

Neurotoxinas

DE CIANOBACTERIAS

en los alimentos

Cristina **Pérez Flores** y
Enrique **Soto**

La diversidad de animales y plantas ha resultado en el desarrollo de una gran cantidad de venenos, los cuales contienen una significativa variedad de toxinas activas que incluye desde pequeñas moléculas como las aminas hasta grandes proteínas de cadenas complejas. La naturaleza química de estos agentes tóxicos es muy variada e incluye guanidinas heterocíclicas (tetrodotoxina, saxitoxina), compuestos liposolubles (veratridina, grayanotoxina, batracotoxina, aconitina, piretroides, brevetoxinas) y toxinas polipeptídicas (conotoxinas, toxinas de escorpión, agatoxinas, cobratoxinas, toxinas de anémona). Por otra parte existe una amplia gama de hongos y plantas, ricos en sustancias alucinógenas y tóxicas, que se emplean con propósitos místicos y medicinales y que pueden provocar síntomas neurotóxicos.^{1,2} Por sus condiciones climáticas, crecen especialmente en las áreas tropicales, donde han sido utilizados por culturas indígenas con propósitos medicinales y de culto.^{3,4}

Desde el punto de vista biológico, puede decirse que las toxinas son herramientas que los organismos usan para incrementar sus probabilidades de supervivencia y proliferación, atacando los procesos fisiológicos esenciales de sus presas al unirse a las moléculas claves que regulan dichos procesos. Esto sólo se logra mediante una interacción específica y de alta afinidad.⁵ Debido al hecho de que son moléculas seleccionadas de

forma evolutiva para afectar procesos muy específicos en el organismo, se consideran como una herramienta de estudio muy importante para definir los mecanismos moleculares que participan en diversos procesos celulares entre los que destacan los responsables de algunas enfermedades neurodegenerativas.⁶

Entre las patologías neurológicas producidas por interacciones toxina-receptor se incluye un complejo demencia-parkinsonismo-ELA (esclerosis lateral amiotrófica) –que denominaremos aquí como DPE– que hace unos años se presentaba con muy alta frecuencia entre los indios chamorro de la isla de Guam, quienes la conocían como *Lytico-Bodig* y que fue magistralmente descrito por Oliver Sacks en su libro *La isla de los ciegos al color*.⁷

En su descripción de las islas del Pacífico y especialmente de la isla de Guam, el autor nos ofrece un encuentro con el mundo vegetal, en particular con el de las cícadas y su relación íntima con la cultura de los chamorro. Los habitantes de la isla de Guam extraían a partir de las semillas de las cícadas una harina, cuyo consumo se encontró relacionado directamente con la alta incidencia de *Lytico-Bodig*. Algunos pacientes con la enfermedad mostraban los signos típicos de la inmovilidad postencefálica y una parálisis semejante a la de la esclerosis lateral amiotrófica; otros, una forma progresiva de enfermedad de Parkinson. Lo único que tenían en común los pacientes fue su aislamiento en los confines geográficos, culturales y genéticos de una isla. En años recientes la enfermedad ha ido desapareciendo paulatinamente debido al cambio en los hábitos de alimentación en estas comunidades entre las cuales se prohibió el consumo de harina derivada de las cícadas. ¿Será este raro padecimiento la piedra Rosetta de las enfermedades neurodegenerativas?, se preguntaba Sacks.⁸

Las semillas de las cícadas contienen al menos dos clases de sustancias neurotóxicas: azoxiglucósidos y aminoácidos. Originalmente se pensó que los azoxiglucósidos (de ellos, la cicasina es la que se encuentra en proporciones mayores) eran responsables del desarrollo del DPE. La cicasina en el organismo, una vez metabolizada por la β -glucosidasa, se transforma en una

sustancia alquilante con propiedades hepatotóxicas, mutagénicas y carcinogénicas. El glucósido cicasina, presente incluso en la harina lavada de las cícadas, se comporta como una toxina lenta, dañina para el ADN de las neuronas vulnerables, con propensión a desarrollar un proceso degenerativo. Esto podría conducir al depósito de proteína tau presente en los neurofilamentos y ovillos de sujetos que fallecieron de DPE.^{3,9}

A pesar de la neurotoxicidad de la cicasina, trabajos recientes indican que el aminoácido β -metilamino-L-alanina (BMAA) es el responsable del padecimiento, ya que se une en el cerebro a receptores a glutamato produciendo un síndrome neurotóxico que lleva al daño neuronal.¹⁰ En monos alimentados con cícadas se produce una enfermedad aguda y reversible, con daño en la médula espinal (parálisis flácida), en el núcleo estriado y en la corteza cerebral (que provoca parkinsonismo y cambios en la conducta). Inyecciones intraperitoneales de BMAA en ratas jóvenes provocan disfunción cerebelar y degeneración de las células de Purkinje, de Golgi, estrelladas y en canasta del cerebelo.¹¹ Sin embargo, las cícadas no parecen producir por sí mismas suficientes cantidades de BMAA como para explicar su toxicidad con el consumo a largo plazo.

Los organismos venenosos usan su maquinaria metabólica, genética o la ayuda de otros organismos (simbiosis) para producir estos compuestos. Existen dos vías para la síntesis de toxinas; uno es la expresión genética que da lugar a una proteína o péptido; el otro es a través de un complejo mecanismo metabólico el cual comprende un gran número de reacciones químicas catalizadas por enzimas específicas que dan como resultado metabolitos secundarios con propiedades tóxicas. Otro mecanismo consiste en acumular y almacenar compuestos producidos por otros organismos como bacterias, plantas u otros animales. Esto se logra por medio de: a) la alimentación, es decir, ingiriendo organismos que contienen metabolitos tóxicos, y compartimentalizándolos para que no resulten tóxicos al organismo hospedero, o b) por medio de relaciones simbióticas que permiten al hospedero obtener las toxinas de su huésped.¹²

En este sentido, los estudios realizados por Cox en 2005, son especialmente relevantes ya que demuestran que el aminoácido BMAA es producido por ciano-

bacterias del género *Nostoc* las cuales son simbioses presentes en las raíces y semillas de las cícadas. Coincidentemente, en Canadá se han reportado pacientes con enfermedad de Alzheimer y altos niveles de BMAA producidos por la contaminación del agua con cianobacterias.¹³ El hecho de que las cianobacterias presentes en las cícadas y en el agua contaminada produzcan síndromes neurotóxicos y con ello diversos trastornos neurodegenerativos, atrajo la atención de varios grupos de investigación para determinar qué tipo de toxinas producen las diferentes cepas de cianobacterias.

CIANOBACTERIAS Y PRODUCCIÓN DE TOXINAS

Las cianobacterias (microorganismos conocidos como algas verdeazules) producen potentes toxinas que se agrupan en neurotoxinas y hepatotoxinas. Entre las neurotoxinas se ha aislado compuestos como la anatoxina-a y la anatoxina-a(s). Ambas neurotoxinas sobreexcitan a las células musculares aunque por diferentes mecanismos. La anatoxina-a es un alcaloide que mimetiza la acción de la acetilcolina y se combina con los receptores de las células musculares induciendo la contracción, hasta que éstas quedan exhaustas y dejan de operar. Se ha especulado acerca de su posible uso en la enfermedad de Alzheimer, ya que en muchos pacientes el deterioro mental se debe, en parte, a la destrucción de las neuronas que producen acetilcolina. La anatoxina-a(s) es el único organofosforado natural conocido. Actúa bloqueando a la acetilcolinesterasa, lo que impide la degradación de la acetilcolina, dando como resultado la sobreestimulación muscular.^{6,14} Otra neurotoxina producida por cianobacterias es la saxitoxina que causa un síndrome conocido como PSP (*Paralytic Shellfish Poisoning*) el cual se caracteriza por una serie de alteraciones neuromusculares (entumecimiento, náuseas, movimientos desordenados y dificultades respiratorias). Ello se debe a que la saxitoxina bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, impidiendo la transmisión del impulso nervioso. Además de ser producidas por cianobacterias y algas rojas, la saxitoxina también es producida por algas marinas (dinoflagelados). Éstas son consumidas por moluscos bivalvos así como por peces planctófagos y crustáceos. Estas especies acumulan las toxinas que se concentran en



© Enrique Soto, de la serie *Rodando*, 2005/2007.

la cadena alimenticia pudiendo llegar a afectar a peces carnívoros, aves marinas y al hombre. Además de los efectos periféricos que la saxitoxina pueda producir, es evidente que al atravesar la barrera hematoencefálica, provoca también efectos a nivel del SNC pudiendo alterar los niveles de neurotransmisores.

Las hepatotoxinas ocasionan el tipo más común de intoxicación relacionado con las cianobacterias. Son heptapéptidos cíclicos (microcistinas) o pentapéptidos (nodularinas). Las microcistinas y las nodularinas son inhibidores altamente específicos de las proteínas fosfatasas tipo 1 y 2, lo que provoca un aumento en la fosforilación de proteínas que activa la cascada de las caspasas, las cuales son responsables de la apoptosis o muerte celular de las células hepáticas. Además, producen la reorganización del citoesqueleto ya que afectan la organización de los microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos, lo cual promueve finalmente la formación de tumores.¹⁵ Otra toxina es la cilindrospermopsina que bloquea la síntesis proteica en las células hepáticas provocando grave daño al hígado. Toxinas como la aplisiatoxina y la lingbiatoxina son conocidas como dermatotoxinas debido a que producen irritaciones en la piel, aunque también se asocian con cuadros de gastroenteritis.¹⁶ A pesar del gran número de toxinas producido por las cianobacterias, el aminoácido BMAA es producido por todas las cepas de cianobacterias sin importar que sean simbioses o



© Enrique Soto, de la serie *Rodando*, 2005/2007.

que se encuentren libres en el agua. Esto sugiere que es la producción del BMAA por las cianobacterias el punto donde confluyen el síndrome DPE que presentan los habitantes de la isla de Guam y los casos de Alzheimer en personas que ingirieron agua contaminada con cianobacterias en distintos países del mundo. En este sentido, cobra importancia médica el seguir realizando estudios con respecto a la relación entre esta neurotoxina y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, debido a que un gran número de personas se expone diariamente a dosis pequeñas, pero acumulativas, de BMAA, hecho que, tal como Oliver Sacks ya intuía, podría estar en la base del desarrollo de diversos padecimientos neurodegenerativos.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹Del Brutto OH, Carod Artal FJ, Román GC, Senanayake N. Tropical Neurology. *Continuum*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2002).
- ²Spencer PS, Ludolph AC, Kisby GE. Neurologic diseases associated with use of plant components with toxic potential. *Environ. Res.* 62 (1993) 106-13.
- ³Carod Artal FJ. Síndromes neurológicos asociados con el consumo de hongos y plantas alucinógenos. *Elementos* 60 (2005) 49-58.
- ⁴Glockner J, Soto E. La realidad alterada. Drogas, enteógenos y cultura, Ed. Debate-Random House-Mondadori, México (2006).

- ⁵Olivera BM, Rivier J, Clark C, Ramilo CA, Corpuz GP, Abogadie FC, Mena EE, Woodward SR, Hillyard DR, Cruz LJ. Diversity of Conus neuropeptides. *Science* 249 (1990) 257-263.
- ⁶Garateix A. El mar fuente de nuevos fármacos. *Elementos* 58 (2005) 39-47.
- ⁷Sacks O. La isla de los ciegos al color. Anagrama, Barcelona (1999).
- ⁸Soto E. El yo y la enfermedad. *Elementos* 35 (1999) 3-11.
- ⁹Spencer PS, Kisby GE, Ludolph AC. Slow toxins, biologic markers, and long latency neurodegenerative disease in the western Pacific region. *Neurology* 41 (Suppl 2) (1991) S41-68.
- ¹⁰Weiss JH, Choi DW. Beta N-methylamino-L-alanine neurotoxicity: requirement for bicarbonate as a cofactor. *Science* 241 (1988) 973-5.
- ¹¹Seawright AA, Brown AW, Nolan CC, Cavanagh JB. Selective degeneration of cerebellar cortical neurons caused by cycad neurotoxin, L-Beta-methylaminoalanine (L-BMAA), in rats. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 16 (1990) 153-169.
- ¹²Mebis D. Toxicity in animals. Trends in evolution? *Toxicol* 39 (2001) 87-96.
- ¹³Cox PA, Banack SA, Murch SJ, Rasmussen U, Tien G, Bidigare RR, Metcalf JS, Morrison LF, Codd GA, Bergman B. Diverse taxa of cyanobacteria produce β -N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proc Nat Acad Sci.* 102 (2005) 5074-5078.
- ¹⁴Matsunaga S, Moore RE, Mieczsura WP, Carmichael WW. Anatoxin-a(s), a potent anticholinesterase from *Anabaena flos-aquae*. *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8021-8023.
- ¹⁵Moreno I, Repetto G, Cameán A. Interés toxicológico de las microcistinas. *Rev. Toxicol.* 20 (2003) 159-165.
- ¹⁶Roset J, Aguayo S, Muñoz MJ. Detección de cianobacterias y sus toxinas. *Rev. Toxicol.* 18 (2001) 65-71.

Cristina Pérez es estudiante del Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM. cpf_80@yahoo.com.mx. Enrique Soto, Instituto de Fisiología, BUAP. esoto@siu.buap.mx