminas antioxidantes como las vitaminas C y E⁹¹; sin embargo, la dosis que debe ser administrada todavía es un tema controversial⁹². Por ello, en los últimos años un tema que ha tomado gran importancia es el de la hormesis, donde el tratamiento con un compuesto a dosis bajas induce una respuesta biológica favorable, mientras que una dosis elevada produce una respuesta tóxica. Los compuestos más estudiados en la respuesta hormética son los fitoquímicos, además de una gran cantidad de moléculas capaces de inducir una respuesta celular adaptativa o precondicionante para contrarrestar el estrés oxidante, entre los que destacan licopenos, curcumina, resveratrol tert-butil hidroquinona (TBHQ), dialil trisulfuro, sulfurofano, etc.⁹⁰⁻⁹², ya que estos se encuentran

en bajas concentraciones en diferentes productos de consumo humano, y por ello son candidatos muy interesantes^{96,97}. Diversos trabajos han demostrado que estos compuestos inducen la respuesta celular antioxidante mediante la activación de la vía Keap1/Nrf2/ARE, en particular aumentando la expresión de proteínas como la glutatión sulfhidril transferasa (GST), lactaldehído reductasa (NADPH), quinona-oxidorreductasa (NQO1), hemoxigenasa 1 (OH-1) y la γ -glutamyl cisteína sintetasa (γ -GCS)⁹⁸. El uso de estos fitoquímicos en diferentes modelos resulta ser bastante alentador para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, la TBHQ ha sido utilizada para contrarrestar los daños inducidos en modelos de excitotoxicidad, isquemia, reperfusión, y en un cocultivo de neuronas y astrocitos tratados con TBHQ de la zona nigroestriatal son protegidos del daño neurotóxico inducido con la 6-hidroxidopamina⁹⁹⁻¹⁰¹. Otro ejemplo del uso de fitoquímicos en la respuesta hormética es el uso de la curcumina, la cual se ha reportado por inducir la expresión de la GST, NQO1 y OH-1 para contrarrestar el daño inducido por altas concentraciones de glucosa; además, se ha reportado que el tratamiento con curcumina disminuye la formación de la placa amiloide en ratones envejecidos de la cepa Tg2576, un modelo de la enfermedad de Alzheimer¹⁰². Por otra parte, se ha demostrado que el ácido ferúlico protege al sistema de membranas sinaptosomales del daño inducido con los radicales hidroxilo y peroxilo mediante el incremento en la expresión de la γ -GCS, NQO1 y OH-1; además, se ha observado que el tratamiento con el ácido ferúlico disminuye la activación de la microglia en ratones expuestos al $A\beta$ ¹⁰³.

Hay evidencias de que la inducción de las respuestas horméticas en los tratamientos contra las enfermedades neurodegenerativas involucran cambios en el estado redox celular; esta modificación, a su vez, comprende vías de señalización celular que regulan procesos de proliferación, supervivencia y reparación. Las vías de señalización más importantes a ser estudiadas son aquellas que contienen elementos susceptibles de ser activados por la modificación del estado redox celular. Las más importantes a ser estudiadas son PI3K/Akt/NF- κ B/Bcl-2 en el proceso de supervivencia celular^{24,104} (Fig. 2); HSF1/HSP en la regulación de proteínas mal plegadas; KEAP1/Nrf2/ARE (NQO1, GST, OH-1, γ -GCS) en la respuesta antioxidante; JNK/p38/PKC y/o PI3K en la activación de Nrf2. Finalmente, es claro que las enfermedades neurodegenerativas están estrechamente relacionadas con el proceso de proteotoxicidad, por lo que el

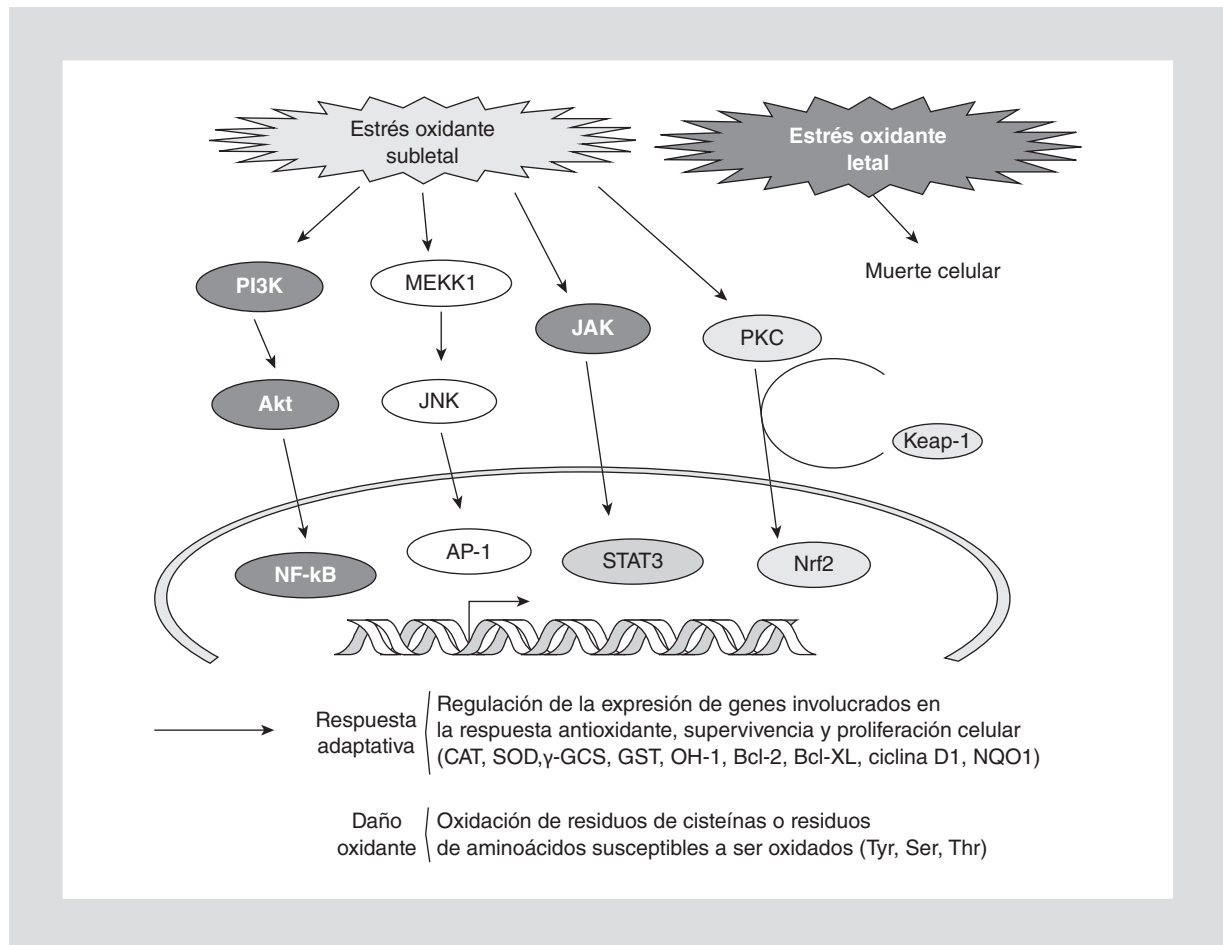


Figura 2. Activación de la respuesta hormética de supervivencia. En la figura se observa como el estrés oxidante subletal activa algunas cinasas señalizadoras, que a su vez activan a factores de transcripción de proteínas de supervivencia celular, en comparación con el estrés oxidante severo que induce daño y muerte celular.

tema más importante a ser investigado es la participación que tiene la proteostasis en la respuesta hormética antioxidante, y los mecanismos más interesantes son aquellos en los que se investiguen las proteínas que participan en la degradación de proteínas mal plegadas (UPR), en la respuesta de proteínas de choque térmico (HSR), la actividad del proteosoma y la autofagia¹².

Controversias éticas sobre la hormesis y consideraciones finales

Uno de los debates más interesantes sobre la hormesis no se refiere al aspecto científico, farmacológico o sus vías de señalización, sino a las implicaciones sociales que esta idea pudiera traer consigo.

Si bien bajas dosis de ciertos estresantes horméticos pudieran generar una respuesta positiva en el organismo que le permita adaptarse y responder mejor,

aún no se puede concluir que los tratamientos horméticos pueden llegar a ser benéficos a corto o largo plazo. Por ello, se ha hablado de crear una política regulatoria sobre los efectos a las exposiciones a «bajas dosis». La razón de lo anterior se sustenta en el hecho de que el concepto hormético sugiere que bajas dosis de un tóxico pueden llegar a ser benéficas, pero el definir que es «benéfico», considerando las consecuencias a corto y largo plazo, puede ser complejo. El concluir que existe un efecto «benéfico» a partir de un solo punto final de estudio o variable biológica en un determinado tiempo puede ser un error⁴. Así mismo, puede prestarse a malas interpretaciones, ya que todas las dosis, incluso las bajas, podrían tener efectos adversos en ciertos tipos de personas con mayor susceptibilidad. Es decir, cuando se habla de poblaciones, la mayor parte de ellas responden de la manera típica y esperada, pero siempre existe una subpoblación que tiene mayor sensibilidad

y, por lo tanto, se encuentra en riesgo de ser dañada, por lo que surge la pregunta de si es posible mantenerse lo suficientemente por debajo de la zona de actividad biológica como para evitar los efectos dañinos y al mismo tiempo permitir o fomentar la exposición a dosis que pudieran ser benéficas. Si se contesta afirmativamente a la pregunta anterior, sería posible el continuar estudiando los efectos horméticos en poblaciones humanas^{4,105}.

Finalmente, podemos concluir que es importante seguir realizando estudios de laboratorio y bajo condiciones controladas para lograr que se modulen los nutrientes intracelulares, el estado metabólico y el estado redox, así como la generación de ERO y la respuestas antioxidantes y de reparación, que logren la homeostasis de los organismos, y así poder reducir la susceptibilidad a enfermedades y lograr una vida y un envejecimiento más saludable.

Agradecimientos

Este trabajo es apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) CB-2012-178349, por la «Red Temática de Investigación en Salud y Desarrollo Social» del CONACYT y el INGER DI-P1001/2012. René J. Hernández-Bautista y Adriana Alarcón-Aguilar son apoyados por el CONACYT para estudios de doctorado.

Bibliografía

- Calabrese EJ, Bachmann KA, Bailer AJ, et al. Biological stress response terminology. *Toxicol Appl Pharm*. 2007;222:122-8.
- Calabrese EJ. Converging concepts: adaptive response, preconditioning, and the Yerkes-Dodson Law are manifestations of hormesis. *Ageing Res Rev*. 2008;7:8-20.
- Mattson MP. Hormesis defined. *Ageing Res Rev*. 2008;7:1-7.
- Hoffmann GR. A perspective on the scientific, philosophical, and policy dimensions of hormesis. *Dose-Response*. 2009;7:1-51.
- Rattan SI, Fernandes RA, Demirovic D, Dymek B, Lima CF. Heat stress and hormetin-induced hormesis in human cells: effects on aging, wound healing, angiogenesis, and differentiation. *Dose-Response*. 2009;7:90-103.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Toxicology rethinks its central belief. *Nature*. 2003;421:691-2.
- Rattan SI. Increased molecular damage and heterogeneity as the basis of aging. *Biol Chem*. 2008;389:267-72.
- Mathers J, Fraser JA, McMahon M, Saunders RD, Hayes JD, McLellan LI. Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress. *Biochem Soc Symp*. 2004;71:157-76.
- Sen-Yung H, Chih-Yun H, Jung-Ru H, et al. Identifying apoptosis-evasion proteins/pathways in human hepatoma cells via induction of cellular hormesis by UV irradiation. *J Proteome Res*. 2009;8:3977-86.
- Calabrese V, Cornelius C, Cuzzocrea S, Iavicoli I, Rizzarelli E, Calabrese EJ. Hormesis, cellular stress response and vitagenes as critical determinants in aging and longevity. *Mol Aspects Med*. 2011;32:279-304.
- Zhang Q, Pi J, Woods CG, Jarabek AM, Clewell HJ, Andersen ME. Hormesis and adaptive cellular control systems. *Dose Response*. 2008;6:196-208.
- Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova AT, et al. Cellular stress responses, hormetic phytochemicals and vitagenes in aging and longevity. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1822:753-83.
- Kouda K, Iki M. Beneficial effects of mild stress (hormetic effects): dietary restriction and health. *J Physiol Anthropol*. 2010;29:127-32.
- Sies H. Oxidative stress from basic research to clinical application. *Am J Med*. 1991;91(Suppl):31-8.
- Poderoso JJ, Boveris A, Cadenas E. Mitochondrial oxidative stress: a self-propagating process with implications for signaling cascades. *Biofactors*. 2000;11:43-5.
- Boveris A, Repetto MG, Boveris AD, Valdez LB. Determinación del estrés oxidativo en seres humanos en situaciones clínicas. En: Königsberg M, ed. *Radicales libres y estrés oxidativo. Aplicaciones médicas. El manual moderno*. 1.ª ed. México: 2008. p. 319-28.
- Halliwell B, Gutteridge MC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*. 1984;219:1-14.
- Königsberg M, ed. *Radicales libres y estrés oxidativo. Aplicaciones médicas. El manual moderno*. México: 2008. p. 636.
- Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*. 2003;2:335-44.
- Kowaltowski AJ, Souza-Pinto NC, Castilho RF, Vercesi AE. Mitochondria and reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*. 2009;47:333-43.
- Burdon RH. Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. *Free Radic Biol Med*. 1995;18:775-94.
- Wiese AG, Pacifici RE, Davies KJ. Transient adaptation of oxidative stress in mammalian cells. *Arch Biochem Biophys*. 1995;318:231-40.
- Pickering AM, Linder RA, Zhang H, Forman HJ, Davies KJ. Nrf2-dependent induction of proteasome and Pa28 alpha-beta regulator are required for adaptation to oxidative stress. *J Biol Chem*. 2012;287:10021-31.
- Luna-López A, Triana-Martínez F, López-Díazguerrero NE, et al. Bcl-2 sustains hormetic response by inducing Nrf-2 nuclear translocation in L929 mouse fibroblasts. *Free Radic Biol Med*. 2010;49:1192-204.
- Grune T, Catalgol B, Licht A, et al. HSP70 mediates dissociation and reassociation of the 26S proteasome during adaptation to oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2011;51:1355-64.
- Pickering AM, Vojtovich L, Tower J, Davies KJ. Oxidative stress adaptation with acute, chronic, and repeated stress. *Free Radic Biol Med*. 2013;55:109-18.
- Banerjee R. Redox outside the box: linking extracellular redox remodeling with intracellular redox metabolism. *J Biol Chem*. 2012;287:4397-402.
- Kirkwood TB. Comparative life spans of species: why do species have the life spans they do? *Am J Clin Nutr*. 1992;55(Suppl):1191-25.
- Bohr V, Anson R, Mazur S, Dianov G. Oxidative DNA damage processing & changes with aging. *Toxicol Lett*. 1998;102:47-52.
- Martin M, Austad SN, Johanson TE. Generic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses. *Nature Genetics*. 1996;113:25-34.
- Jornayvaz FR, Shulman GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem*. 2010;47:69-84.
- Quiroz-Báez R, Flores-Domínguez D, Arias C. Synaptic aging is associated with mitochondrial dysfunction, reduced antioxidant contents and increased vulnerability to amyloid-β toxicity. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10:324-31.
- Goodpaster BH. Mitochondrial deficiency is associated with insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62:1032-5.
- Harman D. About origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954-2009. *BioGerontology*. 2009;10:783.
- Harman D. Ageing: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956;11:298-300.
- Hwang AB, Jeong DE, Lee SJ. Mitochondria and organismal longevity. *Curr Genomics*. 2012;13:519-32.
- Madamanchi NR, Runge MS. Redox signaling in cardiovascular health and disease. *Free Radic Biol Med*. 2013. In press. doi: pii: S0891-5849(13)00141-X.
- Wall SB, Oh JY, Diers AR, Landar A. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling. *Front Physiol*. 2012;3:369.
- Niki E. Do antioxidants impair signaling by reactive oxygen species and lipid oxidation products? *FEBS Lett*. 2012;586:3767-70.
- Blagoskonny MV. Hormesis does not make sense except in the light of TOR-driven aging. *Aging*. 2011;3:1052-62.
- Kristensen TN, Sorensen JG, Loeschcke V. Mild heat stress at a young age in *Drosophila melanogaster* leads to increased Hsp70 synthesis after stress exposure later in life. *J Gen*. 2003;82:89-94.
- Rattan SI, Ali RE. Hormetic prevention of molecular damage during cellular aging of human skin fibroblasts and keratinocytes. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1:424-30.
- Ristow M, Zarse K. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: the concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Exp Gerontol*. 2010;45:410-8.
- Rattan SI, Deva T. Testing the hormetic nature of homeopathic interventions through stress response pathways. *Hum Exp Toxicol*. 2010;29:551-4.
- Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging. *Cell*. 2005;120:513-22.
- Campisi J. Aging cellular senescence and cancer. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:685-705.
- Dimri GP, Basile G, Acosta M, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in ageing skin *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:9362-7.

48. Muller M. Cellular senescence: molecular mechanisms, *in vivo* significance, and redox considerations. *Antiox Redox Signal*. 2009;11:60-98.
49. Sikora E, Arendt T, Bennett M, Narita M. Impact of cellular senescence signature on ageing research. *Age Res Rev*. 2011;10:146-52.
50. Davalos AR, Coppe JP, Campisi J, Desprez PY. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Can Met Rev*. 2010;29:273-83.
51. Fumagalli M, D'Adda di Fagnana F. SASPense and DDRama in cancer and ageing. *Nature Cell Biol*. 2009;11:921-3.
52. Udelman R, Blake MJ, Stagg CA, Holbrook NJ. Endocrine control of stress-induced heat shock protein 70 expression *in vivo*. *Surgery*. 1994;115:611-6.
53. Fonager J, Beedholm R, Clark BF, Rattan SI. Mild stress induced stimulation of heat-shock protein synthesis and improved functional ability of human fibroblasts undergoing aging *in vitro*. *Exp Gerontol*. 2002;37:1223-8.
54. Rattan S. Aging intervention, prevention, and therapy through hormesis. *J Gerontol Biol Sci*. 2004;59:705-9.
55. Berge U, Kristensen P, Rattan SI. Hormetic modulation of differentiation of normal human epidermal keratinocytes undergoing replicative senescence *in vitro*. *Exp Gerontology*. 2008;43:658-62.
56. Pérez FP, Ximing Z, Morisaki J, Jurivich D. Electromagnetic field therapy delays cellular senescence and death by enhancement of the heat shock response. *Exp Gerontol*. 2008;43:307-16.
57. Calabrese EJ, Calabrese V. Reduction of arthritic symptoms by low dose radiation therapy (LD-RT) is associated with an anti-inflammatory phenotype. *Int J Radiat Biol*. 2013;89:278-86.
58. Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature*. 2010;464:504-12.
59. Haigis M, Yankner BA. The aging stress response. *Mol Cell*. 2010;40:333-44.
60. McCay CM, Crowl MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of the life span and upon the ultimate body size. *J Nutr*. 1935;10:63-79.
61. Barrows CH, Kokkonen GC. Dietary restriction and life extension, biological mechanisms. In: Moment GB, ed. *Nutritional approaches to aging research*. Boca Raton, FL: CRC Press Inc; 1982. p. 219-43.
62. Weindruch R, Walford RL. The retardation of aging and disease by dietary restriction. Springfield, IL: Charles C Thomas Publisher; 1988.
63. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr*. 2003;73:361-9.
64. Rivera-Zavala JB, Báez-Ruiz A, Díaz-Muñoz M. Changes in the 24h rhythmicity of liver PPARs and peroxisomal markers when feeding is restricted to two daytime hours. *PPAR Res*. 2011;26:1584.
65. Merksamer PI, Liu Y, He W, Hirschey MD, Chen D, Verdin E. The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link. *Aging*. 2013;5:144-50.
66. Maxmen A. Calorie restriction falters in the long run. *Nature*. 2012;488:569.
67. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*. 2012;489:318-21.
68. Calabrese V, Cornelius C, Leso V, et al. Oxidative stress, glutathione status, sirtuin and cellular stress response in type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822:729-36.
69. Loh K, Deng H, Fukushima A, et al. Reactive oxygen species enhance insulin sensitivity. *Cell Metab*. 2009;10:260-72.
70. Kolb H, Eizirik DL. Resistance to type 2 diabetes mellitus: a matter of hormesis? *Nature Rev Endoc*. 2011;8:183-92.
71. Olmos PR, Niklitschek S, Olmos RI, et al. A new physiopathological classification of diabetic neuropathy. *Revista Medica de Chile*. 2012;140:1593-605.
72. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*. 2010;107:1058-70.
73. Krings A, Rahman S, Huang S, Lu Y, Czernik PJ, Lecka-Czernik B. Bone marrow fat has brown adipose tissue characteristics, which are attenuated with aging and diabetes. *Bone*. 2012;50:546-52.
74. Kolb H. Resistance to diabetes-promoting lifestyle factors – What is the mechanism? *Diab Res Clin Pract*. 2012;97:172-4.
75. Andreazzi AE, Scamporrin DX, Mesquita FP, et al. Swimming exercise at weaning improves glycemic control and inhibits the onset of monosodium L-glutamate-obesity in mice. *J Endocrinol*. 2009;201:351-9.
76. Nickelson KJ, Stromsdorfer KL, Pickering RT, et al. A comparison of inflammatory and oxidative stress markers in adipose tissue from weight-matched obese male and female mice. *Exp Diab Res*. 2012;1-3.
77. Zelezná B, Maixnerová J, Matysková R, Haugvicová R, Blokesová D, Maletinská L. Anorexigenic effect of cholecystokinin is lost but that of CART (Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript) peptide is preserved in monosodium glutamate obese mice. *Physiol Res*. 2009;58:717-23.
78. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20:1744-66.
79. Svacina S, Owen K. Obesity, type 2 diabetes and their quantitative relation. *Vnitřní Lékarství*. 2002;48:500-6.
80. Li N, Stojanovski S, Maechler P. Mitochondrial hormesis in pancreatic β cells: does uncoupling protein 2 play a role? *Oxi Med Cell Long*. 2012;1-9.
81. Lalloyer F, Vandewalle B, Percevault F, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor improves pancreatic adaptation to insulin resistance in obese mice and reduces lipotoxicity in human islets. *Diabetes*. 2006;55:1605-13.
82. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*. 1993;262:689-95.
83. Dawson R, Beal M, Bondy SC, DiMonte DA, Isom GE. Excitotoxins, aging, and environmental neurotoxins: implications for understanding human neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1995;134:1-17.
84. Santamaría A. Daño oxidativo y enfermedades neurodegenerativas. En: Königsberg M, ed. *Radicales libres y estrés oxidativo*. Aplicaciones médicas. El manual moderno. 1.ª ed. México: 2008. p. 359-75.
85. Lam PY, Ko KM. Schisandrin B as a hormetic agent for preventing age-related neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Long*. 2012;250825:1-9.
86. Beal MF, Hyman BT, Koroshetz W. Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative diseases? *Trends Neurosci*. 1993;16:125-31.
87. Simonian NA, Coyle JT. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1996;36:83-106.
88. Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell Biochem*. 2008;49:241-68.
89. Gidalevitz T, Kikis EA, Morimoto RI. A cellular perspective on conformational disease: the role of genetic background and proteostasis networks. *Curr Opin Struc Biol*. 2010;20:23-32.
90. Dillin A, Cohen E. Ageing and protein aggregation-mediated disorders: from invertebrates to mammals. *Phil Trans R Soc B*. 2011;366:94-8.
91. Mathers J, Fraser JA, McMahon M, Saunders RD, Hayes JD, McLellan LI. Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress. *Biochem Soc Symp*. 2004;71:157-76.
92. DiSilvestro RA, Joseph E, Zhao S, Bomser J. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutr J*. 2012;11:79.
93. Thimmulappa RK, Mai KH, Srisuma S, Kensler TW, Yamamoto M, Biswal S. Identification of Nrf2-regulated genes induced by the chemopreventive agent sulforaphane by oligonucleotide microarray. *Cancer Res*. 2002;62:5196-203.
94. Gharavi N, Haggarty S, El-Kadi AO. Chemoprotective and carcinogenic effects of tert-butylhydroquinone and its metabolites. *Curr Drug Metab*. 2007;8:1-7.
95. Villaflores OB, Chen YJ, Chen CP, Yeh JM, Wu TY. Curcuminoids and resveratrol as anti-Alzheimer agents. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51:515-25.
96. Radak Z, Zhao Z, Goto S, Koltai E. Age-associated neurodegeneration and oxidative damage to lipids, proteins and DNA. *Mol Aspects Med*. 2011;32:305-15.
97. Calabrese V, Cornelius C, Stella AM, Calabrese EJ. Cellular stress responses, mitostress and carnitine insufficiencies as critical determinants in aging and neurodegenerative disorders: role of hormesis and vitamins. *Neurochem Res*. 2010;35:1880-915.
98. Erlank H, Elmann A, Kohen R, Kanner J. Polyphenols activate Nrf2 in astrocytes via H_2O_2 , semiquinones, and quinones. *Free Radic Biol Med*. 2011;51:2319-27.
99. Kraft AD, Johnson DA, Johnson JA. Nuclear factor E2-related factor 2-dependent antioxidant response element activation by tert-butylhydroquinone and sulforaphane occurring preferentially in astrocytic conditions neurons against oxidative insult. *J Neuroscience*. 2004;24:1101-12.
100. Jakel RJ, Townsend JA, Kraft AD, Johnson JA. Nrf2-mediated protection against 6-hydroxydopamine. *Brain Res*. 2007;1144:192-201.
101. Imhoff BR, Hansen JM. Tert-butylhydroquinone induces mitochondrial oxidative stress causing Nrf2 activation. *Cell Biol Toxicol*. 2010;26:541-51.
102. Pérez-Cruz C, Nolte MW, Van Gaalen MM, et al. Reduced spine density in specific regions of CA1 pyramidal neurons in two transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2011;31:3926-34.
103. Mohammad Abdul H, Butterfield DA. Protection against amyloid beta-peptide (1-42)-induced loss of phospholipid asymmetry in synaptosomal membranes by tricyclodecan-9-xanthogenate (D609) and ferulic acid ethyl ester: implications for Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1741:140-8.
104. Luna-López A, González-Puertos VY, Romero-Ontiveros J, et al. A non-canonical NF- κ B pathway through the p50 subunit regulates Bcl-2 overexpression during an oxidative conditioning hormesis response. *Free Radic Biol Med*. 2013. In press. doi: pii: S0891-5849(13)00191-3.
105. Calabrese EJ, Stanek EJ, Nascarella MA, Hoffman GR. Hormesis predicts low-dose responses better than threshold models. *Int J Toxicol*. 2008;27:369-78.