Toxinas y su dualidad funcional. Hablemos del **lipopolisacárido**

Jesica Jocelyn Cortés Cortina, Wilber Montejo López, Daniel Hernández Baltazar y Abril Alondra Barrientos Bonilla

En el complejo paisaje de la biología, las toxinas se presentan como intrigantes agentes, tejedores de historias de supervivencia y de descubrimientos científicos que esclarecen los misterios de estas sustancias, particularmente en el contexto de la aplicación práctica de las estrategias médicas y biotecnológicas.

¿Qué son las toxinas?

A menudo los términos tóxico y toxina suelen confundirse, ya que ambos se refieren a sustancias dañinas. Sin embargo, los tóxicos son productos fabricados por el ser humano, por ejemplo, los productos de desecho industrial y los pesticidas [1]. Por otra parte, una toxina es una sustancia producida por organismos vivos, capaz de dañar a todas las células del cuerpo, y alterar la homeostasis de los sistemas, principalmente el inmunológico y el sistema nervioso.

Una toxina exhibe una estructura molecular única y un mecanismo de acción específico. Su función primaria radica en proporcionar una ventaja adaptativa al organismo que la sintetiza y que la utiliza como mecanismo de defensa frente a depredadores, competidores y otras amenazas ambientales. Las toxinas son moléculas que pueden afectar la permeabilidad de la membrana celular, la maquinaria de división celular, el metabolismo, la integridad del ácido nucleico y la síntesis de proteínas, lo cual deriva en atrofia, pérdida de la función y muerte celular.

Todos los organismos vivos son capaces de producir toxinas, por ejemplo, las toxinas de las bacterias patógenas son las responsables de provocar las infecciones en el huésped. Uno de los métodos que utilizan las bacterias para dañar a la célula huésped es perforar la membrana celular y dañar el ADN. Esta característica de las toxinas bacterianas ha sido

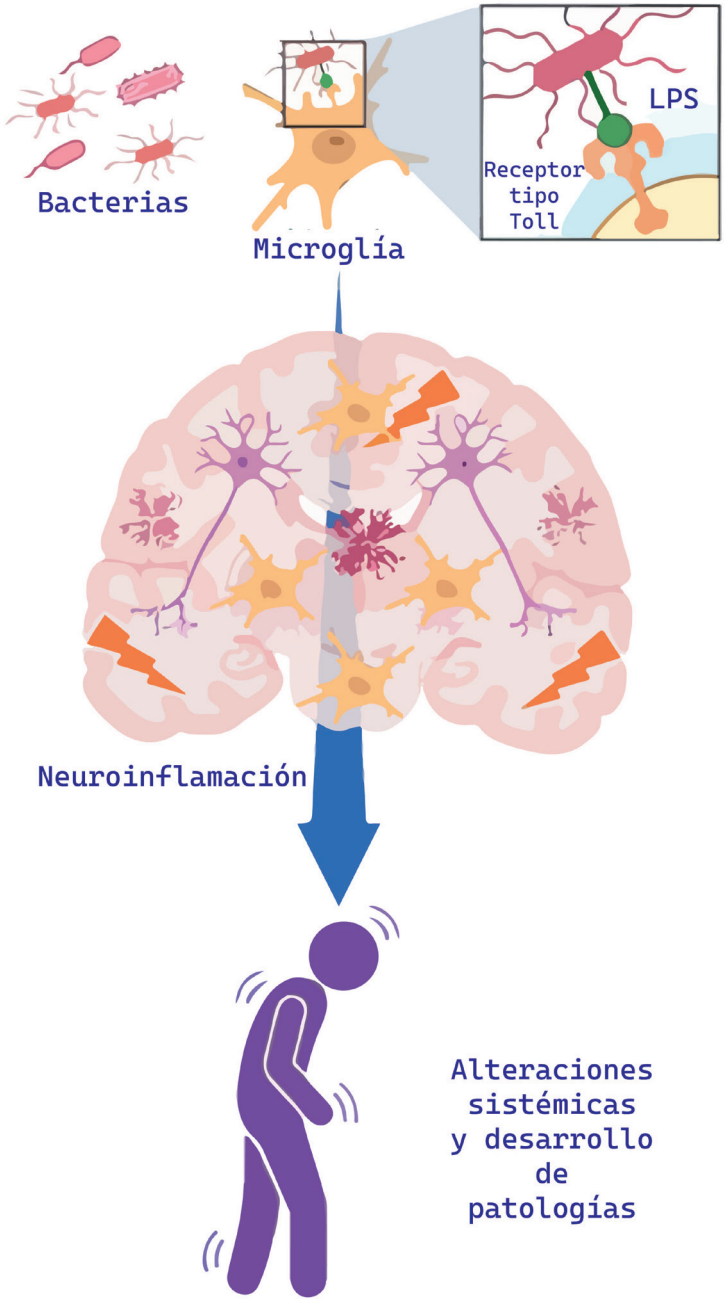


Figura 1. El LPS se une a receptores tipo Toll en la membrana de la microglía, lo cual activa la respuesta inmunológica que, al ser exacerbada, provoca cambios en la función neuronal.

aprovechada por la industria biotecnológica, como una estrategia para el desarrollo de fármacos anticancerígenos, para la generación de vacunas y en la creación de nuevos antimicrobianos.

Además la diversidad funcional de las toxinas biológicas ha servido como herramienta experimental para estudiar mecanismos fisiológicos y farmacológicos de interés clínico, como es el caso del lipopolisacárido (LPS), un componente de la pared celular de las bacterias Gram-negativas, que es capaz de activar al sistema inmunológico.

En las bacterias, la función principal del LPS es proporcionar integridad estructural y una barrera de permeabilidad para evitar el ingreso de moléculas indeseadas

Impacto del LPS en la salud humana

En las bacterias, la función principal del LPS es proporcionar integridad estructural y una barrera de permeabilidad para evitar el ingreso de moléculas indeseadas. Al estar presentes en las bacterias Gram-negativas, algunas de las cuales forman parte de la microflora intestinal, en niveles fisiológicamente adecuados, previenen efectos nocivos ocasionados por otros patógenos; sin embargo, se vuelven dañinos en casos de infección descontrolada (disbiosis).

Si bien, el LPS no es esencial en todas las bacterias Gram-negativas, desempeña roles importantes como protección contra factores ambientales y modulación de la respuesta inmune, las mismas bacterias pueden generar mecanismos alternativos para cumplir estas funciones utilizando otros componentes de la pared celular.

Las propiedades únicas del LPS se deben a que está compuesto de tres elementos clave: el lípido A, el polisacárido central y el antígeno O. De los tres componentes, el lípido A situado en la región más interna del LPS, confiere la capacidad de dañar a las células (patogenicidad) y es, a su vez, el componente responsable de inducir el primer nivel de respuesta inmune a las infecciones (respuesta inmune innata) [2].

El LPS es reconocido por proteínas de membrana denominadas receptores tipo Toll presentes en la mayoría de las células inmunológicas; cuando se genera esta unión, se desencadena una cascada de señalización intracelular que conduce a la activación de genes implicados en la respuesta inmune, lo cual puede resultar en la producción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina-1 (IL-1).

En condiciones saludables el sistema inmune evita la reproducción bacteriana. Por el contrario, un sistema inmune debilitado promueve la multiplicación bacteriana, favoreciendo una fuerte respuesta inflamatoria. La progresión desenfrenada de la infección puede tener consecuencias graves, como fiebre, pérdida de conciencia, así como fallas en el funcionamiento de órganos (shock séptico) que pueden, en casos extremos, producir la muerte del paciente. Por lo tanto, el LPS puede servir como biomarcador de la interacción huésped-patógeno [3].

En el sistema nervioso central, el LPS acumulado en la sangre (endotoxemia) posterior a una infección masiva puede generar inflamación cerebral (neuroinflamación) gracias a su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, la cual constituye la defensa natural del cerebro contra sustancias nocivas [4,5]. La acción inmediata del LPS es activar a la microglía (células inmunológicas cerebrales); en condiciones fisiológicas normales, estas células se encargan principalmente de eliminar productos metabólicos y materiales tóxicos. Sin embargo, una actividad excesiva de la microglía conduce a la muerte neuronal y a un aumento de las citocinas proinflamatorias (Figura 1) [6].

En la actualidad, a nivel experimental, la administración de LPS mediante inyección intracraneal o al interior del peritoneo en roedores es utilizado para evaluar el impacto de la endotoxemia en todos los órganos [7]. En este contexto, se ha descubierto que la acumulación de LPS, resultado de una infección no controlada, puede provocar deterioro en estructuras cerebrales asociadas al aprendizaje y el control motor. De esta manera los efectos fisiológi-

cos del LPS bacteriano, como la inflamación en órganos y la neuroinflamación cerebral, podrían potenciar el desarrollo de enfermedades crónicas como la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer, diabetes y, entre otras, fallas hepáticas irreversibles.

Por lo tanto, la investigación enfocada en toxinas no solo contribuye al entendimiento de los mecanismos biológicos fundamentales, sino que también tiene aplicaciones prácticas, como en el desarrollo de medicamentos y agentes terapéuticos.

Conclusión

A pesar de su naturaleza potencialmente perjudicial, el estudio de las toxinas como el LPS, ofrece valiosas perspectivas para la comprensión de la fisiología de los organismos, de la génesis de enfermedades, así como, detonante de la innovación terapéutica.

GLOSARIO

ADN (ácido desoxirribonucleico). Biomolécula que contiene la información genética de los organismos.

Disbiosis. Desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal.

Endotoxemia. Presencia de toxinas en la sangre.

Homeostasis. Equilibrio fisiológico a pesar de las variaciones del entorno.

PARA CONOCER MÁS

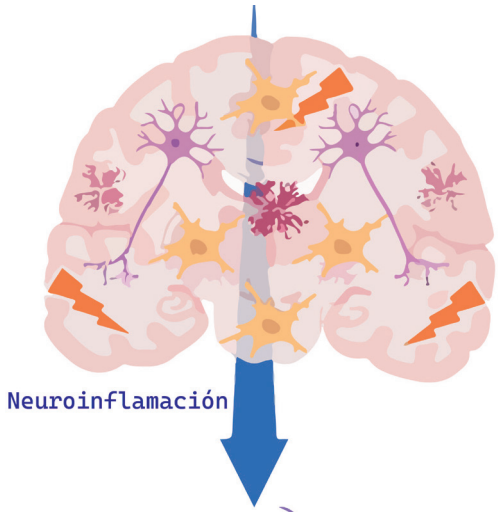
[1] Clark, G. C., Casewell, N. R., Elliott, C. T., Harvey, A. L., Jamieson, A. G., Strong, P. N., & Turner, A. D. (2019). Friends or Foes? Emerging Impacts of Biological Toxins. *Trends Biochem Sci, 44*(4), 365-379. doi:10.1016/j.tibs.2018.12.004

[2] Durai, P., Batool, M., & Choi, S. (2015). Structure and Effects of Cyanobacterial Lipopolysaccharides. *Mar Drugs, 13*(7), 4217-4230. doi:10.3390/md13074217

[3]Foster, D. M., & Kellum, J. A. (2023). Endotoxic Septic Shock: Diagnosis and Treatment. *International journal of molecular sciences*, *24*(22), 16185. doi.org/10.3390/ijms242216185

[4] Díaz Sánchez, L. & Cortés Cortina, J. J. (2024). La inflamación: Pros y contras. *Diario de Xalapa (Sección Ciencia y Luz)*. Dirección de Comunicación de la Ciencia. Universidad Veracruzana. https://shorturl.at/aduU7

[5] Pensado Guevara, P. B., Flores Martínez, Y. M., & Hernández Baltazar, D. (2024). Estudiando el proceso neuroinflamatorio. *Revista Elementos.* BUAP. 134, 23-28.



La investigación enfocada en toxinas tiene aplicaciones prácticas, como en el desarrollo de medicamentos y agentes terapéuticos.

[6] Hernandez Baltazar, D., Nadella, R., Barrientos Bonilla, A., Flores Martinez, Y. M., Olguin, A., Heman Bozadas, P., & Cibrian Llanderal, I. (2020). Does lipopolysaccharide-based neuroinflammation induce microglia polarization? *Folia Neuropathol, 58*(2), 113-122. doi:10.5114/fn.2020.96755

[7] Bozadas, P., Nadella, R., Sanchez-Garcia, A., Rembao Bojorquez, D., Rovirosa Hernandez, M. J., & Hernandez Baltazar, D. (2019). Lipopolysaccharide-based endotoxemia produce toxicity in peripheral organs and microglia migration in a dose-dependent manner in rat substantia nigra. *Folia Neuropathol, 57*(3), 258-266. doi:10.5114/fn.2019.88454

DE LOS AUTORES

Q.F.B. Jesica Jocelyn Cortés Cortina
jycortes1@gmail.com
Dr. Wilber Montejo López [2].
wmontejo61@gmail.com
Dr. Daniel Hernández Baltazar [1, 3].
danielhernandez@uv.mx
Dra. Abril Alondra Barrientos Bonilla [1].
abilondra@hotmail.com

[1] Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana (UV).

[2] Escuela de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chiapas.

[3] Investigadores por México CONAHCyT