

PROPIEDADES MEDICINALES EN LOS VENENOS DE ANIMALES

Por: Irene Vergara-Bahena

UDLAP

RESUMEN

El veneno es un sistema de defensa para muchos animales y, en algunos casos, imprescindible para la supervivencia porque sirve para capturar y digerir a la presa. Los componentes que conforman un veneno son diversos; gracias a su caracterización bioquímica se ha determinado que contienen enzimas, neurotoxinas, proteínas que alteran la cascada de coagulación y componentes no proteicos. Algunos de ellos actúan en blancos moleculares presentes en células humanas; es así como distintas moléculas, provenientes de venenos, han servido como base en el desarrollo de fármacos que –actualmente– se utilizan para el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas y trastornos de la coagulación. Los venenos son una vasta mina de moléculas con potencial terapéutico, sin embargo, es un área poco explorada dado que son escasos los componentes que se han estudiado con un enfoque farmacológico.

Vergara Bahena I. (2018). Propiedades medicinales en los venenos de animales. *Entorno UDLAP*, 4. Recibido: 7 de octubre de 2017. Aceptado: 16 de octubre de 2017.

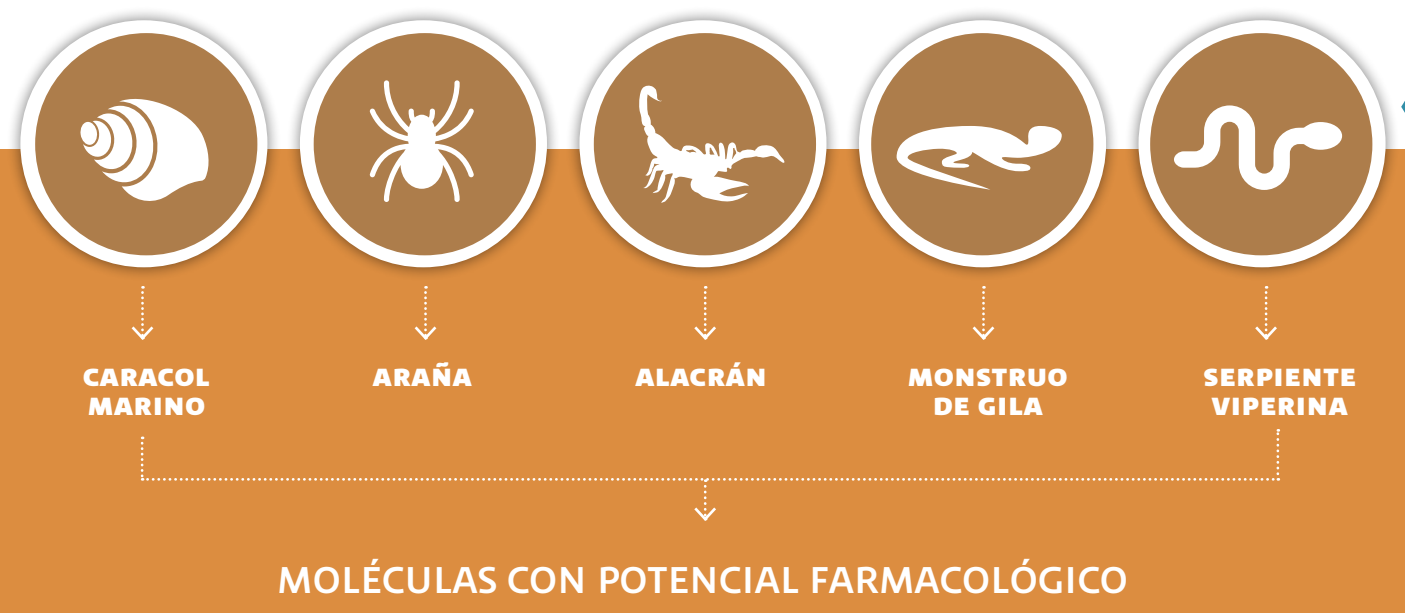


Figura 1. Ejemplos de venenos en los cuales se han descubierto moléculas con potencial terapéutico. Algunos fármacos que surgieron a partir de ellos ya se comercializan o están en fase clínica, como el Ziconotide del caracol marino *Conus magus*, el Exenatide del monstruo de Gila *Heloderma suspectum*, el Captopril de la serpiente *Bothrops jararaca* y la Clorotoxina del alacrán *Leiurus quinquestriatus*.



PALABRAS CLAVE
Venenos · Toxinas · Blanco terapéutico · Fármacos

LOS VENENOS SON MEZCLAS COMPLEJAS DE MOLÉCULAS CON PROPIEDADES Y NATURALEZA QUÍMICA DIVERSA, ENTRE ELLAS HAY PÉPTIDOS, PROTEÍNAS CON ACTIVIDAD ENZIMÁTICA, SALES, NUCLEÓTIDOS, ETCÉTERA.

ABSTRACT
The venom is a defense system for many animals and, in some cases, is essential for survival since it serves to capture and digest the prey. Components present in a venom are diverse; its biochemical characterization have revealed that contain enzymes, neurotoxins, proteins that disturb coagulation cascade and non-protein components. Some venom components act on molecular targets in human cells. Thus, some drugs currently used to treat chronic, degenerative diseases and coagulation disorders have been developed taking a venom molecule as a basis. Animal venoms are a wide mine of molecules with therapeutic potential. However, the field is poorly explored and few components

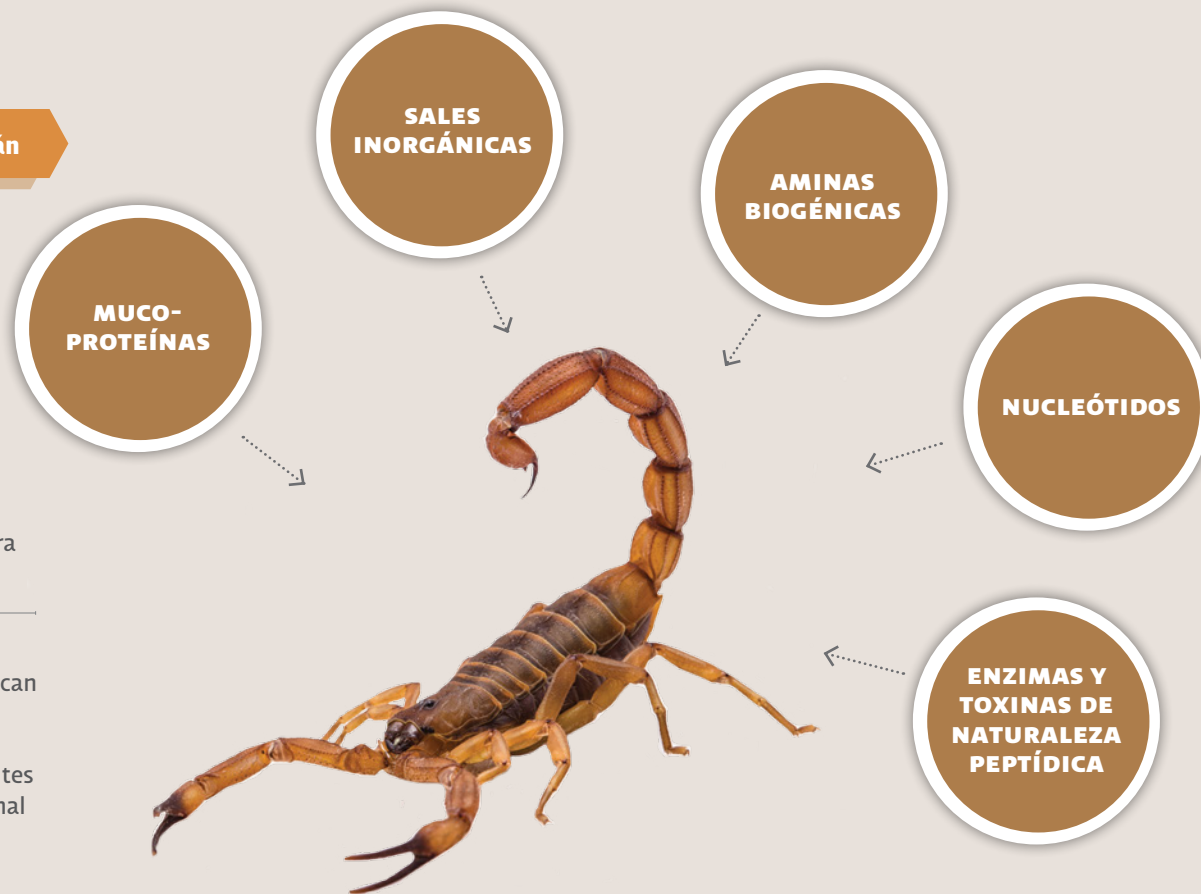
have been investigated from a pharmacological approach.

KEYWORDS
Venom · Toxins · Therapeutic target · Drugs

INTRODUCCIÓN
A lo largo de la evolución, muchos animales han desarrollado un arsenal de moléculas bioactivas llamadas veneno. Éste les sirve como defensa, para capturar a sus presas y, en algunos casos, hasta para digerirlas. Los venenos son mezclas complejas de moléculas con propiedades y naturaleza química diversa, entre ellas hay péptidos, proteínas con actividad enzimática, sales, nucleótidos, etcétera.
Antiguamente las diversas culturas en Asia, África y América utilizaron los venenos de animales, y partes de ellos, en la medicina tradicional para tratar distintos padecimientos, como

www.udlap.mx

Veneno de alacrán



» Es un sistema de defensa contra predadores.

» Las toxinas de alacrán se clasifican con base en su longitud, en el número de puentes disulfuro y el canal iónico sobre el cual actúan.

la artritis, el dolor y el cáncer, entre otros. En la era moderna, el estudio y caracterización de los venenos ha permitido identificar aquellas moléculas tóxicas para el ser humano y desarrollar antídotos –altamente efectivos– para neutralizar sus efectos. En este proceso se han encontrado también una gama de moléculas que pueden aprovecharse para nuestro beneficio en el tratamiento y diagnóstico de algunas enfermedades. El veneno de los animales ponzoñosos es una mina de moléculas bioactivas, en gran parte desconocidas, que varía entre las especies (figura 1).

• VENENO DE ALACRÁN

Es un sistema de defensa contra predadores. En su contenido se han encontrado sales inorgánicas, aminas biogénicas, mucoproteínas, nucleótidos, enzimas y toxinas de naturaleza peptídica con afinidad por canales de sodio (Na^+), potasio (K^+), calcio (Ca^{++}) y cloro (Cl^-). Las toxinas de alacrán se clasifican con base en su longitud, en el número de puentes disulfuro y el canal iónico sobre el cual actúan.

Cuando estas toxinas se unen a su sitio de acción en un canal iónico determinado gene-

ran cambios, tales como: el retraso en la apertura del canal, la apertura a potenciales más negativos de lo habitual o la inactivación (Ortiz *et al.*, 2015).

Distintos grupos de investigación en el mundo se han interesado por estudiar los componentes del veneno de alacrán con un enfoque farmacológico. En este sentido, se han publicado estudios en los que se reportan moléculas con actividad antibacterial, antifúngica, citolítica y anticancerígena, entre otras. Actualmente no existe algún fármaco, derivado de estas investigaciones, que haya sido aprobado para su uso en humanos. El avance más relevante –en cuanto al descubrimiento de fármacos en el veneno de alacrán– es la clorotoxina, un péptido de 36 aminoácidos que se describe más adelante.

• VENENO DE SERPIENTES

Estos venenos presentan mayor grado de complejidad y diversidad en su composición, frente a los de alacrán; sus componentes pueden dividirse en dos: aquellos que sirven para capturar a la presa y los que sirven para digerirla. Dentro de los que se utilizan para la captura de presas

tenemos –principalmente– a las neurotoxinas pre y postsinápticas. Las presinápticas intervienen en el proceso de liberación del neurotransmisor acetilcolina, mientras que las postsinápticas interrumpen la unión de la acetilcolina con su receptor; ambas toxinas alteran el mecanismo de la contracción muscular provocando que la presa quede paralizada.

En cuanto a las moléculas que sirven para la digestión de la presa están aquellas que actúan a distintos niveles en la cascada de coagulación, enzimas como las fosfolipasas A2, miotoxinas, desintegrinas y tipo-trombina, entre otras (Harvey, 2014).

• VENENO DE CARACOL MARINO

Existen cerca de 700 especies de caracoles marinos, los cuales, en la evolución, desarrollaron un veneno altamente tóxico para sus presas y también para el humano. Estos animales poseen una estructura llamada probóscide, con una especie de arpón en la punta, que les sirve para inyectar el veneno y cazar a su presa. El veneno contiene –principalmente– péptidos pequeños que actúan en el sistema nervioso central, mejor conocidos como conotoxinas. Las conotoxinas se caracterizan por contener

varios puentes disulfuro que les confieren alta estabilidad, presentan también alta afinidad y selectividad a canales iónicos. Por ello, se han utilizado como herramientas bioquímicas para caracterizar subtipos específicos, como el canal de Ca^{++} tipo N (Lewis y García, 2003).

La variedad de componentes que encontramos en los venenos de alacranes, serpientes y caracoles marinos los posiciona como una atractiva fuente para la extracción de moléculas con posible potencial farmacológico. Hay otros venenos, que no se detallan aquí, pero que también han sido objeto de estudio para la búsqueda de fármacos como son: el veneno de arañas y tarántulas, de escolopendra y toxinas de diferentes animales marinos (King, 2011; Harvey, 2014).

Típicamente la metodología para investigar moléculas con potencial farmacológico comienza con la separación de péptidos, proteínas y otros componentes del veneno «crudo» (veneno completo sin tratar) mediante distintos métodos cromatográficos. Después, se realiza la reducción y alquilación de péptidos, y mediante espectrometría de masas se identifican las secuencias. Estas secuencias se comparan con lo reportado en las bases de datos a fin de

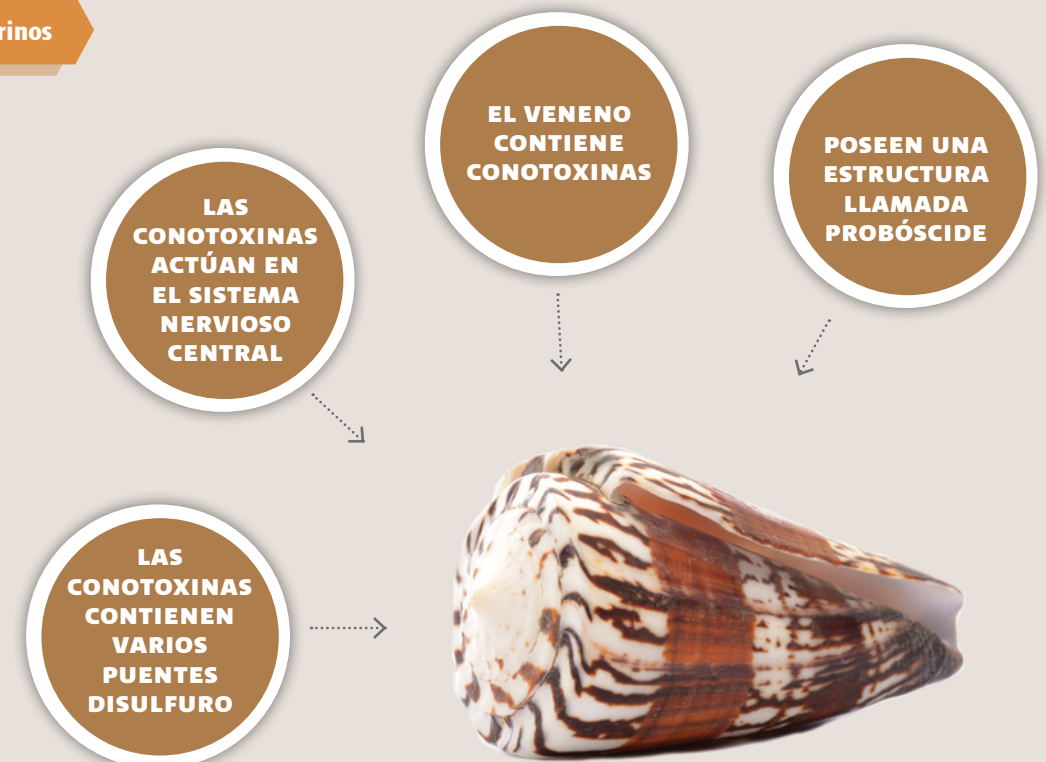
Veneno de caracoles marinos

» Existen cerca de

700

especies de caracoles marinos, los cuales, en la evolución, desarrollaron un veneno altamente tóxico para sus presas y también para el humano.

» Se han utilizado como herramientas bioquímicas para caracterizar subtipos específicos, como el canal de Ca^{++} tipo N (Lewis y García, 2003).



LAS CONOTOXINAS CONTIENEN VARIOS PUENTES DISULFURO

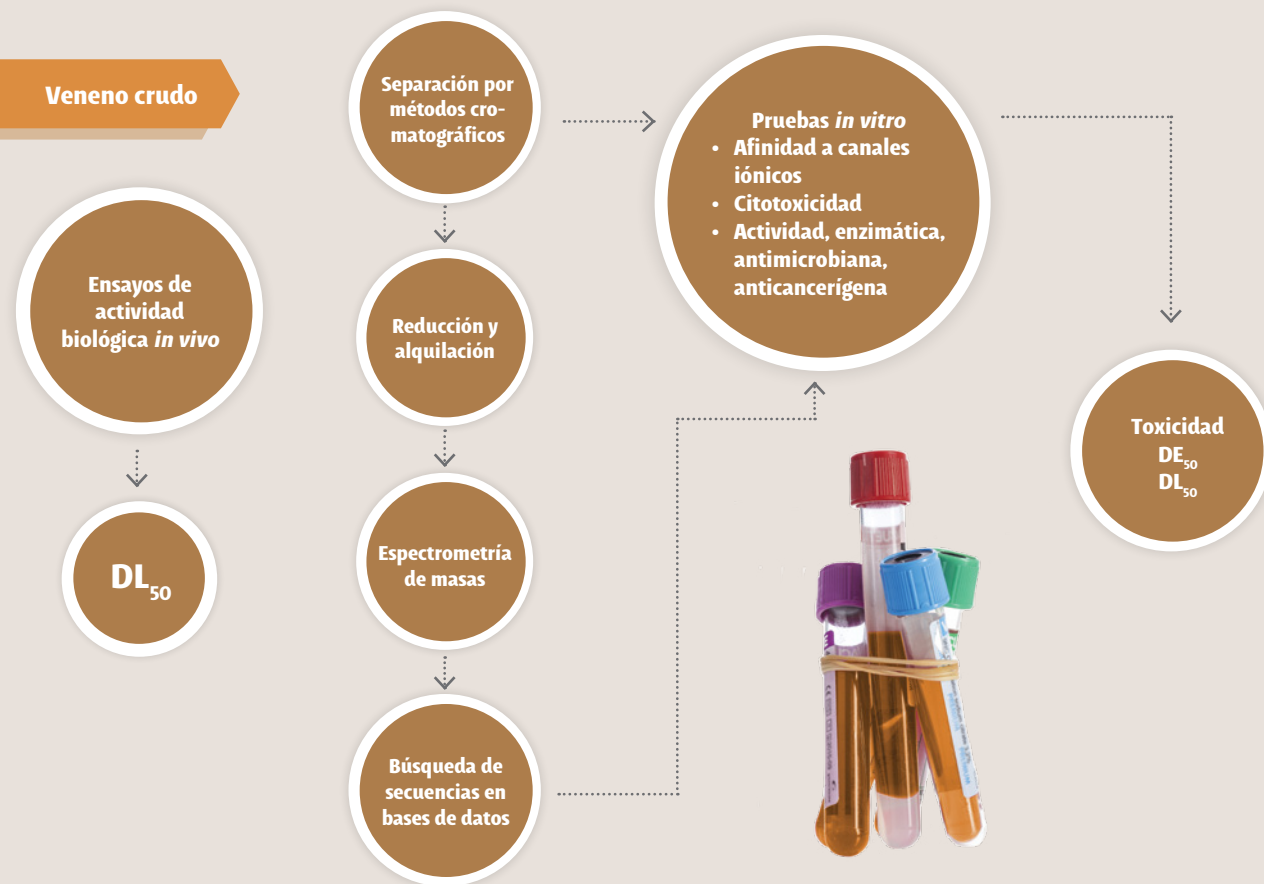


Figura 2. Metodología general para la búsqueda de péptidos o proteínas con actividad farmacológica a partir de un veneno completo. DE_{50} = Dosis efectiva en el 50% de los individuos expuestos; DL_{50} = Dosis letal en el 50% de los individuos expuestos. Ensayos de actividad biológica *in vivo* debe estar la mismo nivel que separación y pruebas *in vitro*.

hallar la identidad del péptido o proteína y la similitud con moléculas ya reportadas. La información obtenida sirve para dirigir los ensayos de actividades como la enzimática, antibiótica, anticancerígena, etcétera. De forma paralela se pueden realizar experimentos *in vitro* o *in vivo* para determinar los efectos biológicos del veneno crudo y así complementar la información sobre los posibles blancos de acción (figura 2).

• DESCUBRIMIENTO DE MOLÉCULAS CON PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS A PARTIR DE VENENOS

El primer estudio sistemático de un agente farmacológico a partir de venenos surgió en Brasil, en la década de los cincuenta, donde un grupo de farmacólogos y fisiólogos que estudiaban el veneno de la serpiente *Bothrops jararaca* encontraron péptidos potenciadores de la bradiquinina. Estudios posteriores mostraron que estos péptidos actuaban inhibiendo la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y, por tanto, disminuían la presión arterial. Estos hallazgos culminaron con el desarrollo de uno de los fármacos más utilizados actualmente para disminuir la presión arterial, el captopril (Pennington *et al.*, 2017).

El desarrollo del captopril marcó la pauta para que varios grupos de investigación en el mundo se interesaran por la búsqueda de fármacos en otros venenos de serpiente, e incluso, en venenos de otros animales como lagartos, anfibios, alacranes, arañas, animales marinos, etcétera.

Posteriormente se descubrió un péptido antitrombótico en el veneno de la serpiente cascabel *Sistrurus miliarius barbouri*. El análogo de este péptido se produjo después mediante síntesis química y se le dio el nombre de eptifibatida, el cual actúa como antagonista competitivo del fibrinógeno. Actualmente se utiliza para disminuir el riesgo de isquemia cardiaca aguda y el infarto al miocardio, gracias a su acción como inhibidor de la agregación plaquetaria.

Otro caso de éxito ocurrió en la década de los ochenta con el descubrimiento de Exedin-4, una hormona similar al glucagón tipo I presente en la saliva del monstruo de Gila *Heloderma suspectum*. Esta hormona fue aislada por el Dr. John Eng, quien en sus investigaciones demostró que ésta podría aplicarse para el control de la glucosa en sangre, específicamente, en la diabetes mellitus tipo 2. Posteriormente, la empresa farmacéutica Amylin Pharmaceuticals, se

encargó de producir el péptido sintético llamado exenatide que fue aprobado en 2005 para el tratamiento de diabetes tipo 2 bajo el nombre de Byetta (Pennington *et al.*, 2017).

El ziconotide es otro destacado ejemplo de un fármaco desarrollado a partir de un veneno. Se trata de una omega-conotoxina que fue aislada del veneno de caracol marino *Conus magus* por Michael McIntosh, quien trabajaba en el laboratorio del reconocido toxicólogo Baldo-mero Oliviera. Esta conotoxina actúa modulando canales de Ca^{++} del tipo N en el sistema nervioso central, por lo que se utiliza para tratar el dolor crónico y agudo, su potencia es mil veces mayor al efecto observado con la morfina. En 2004 fue aprobado por la FDA para su comercialización bajo el nombre de PRIALT (Pennington *et al.*, 2017).

El caso más reciente es el de la clorotoxina, un péptido de 36 aminoácidos aislado del veneno del alacrán *Leiurus quinquestriatus*, éste se comenzó a utilizar como herramienta farmacológica para caracterizar canales iónicos de Cl^- . De forma paralela, estudios sobre glioma (el tipo de cáncer de sistema nervioso central más letal) mostraron la presencia de canales de Cl^- y K^+ , que son utilizados por las células cancerosas para invadir tejido sano. En 1998, un grupo de investigadores publicaron la alta selectividad de la clorotoxina marcada radioactivamente con yodo 131 (^{131}I -Clorotoxina) en células de glioma (Soroceanu *et al.*, 1998). En conjunto, los resultados de estas investigaciones condujeron a la generación de una toxina recombinante radiomarcada que se encuentra en estudios de fase clínica II con el nombre $^{131}ITM-601$; donde se está probando su utilidad para delimitar y facilitar la extirpación de tumores, así como su actividad antineoplásica y antiangiogénica.

Los ejemplos aquí mencionados muestran un panorama sumamente prometedor en cuanto a la investigación de venenos de animales con aplicación en el área farmacéutica y de la salud, sin dejar de lado los retos a resolver.

• RETOS Y PERSPECTIVAS

Sin duda la diversidad de componentes que se encuentran en el veneno de animales ponzoñosos estimula la búsqueda de nuevas moléculas con potencial farmacológico. Sin embargo, existen desafíos a vencer para ir más allá de la caracterización de moléculas de venenos, lo cual permita llegar hasta su aplicación clínica.

Uno de estos retos radica en la falta de estudios multidisciplinarios que incluyan a toxicólogos, biólogos, farmacólogos, clínicos, farmacéuticos y biotecnólogos, entre otros.

Asimismo, se requiere utilizar, de manera conjunta, herramientas y tecnologías que permitan un avance sustancial, como por ejemplo, la bioinformática, proteómica, genómica y biotecnología, por mencionar algunas. Finalmente, otro reto importante consiste en fomentar la interacción entre las universidades y la industria farmacéutica para impulsar la investigación y desarrollo de moléculas con potencial farmacológico.

◆ CONCLUSIÓN

Los venenos de animales son una fuente invaluable de moléculas bioactivas que pueden actuar sobre distintos blancos, esta diversidad ha incentivado la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos, útiles en el tratamiento de enfermedades como: infecciones bacterianas, padecimientos crónico degenerativos, cáncer y dolor asociado a padecimientos crónicos, entre otras.

◆ REFERENCIAS

- Harvey, A. L. (2014). Toxins and drug discovery. *Toxicon*, 92, 193-200.
- King, G. F. (2011). Venoms as a platform for human drugs: translating toxins into therapeutics. *Expert opinion on biological therapy*, 11(11), 1469-1484.
- Lewis, R. J., & Garcia, M. L. (2003). Therapeutic potential of venom peptides. *Nature reviews. Drug discovery*, 2(10), 790.
- Ortiz, E., Gurrola, G. B., Schwartz, E. F., & Possani, L. D. (2015). Scorpion venom components as potential candidates for drug development. *Toxicon*, 93, 125-135.
- Pennington, M. W., Czerwinski, A., & Norton, R. S. (2017). Peptide therapeutics from venom: current status and potential. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.
- Soroceanu, L., Gillespie, Y., Khazaeli, M. B., & Sontheimer, H. (1998). Use of chlorotoxin for targeting of primary brain tumors. *Cancer Research*, 58(21), 4871-4879.



◆ Irene Vergara Bahena

Doctora en Ciencias Bioquímicas y licenciada en Farmacia; actualmente, profesora de tiempo completo e investigadora en la Escuela de Ciencias, UDLAP. Con interés en ciencia aplicada, específicamente en el desarrollo de biofármacos de origen biotecnológico y búsqueda de moléculas bioactivas en venenos de animales. irene.vergara@udlap.mx