



Hot Science

Animales venenosos: una propuesta terapéutica

Adrián Marcelo Franco-Vásquez*¹

Roberto Arreguín-Espinosa*²

Fernando Lazcano-Pérez

Departamento de Química de Biomacromoléculas,
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

*Autores para la correspondencia:

¹adrian.franco.vasquez@gmail.com

²arrespin@unam.mx

Resumen

Los venenos son un coctel complejo de compuestos bioquímicos como péptidos, proteínas, carbohidratos y sales, producidos/secretados por células/glándulas especializadas de diversos organismos. Al momento de ser inyectados alteran el funcionamiento fisiológico y biológico de sus objetivos facilitando su depredación. Estas mezclas venenosas han evolucionado como mecanismo de defensa y ataque, sin embargo, cuando la víctima es un humano, es importante conocer los daños que pueden llegar a causar evaluando las manifestaciones fisiopatológicas presentadas. Estas investigaciones han permitido identificar compuestos biotecnológicos que en la actualidad se convierten en prominentes agentes medicinales para diagnosticar, tratar y curar diferentes padecimientos.

Palabras clave: veneno, toxina, Biotecnología.

Se estima que aproximadamente el 15% de los animales del mundo son venenosos y han utilizado su veneno con el propósito de cazar y disuadir depredadores a lo largo de su evolución [1]. Estos organismos son importantes en los ecosistemas ya que tienen la capacidad de generar un equilibrio en sus diferentes hábitats, regulando la sobrepoblación de algunas especies. A su vez,

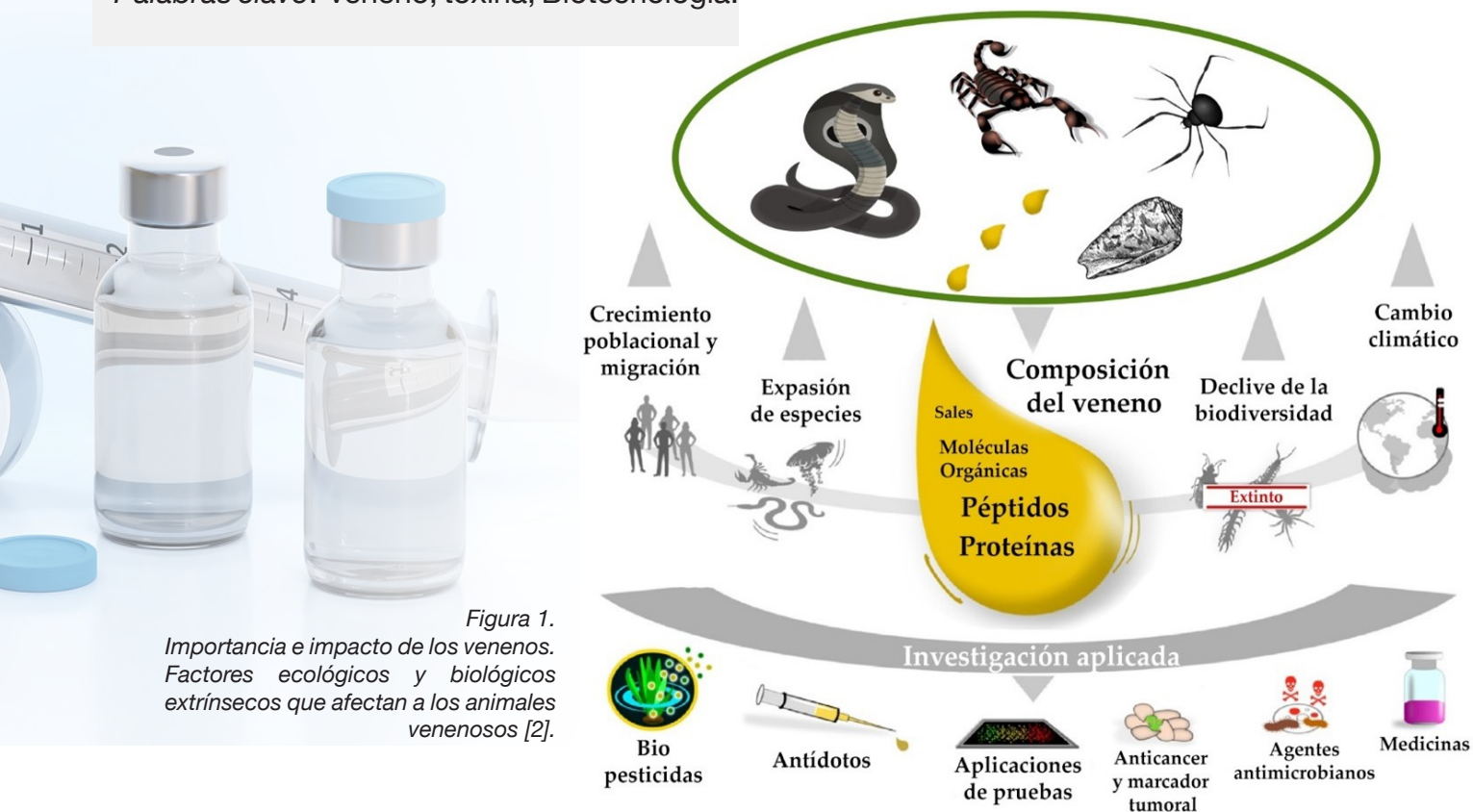


Figura 1.

Importancia e impacto de los venenos. Factores ecológicos y biológicos extrínsecos que afectan a los animales venenosos [2].

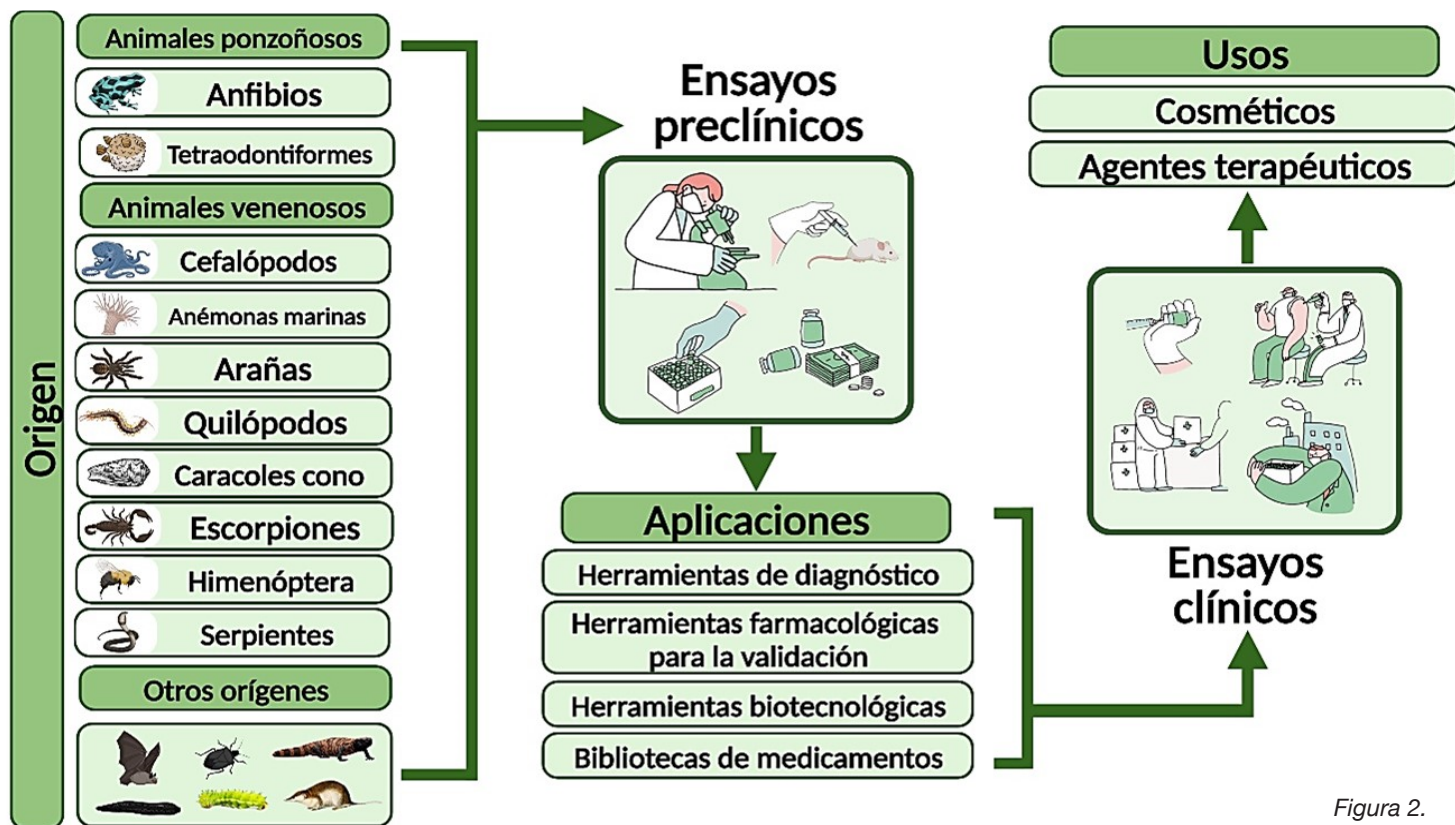


Figura 2. Animales venenosos como fuente de herramientas de investigación para el beneficio humano. Los venenos y ponzoñas están presentes en animales de todo tipo, desde insectos y arácnidos, como larvas de mariposas, moscos, escarabajos, ciempiés, arañas

la presencia de especies venenosas, como las ranas dardo, indica un alto grado de conservación del ecosistema. Aún más, organismos como las abejas, avispas y murciélagos, son fundamentales para el proceso de polinización.

La mayoría de los animales venenosos son depredadores y requieren de colmillos, aguijones, etc., para matar a sus presas. Esto ha provocado que sus mordeduras y picaduras causen un miedo generalizado de las personas hacia ellos y tal vez no es para menos. Anualmente se reportan unos dos millones de casos de mordeduras de serpiente a nivel mundial, de las cuales unas 140,000 personas mueren. Por ello, en el año 2018, la Organización Mundial de la Salud incluyó a las mordeduras ofídicas en su lista de Enfermedades Tropicales Desatendidas.

Es por todos conocido que algunas serpientes son un riesgo, particularmente para las personas que viven en zonas rurales. Además, existen especies de escorpiones y medusas que también pueden ser letales. No obstante, el miedo y el escaso conocimiento que se tiene

de estos animales causa la muerte de un amplio número de organismos de diferentes especies.

Además, el crecimiento de las poblaciones humanas y el cambio climático han generado un desequilibrio en los ecosistemas donde suelen habitar estos organismos, lo que ha causado su disminución y las ha llevado al punto de ser consideradas como especies amenazadas (Figura 1). Por lo tanto, es de suma importancia conocer mejor a los animales venenosos y conservar sus hábitats y una forma de hacerlo es dirigiendo la atención hacia los beneficios potenciales de las toxinas que produce este fascinante grupo de animales.

¿Es lo mismo hablar de animales ponzoñosos y venenosos?

Es muy común que los términos “veneno” y “ponzoña” se utilicen indistintamente, sin embargo, actualmente existe una diferencia muy marcada al momento de definirlos. La expresión veneno hace referencia a la inyección ac-

tiva del coctel tóxico al infligir una herida, típico de serpientes, arañas y escorpiones; mientras que el término ponzoña refiere a la ingesta o absorción de la mezcla tóxica, característico de ranas y salamandras. Asimismo, un concepto muy importante de conocer es el de “toxina”, el cual describe a cualquier compuesto químico nocivo producido por animales, plantas y microorganismos. A su vez, las toxinas que forman el veneno de un animal pueden ser moléculas orgánicas de baja masa molecular como los alcaloides y terpenoides; o de alta masa molecular como péptidos y proteínas tóxicas.

El papel de la Biotecnología en los venenos

Cada especie animal utiliza su veneno con un fin: alimentarse, defenderse o hasta competir por una pareja o un territorio. Para ello necesitan paralizar a su presa y matarla rápido si la presa es rápida, o tener un sabor desagradable si son blanco de un depredador. La potencia, especificidad y estabilidad de muchas de estas toxinas han despertado el interés de los científicos alrededor del mundo en la búsqueda de posibles usos y aplicaciones biotecnológicas. Esto ha propiciado la creación de una rama de la Toxicología llamada Toxinología, que es el

estudio de las toxinas de origen natural. Para poder estudiarlas, actualmente se utiliza tecnología de punta que nos permite conocer la estructura química de las moléculas, su papel en el ambiente biológico, sus interacciones con otras moléculas y su posible utilidad como agente farmacéutico.

Las técnicas químicas de separación de componentes, como la cromatografía y la electroforesis, nos permiten obtener los compuestos químicos que componen los venenos para posteriormente conocer las estructuras de cada compuesto mediante espectrometría de masas (la cual identifica una molécula mediante patrones de fragmentación), resonancia magnética nuclear (que nos permite saber la estructura de cualquier compuesto aplicando un campo magnético potente sobre las moléculas puras) y difracción de rayos X (ya que nos ayuda a elucidar la estructura de cualquier compuesto puro siempre y cuando forme un cristal).

La actividad biológica se puede evaluar mediante ensayos *in vitro* sobre muchos modelos celulares como los eritrocitos, si queremos saber cómo afectan las células sanguíneas; cultivos de microorganismos, si quere-

Tabla 1. Compuestos derivados de venenos en diferentes etapas de ensayos clínicos [4].

Aprobados			En ensayos clínicos			En ensayos preclínicos		
Nombre	Origen	Aplicación	Nombre	Origen	Aplicación	Nombre	Origen	Aplicación
Batroxobin	Serpiente	Hemorragia	Agkisacutacin	Serpiente	Hemorragia	APETx2	Anémona marina	Dolor inflamatorio
Bivalirudin	Sanguijuela	Coagulación	Bombesin	Sapo	Imágenes para cáncer de próstata	CoVase	Serpiente	Hemorragias
Captopril	Serpiente	Hipertensión	Cenderitide	Serpiente	Insuficiencia cardiaca	Haempatch	Serpiente	Pérdida de sangre por traumatismo
Eptifibatide	Serpiente	Síndrome coronario agudo	Chlorotoxin	Escorpión	Marcador tumoral	Péptidos natriuréticos	Serpiente	Insuficiencia cardiaca
Exenatide	Monstruo de gila	Diabetes tipo 2	Desmoteplase	Murciélago	Accidente cerebrovascular agudo	Oxynor	Serpiente	Curación de heridas
Tirofiban	Serpiente	Síndrome coronario agudo	Leconotide	Caracol cono	Dolores neuropáticos	PcTx1	Araña	Dolor crónico
Ziconotide	Caracol cono	Dolor agudo	RPI-MN	Serpiente	VIH	Prohanin	Serpiente	Dolor crónico
			RPI-78M	Serpiente	Esclerosis múltiple	Textilinin-1	Serpiente	Hemorragia
			ShK-192	Anémona marina	Enfermedades autoinmunes	Vicrostatina	Serpiente	Cáncer
			χ -CTX MrIA	Caracol cono	Dolor post operatorio	κ -conotoxin PVIIA	Caracol cono	Infarto al miocardio

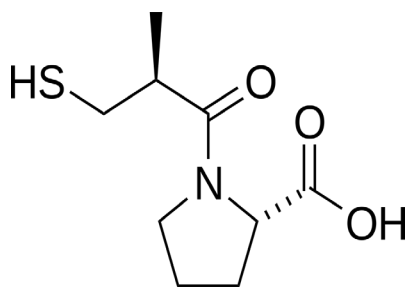


Figura 3. Molécula de captopril, empleada como antihipertensivo dentro de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

mos explorar nuevos antimicrobianos; tejidos vivos, entre otros. A partir de estas investigaciones, se han encontrado biomoléculas muy interesantes en organismos de grupos variados como serpientes, arañas, escorpiones, caracoles cono y medusas, que han sido exploradas para conocer su bioactividad. Entre las aplicaciones más importantes tenemos: bioinsecticidas, antimicrobianos, marcadores clínicos y potentes agentes terapéuticos para enfermedades como artritis, diabetes, cáncer, trombosis y accidentes cardiovasculares y antiparasitarios (Figura 2) [2]; [3].

A pesar del hallazgo de múltiples moléculas con actividad biológica provenientes de organismos venenosos, muy pocas han logrado alcanzar el nivel de fármaco comercial. Para esto, es necesario llevar a cabo experimentos *in vitro*, experimentos *in vivo* en algunas espe-

cies animales como ratas, cobayos y primates y finalmente ensayos clínicos en humanos, con la finalidad de conocer su eficacia y seguridad (Figura 2). Sin embargo, la información sobre estos fármacos en las fases previas a su comercialización es muy limitada, debido a los controles que se ejercen sobre las mismas. Algunas de estas pruebas suelen ser, en muchos casos, los pasos limitantes para su producción y distribución de manera comercial, debido a sus elevados costos, largos tiempos de duración y principalmente la evaluación en poblaciones, donde son necesarios grupos grandes (al menos 30,000 personas) para poder detectar las reacciones adversas. Por lo general, solo se alcanzan grupos de 5,000 personas al momento de que un fármaco llega al mercado, lo que implica que solo se detecten las reacciones adversas más frecuentes (síntomas no deseados como alergias, dolor de cabeza y

A. De largo alcance

Aproximadamente la mitad de las cobras del género *Naja* son capaces de lanzar veneno de sus colmillos cuando se ven amenazadas; estas serpientes son responsables de la mayoría de los casos fatales de mordedura ofídica en la India y el sureste de Asia.



B. Diseños disputados

Estas arañas son consideradas bellas y dóciles por lo que son muy apreciadas como mascotas, desafortunadamente su captura ilegal e indiscriminada junto con la pérdida de hábitat las pone en peligro.



C. En las profundidades

Los corales contienen pequeñas cantidades de veneno en estructuras punzantes microscópicas llamadas nematocistos. Aunque no representan un peligro para el hombre, los arrecifes de coral están seriamente amenazados por el calentamiento y acidificación del océano.



D. Contacto mortal

La rana dardo secreta una ponzoña por la piel lo que la hace extremadamente tóxica para sus depredadores; el principal componente, la batracotoxina, es una de las toxinas más potentes que se conocen.



Figura 4. Especies venenosas amenazadas o en peligro de extinción. La pérdida de hábitat debido al aumento en la población, principalmente en países de economías emergentes; la contaminación antropogénica y el cambio climático han causado que un gran número de especies venenosas en áreas tropicales y subtropicales se vean amenazadas y en peligro de extinguirse. A: Cobra siamesa escupidora (*Naja siamensis*) (Foto tomada por Rushen, extraída de www.flickr.com). B: Tarántula mexicana de patas oxidadas (*Brachypelma boehmi*) (Tomada por Marcelo Franco, organismo de la colección del arcnario del IBT). C: Coral *Porites asteroides* compartiendo nicho con gusanos árbol de navidad *Spirobranchus giganteus* (Foto tomada por Sean Nash, extraída de www.flickr.com). D: Rana dardo dorada (*Phyllobates terribilis*) (Foto tomada por Tim Stadelmann, extraída de www.flickr.com).

fiebre), pasando por alto las menos frecuentes pero graves, por lo que la seguridad a largo plazo, las interacciones con otros medicamentos o el uso en grupos especiales, como niños, mujeres embarazadas y adultos mayores, suele estar incompleta o no estar disponible, incluso cuando hablamos de medicamentos de uso común [4].

Al respecto, casi todas las grandes farmacéuticas y agroquímicas en la actualidad cuentan con programas de investigación y descubrimiento de nuevas moléculas basados en venenos, lo que ha llevado a que la FDA (del inglés *Food and Drugs Administration*) haya aprobado 7 medicamentos derivados de venenos, 10 más estén en ensayos clínicos y un número mucho mayor estén en diferentes fases preclínicas (Tabla 1). A pesar de que la mayoría de estos fármacos son provenientes de serpientes y que están dirigidos principalmente al sistema cardiovascular, estas sustancias abarcan una mayor variedad de padecimientos y provienen de un amplio número de organismos venenosos como anémonas de mar, murciélagos, sanguijuelas, lagartos, sapos, entre otros [5].

¿Qué se espera del estudio de los venenos?

Al conocer el potencial terapéutico de cada componente en los venenos, es posible proponer nuevos tratamientos contra muchas enfermedades. Sin embargo, a pesar de los múltiples esfuerzos a nivel mundial, estas investigaciones aún están en fases iniciales. Aunque todavía quedan miles de organismos venenosos sin explorar, los nuevos desarrollos en esta área permitirán la optimización de los métodos de producción y administración de nuevas biomoléculas.

Desafortunadamente el estudio de los venenos se ve amenazado por dos razones principales: el miedo y la ignorancia que propician el exterminio de muchas especies alrededor del mundo, algunas de ellas declaradas en peligro de extinción (Figura 4); y el cambio climático, que ha diezmando grandes poblaciones y amenaza con diezmar a mu-

chas más. Esto ocasiona que nuestra oportunidad de conocerlas y explorarlas disminuya y con ello, el avance en el descubrimiento de nuevas moléculas.

Los animales venenosos tal vez nos inspiren temor, pero, si nos tomamos el tiempo de informarnos y conocerlos, no llegaremos al punto de alojarlos como inquilinos en nuestras casas, pero podemos llegar a apreciarlos y respetarlos como lo que son: seres vivos maravillosos que son la fuente de un sin número de sustancias que algún día podrían salvarnos la vida.

Referencias

- [1] Herzig, V. (2021). Animal Venoms—Curse or Cure? *Biomedicines*, 9(4), 413. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040413>
- [2] von Reumont, B. M., Anderluh, G., Antunes, A., Ayvazyan, N., Beis, D., Caliskan, F., Crnković, A., Damm, M., Dutertre, S., Ellgaard, L., Gajski, G., German, H., Halassy, B., Hempel, B. F., Hucho, T., Igci, N., Ikonomopoulou, M. P., Karbat, I., Klapa, M. I., ... Zancolli, G. (2022). Modern venomics—Current insights, novel methods, and future perspectives in biological and applied animal venom research. *GigaScience*, 11, 1–27. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giac048>
- [3] Gutiérrez, J. M., Calvete, J. J., Habib, A. G., Harrison, R. A., Williams, D. J., & Warrell, D. A. (2017). Snakebite envenoming. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 1–20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.63>
- [4] Trifirò, G., Gini, R., Barone-Adesi, F., Beghi, E., Cantarutti, A., Capuano, A., Carnovale, C., Clavenna, A., Dellagiovanna, M., Ferrajolo, C., Franchi, M., Ingrassiotta, Y., Kirchmayer, U., Lapi, F., Leone, R., Leoni, O., Lucenteforte, E., Moretti, U., Mugelli, A., ... Corrao, G. (2019). The Role of European Healthcare Databases for Post-Marketing Drug Effectiveness, Safety and Value Evaluation: Where Does Italy Stand? *Drug Safety*, 42(3), 347–363. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0732-5>
- [5] King, G. F. (2011). Venoms as a platform for human drugs: translating toxins into therapeutics. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 11(11), 1469–1484. <https://doi.org/10.1517/14712598.2011.621940>

Créditos iconográficos

Portada: White-lipped Pit Viper, *Trimeresurus albolabris* showing its fangs in Kaeng Krachan national park. (2015). Tomada por Tontan Travel. Licencia: CC BY-SA 2.0. <https://www.flickr.com/photos/tontantravel>.
Página 5: A Textile cone snail (*Conus textile*). (2005). Tomada por Richard Ling. Licencia: CC BY-SA 3.0. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Textile_cone.JPG.