

inventio

La génesis de la cultura universitaria en Morelos

Año 15, número 36, julio-octubre 2019, pp. 45-53

ISSN: 2007-1760 (impreso), 2448-9026 (digital)

DOI: 10.30973/inventio/2019.15.36/6



CIENCIA Y TECNOLOGÍA

Venenos animales, fuente para el desarrollo de agentes terapéuticos

Alexis Joavany Rodríguez Solís / ORCID: 0000-0002-1503-5156 / alexis.rodriguez@uaem.mx

Profesor-investigador, Centro de Investigación en Biotecnología (CEIB), Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM)

Elba Cristina Villegas Villarreal / ORCID: 0000-0003-1795-0427 / elbav@uaem.mx

Profesor-investigador, Centro de Investigación en Biotecnología (CEIB), Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM)

Gerardo Alfonso Corzo Burguete / ORCID: 0000-0002-9513-1622 / corzo@ibt.unam.mx

Profesor-investigador, Instituto de Biotecnología (IBT), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

RESUMEN

En la actualidad, el uso de animales y sus componentes se ha vuelto un recurso para el tratamiento de padecimientos en humanos. Los animales ponzoñosos, capaces de producir veneno, destacan como un grupo ampliamente utilizado, por lo que se han descrito más de doscientas mil especies de animales productores de veneno y su distribución ecológica abarca, casi en su totalidad, la variedad de ecosistemas de nuestro planeta. El estudio moderno de los venenos ha permitido el descubrimiento de agentes terapéuticos desde los años ochenta. Tal vez el más destacado sea el de la hipertensión arterial, denominado Captopril; sin embargo, el potencial de estos organismos para el descubrimiento de nuevos fármacos es enorme, puesto que existen más de diez millones de péptidos, en su mayoría aún no caracterizados, que podrían servir de plataforma para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

PALABRAS CLAVE

biotecnología de los venenos; ponzoñosos; venómica; zooterapia

Universidad Autónoma del Estado de Morelos / Secretaría Académica
Dirección de Publicaciones y Divulgación
inventio.uaem.mx, inventio@uaem.mx

Venenos animales, fuente para el desarrollo de agentes terapéuticos

Alexis Joavany Rodríguez Solís ♦
Elba Cristina Villegas Villarreal ♦
Gerardo Alfonso Corzo Burguete ♦♦



Desde los inicios de las primeras civilizaciones, unos seis mil años atrás, hasta la actualidad, el cuidado y la preservación de la salud han sido una preocupación constante para la humanidad. Esta inquietud ha derivado en un impulso y desarrollo continuo de técnicas y tratamientos médicos, así como en la búsqueda de nuevos agentes y compuestos terapéuticos para el tratamiento de diversos padecimientos que aquejan a las personas; desde el concepto mágico-religioso de la salud y la enfermedad hasta lo que actualmente denominamos *medicina moderna*.¹

De acuerdo con datos estadísticos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016 se registraron alrededor de 56 millones de muertes en el mundo, de las cuales el 54% fueron ocasionadas por un grupo de diez enfermedades entre las que destacan las cardiopatías isquémicas y

los accidentes cerebrovasculares como las más importantes; sin embargo, dentro de este grupo se encuentran otras patologías, como las infecciones en vías respiratorias y diarreicas, el cáncer en vías respiratorias y la diabetes.²

En la actualidad, la prevención, diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades se basa en la medicina alópata, apoyada por un arsenal de diferentes medicamentos; sin embargo, se requiere de la identificación y el desarrollo de agentes terapéuticos novedosos más efectivos para el tratamiento de estas enfermedades. La diversidad biológica de nuestro planeta, desde los microorganismos hasta las plantas y animales, ofrece un inmenso conjunto de moléculas con el potencial necesario para el desarrollo de estos nuevos fármacos.³ En este contexto, los animales con la capacidad de producir venenos han sido propuestos como una fuente prometedora de agentes terapéuticos, con apli-

¹ Juan Jaramillo-Antillón, "Evolución de la medicina: pasado, presente y futuro", *Acta Médica Costarricense*, vol. 43, núm. 3, 2001, pp. 105-113, <http://www.redalyc.org/pdf/434/43443303.pdf>

² "Las 10 principales causas de defunción", OMS, mayo de 2018, <https://bit.ly/2vGkIOv>

³ David J. Newman y Gordon M. Cragg, "Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010", *Journal of Natural Products*, vol. 75, núm. 3, 2012, pp. 311-335, DOI: 10.1021/np200906s; Gordon M. Cragg y David J. Newman, "Natural products: a continuing source of novel drug leads", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, vol. 1830, núm. 6, 2013, pp. 3670-3695, DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.02.008

- ♦ Profesor-investigador, Centro de Investigación en Biotecnología (CEIB), Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM)
- ♦♦ Profesor-investigador, Instituto de Biotecnología (IBT), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

caciones en el tratamiento de los padecimientos mencionados anteriormente.⁴

Animales venenosos

Se denomina *venenosos* a los animales capaces de producir metabolitos secundarios (toxinas) que pueden desestabilizar los procesos fisiológicos de otros organismos. Estos metabolitos forman parte de una compleja secreción producida en glándulas especializadas en estos animales, a la cual se le conoce como *veneno*.⁵ En el ámbito biológico, la capacidad de producir venenos comprende una ventaja evolutiva muy importante, debido a que estas secreciones son utilizadas como una herramienta para la obtención de presas para la alimentación o para defenderse del ataque de los depredadores.⁶

En la actualidad existen más de 220 mil especies animales reconocidas por su capacidad de producir venenos, cantidad que representa alrededor del 15% de la biodiversidad animal total del planeta, la cual abarca prácticamente todos los ecosistemas marinos y terrestres. La lista de animales venenosos es muy grande, pues incluye invertebrados, como los equinodermos (erizos ma-

rinós); cnidarios (corales, anémonas y medusas); moluscos (caracoles y pulpos), y artrópodos, como diversos tipos de los insectos (abejas, avispas y hormigas), miriápodos (ciempiés) y arácnidos (arañas y alacranes), así como animales vertebrados, como peces, anfibios, reptiles e inclusive aves y mamíferos. Sin embargo, desde el punto de vista científico sólo una pequeña proporción de los venenos de estos organismos ha sido estudiada.⁷ Los animales venenosos siempre han causado admiración al ser humano, por lo que son una parte importante de la cultura y tradiciones de diversas civilizaciones alrededor del mundo, que los utilizan en rituales y en la medicina tradicional.⁸

Uso en la medicina tradicional

El uso de animales en procesos de curación, rituales mágicos y prácticas religiosas es una parte fundamental de la identidad cultural de diferentes pueblos alrededor del mundo.⁹ A lo largo de la historia de la humanidad, distintas civilizaciones han empleado un inventario de diferentes animales y productos derivados de sus órganos para aliviar o tratar dolencias y enfermedades, muchos de los cuales han llegado hasta nuestros días como parte

⁴ Yuri N. Utkin, "Animal venom studies: current benefits and future developments", *World Journal of Biological Chemistry*, vol. 6, núm. 2, 2015, pp. 28-33, DOI: 10.4331/wjbc.v6.i2.28

⁵ Bryan G. Fry, Nicolas Vidal, Janette A. Norman, Freck J. Vonk, Holger Scheib, S. F. Ryan Ramjan, Sanjaya Kuruppu, Kim Fung, S. Blair Hedges, Michael K. Richardson, Wayne C. Hodgson, Vera Ignjatovic, Robyn Summerhayes y Elazar Kochva, "Early evolution of the venom system in lizards and snakes", *Nature*, vol. 439, núm. 7076, 2006, pp. 584-588, DOI: 10.1038/nature04328

⁶ Dietrich Mebs, "Toxicity in animals. Trends in evolution?", *Toxicon*, vol. 39, núm. 1, 2001, pp. 87-96, DOI: 10.1016/S0041-0101(00)00155-0; Kartik Sunagar, David Morgenstern, Adam M. Reitzel y Yehu Moran, "Ecological venomomics: how genomics, transcriptomics and proteomics can shed new light on the ecology and evolution of venom", *Journal of Proteomics*, vol. 135, 2015, pp. 62-72, DOI: 10.1016/j.jprot.2015.09.015

⁷ Hossam El-din Mohamed Omar, "The biological and medical significance of poisonous animals", *Journal of Biology and Earth Sciences*, vol. 3, núm. 1, 2013, pp. M25-M41, <https://bit.ly/2nNsaDV>; Mandë Holford, Marymegan Daly, Glenn F. King y Raymond S. Norton, "Venoms to the rescue", *Science*, vol. 361, núm. 6405, 2018, pp. 842-844, DOI: 10.1126/science.aau7761

⁸ Eraldo M. Costa-Neto, "Animal-based medicines: biological prospection and the sustainable use of zootherapeutic resources", *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, vol. 77, núm. 1, 2005, pp. 33-43, DOI: 10.1590/S0001-37652005000100004

⁹ Eraldo M. Costa-Neto y José Geraldo M. Marques, "Faunistic resources used as medicines by artisanal fishermen from Siribinha Beach, State of Bahia, Brazil", *Journal of Ethnobiology*, vol. 20, núm. 1, 2000, pp. 93-109, <https://bit.ly/2lGUild>

de la medicina tradicional. En la actualidad el uso de animales y sus productos para el tratamiento de padecimientos en humanos se denomina “medicina basada en animales”.¹⁰

En lo que respecta a los animales venenosos y sus venenos, han sido utilizados por diferentes civilizaciones en la medicina tradicional. Tal vez la más reconocida en la actualidad por su uso es la cultura china, pero desde la antigüedad los egipcios, griegos, romanos, y los europeos en general durante la Edad Media, utilizaron serpientes y su veneno como medicamento, principalmente.¹¹ En Latinoamérica, de acuerdo con estudios realizados sobre todo en Brasil, Bolivia y México, se han empleado venenos de distintos animales —incluidos insectos, anfibios, arácnidos, reptiles y serpientes— para el tratamiento de diversas enfermedades.¹²

En el caso de México, desde la época prehispánica se han empleado animales, muchos de ellos venenosos, para el tratamiento de enfermedades (tabla 1), los cuales pueden adquirirse en la actualidad en diferentes mercados del país —uno de los más representativos es el Mercado de Sonora en la Ciudad de México—.¹³ El redescubrimiento de los conocimientos y tradiciones de las culturas de la antigüedad sobre los usos de los anima-

les en la medicina dio paso al estudio científico de los venenos y sus componentes.¹⁴

Estudio científico

Desde el punto de vista bioquímico, un veneno puede definirse como una mezcla compleja de componentes con distintas actividades biológicas, principalmente de naturaleza proteica. Otros componentes que se han descrito son sales minerales, carbohidratos, neurotransmisores, entre otros. Los componentes proteicos pueden presentar actividades enzimáticas, y las toxinas y péptidos pueden afectar canales iónicos y provocar una amplia gama de alteraciones en los organismos.

Debido a lo anterior, muchos animales venenosos representan un importante problema de salud para el ser humano, principalmente en ambientes rurales. Sin embargo, en la actualidad los venenos y sus toxinas son reconocidos como fuentes de moléculas bioactivas con gran potencial farmacológico para el desarrollo de agentes terapéuticos novedosos.¹⁵

Los venenos han sido estudiados por la necesidad de buscar soluciones para contender con los efectos tóxicos ocasionados por algunos de sus componentes sobre otras especies, lo que ha permitido identificar y caracterizar un gran número de

¹⁰ Efraim Lev, “Traditional healing with animals (zootherapy): medieval to present-day Levantine practice” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 85, núm. 1, 2003, pp. 107-118, DOI: 10.1016/S0378-8741(02)00377-X

¹¹ Yuri N. Utkin, “Animal venom...”, *op. cit.*, p. 1.

¹² Rômulo R. N. Alves y Humberto N. Alves, “The faunal drugstore: animal-based remedies used in traditional medicines in Latin America”, *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, vol. 7, núm. 9, 2011, DOI: 10.1186/1746-4269-7-9

¹³ Graciela Gómez Álvarez, Sabel René Reyes Gómez, Carlos Teutli Solano y Raúl Valadez Azúa, “La medicina tradicional prehispánica, vertebrados terrestres y productos medicinales de tres mercados del Valle de México”, *Etnobiología*, vol. 5, núm. 1, 2007, pp. 86-98, <https://bit.ly/2nWjoVR>; Ángel Josabad Alonso-Castro, “Use of medicinal fauna in Mexican traditional medicine”, *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 152, núm. 1, 2014, pp. 53-70, DOI: 10.1016/j.jep.2014.01.005

¹⁴ Eraldo M. Costa-Neto, “Animal-based medicines...”, *op. cit.*

¹⁵ Glenn F. King (ed.), *Venoms to drugs: venom as a source for the development of human therapeutics*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2015, DOI: 10.1039/9781849737876

Tabla 1
Uso de animales en la medicina tradicional mexicana

Animal	Especie	Parte	Enfermedad	Modo de empleo
<i>Insectos</i>				
Hormigas	<i>Pheidole punctatissima</i>	Animal completo	Reumatismo	Mordedura
	<i>Solenopsis geminata</i>	Animal completo	Reumatismo	Mordedura
Abejas	<i>Apis mellifera</i>	Aguijón	Artritis	Picadura
Avispas	<i>Vespula vulgaris</i>	Animal completo	Reumatismo	Picadura
<i>Arácnidos</i>				
Alacranes	<i>Centruroides elegans</i>	Animal completo	Artritis	Frotado, mezclado con alcohol
Arañas	<i>Pholcus phalangioides</i>	Animal completo	Dolor de muelas	Mordedura
	<i>Scytodes globula</i>	Animal completo	Malaria	Cocido
	<i>Latrodectus mactans</i>	Animal completo	Reumatismo y dolor de muelas	Frotado
	<i>Brachypelma vagans</i>	Animal completo	Dolor de pecho y asma	Macerado con alcohol
<i>Reptiles</i>				
Serpientes	<i>Crotalus</i> sp.	Carne y hueso	Cáncer, agotamiento	Caldo, carne triturada en capsulas
	<i>Boa constrictor</i>	Grasa, carne, animal completo	Quemaduras y cáncer	Frotado, cocido
	<i>Bothrops asper</i>	Carne	Dolor de cabeza, heridas	En sopa o macerado con alcohol y frotado
	<i>Cerrophidion tzotzilorum</i>	Grasa	Reumatismo	Frotado
	<i>Crotalus atrox</i>	Carne, grasa, piel	Ceguera, dermatitis, diabetes, dolor de garganta, dolor corporal, epilepsia, fiebre, gangrena, heridas, mareos, neumonía, quemaduras, reumatismo, venas varicosas, úlcera	Frito, sopa
	<i>Crotalus durissus</i>	Carne, grasa	Cáncer, dolor corporal y reumatismo	Sopa, frotado
	<i>Crotalus simus</i>	Carne, cascabel	Cáncer, picadura de alacrán	Cocido, frotado
<i>Anfibios</i>				
Sapos	<i>Bufo bufo</i>	Animal completo	Fiebre	Cocido
	<i>Incilius bocourti</i>	Ancas, piel	Rabia, sida	Hervido
	<i>Rhinella marina</i>	Animal completo	Erisipela	Frotado
Ranas	<i>Hyla arenicolor</i>	Piel	Infecciones cutáneas	Macerado con aceite y frotado
	<i>Hyla cinerea</i>	Animal completo, piel	Alergias, dermatitis, erisipela	Frotado
	<i>Ptychohyla</i> sp.	Ancas	Tos	Hervido
	<i>Lithobates maculatus</i>	Animal completo	Rabia	Hervido

Fuente: Elaboración propia, con información de Graciela Gómez Álvarez *et al.*, "La medicina tradicional prehispánica", *Etnobiología*, vol. 5, núm. 1, 2007, pp. 86-98 y Ángel Josabad Alonso-Castro, "Use of medicinal fauna in Mexican traditional medicine", *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 152, núm. 1, 2014, pp. 53-70.

Tabla 2
Agentes terapéuticos en desarrollo basados en componentes de venenos aprobados por la FDA

Especie	Agente terapéutico	Actividad farmacológica	Uso	Estatus
<i>Alacranes</i>				
<i>Leiurus quinquestriatus</i>	Clorotoxina	Se une a MMP2 de la superficie de las células del glioma, inhibiendo su capacidad invasiva	Gliomas	Fase 2
<i>Anemonas marinas</i>				
<i>Stichodactyla helianthus</i>	ShK	Bloquea canales de potasio dependientes de voltaje tipo K_v 1.3	Enfermedades autoinmunes, como esclerosis múltiple	Fase preclínica
<i>Arañas</i>				
<i>Psalmopoeus cambridgei</i>	Psalmotoxin-1	Bloquea el canal iónico sensor de ácido ASIC1a	Dolor inflamatorio	Fase preclínica
<i>Phoneutria nigriventer</i>	Tx2-6	Liberación de óxido nítrico	Disfunción eréctil	Fase preclínica
<i>Lagartos</i>				
<i>Heloderma suspectum</i>	Exenatide	Secretagoga de insulina (mimético de incretina)	Diabetes mellitus tipo 2	Aprobado (2005)
<i>Serpientes</i>				
<i>Bothrops jararaca</i>	Captopril	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)	Hipertensión arterial	Aprobado (1981)
<i>Sistrurus m. barbouri</i>	Eptifibatide	Inhibe la unión de fibrinógeno al receptor de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa	Cardiopatía isquémica (angina inestable)	Aprobado (1998)
<i>Calloselasma rhodostoma</i>	Ancrod	Anticoagulante	Accidente cerebrovascular isquémico	Fase 2
<i>Caracoles marinos</i>				
<i>Conus magnus</i>	ω -Conotoxin MVIIA	Bloquea canales de calcio dependientes de voltaje Ca_v 2.2	Dolor crónico	Aprobado (2004)
<i>Conus marmoreus</i>	χ -Conotoxin MrlA	Inhibe el transportador de noradrenalina	Dolor crónico	Fase 2

* MMP2: metaloproteasa de matriz tipo 2.

Fuente: Elaboración propia, con información de Irina Vetter *et al.*, "Venomics: a new paradigm for natural products-based drug discovery", *Amino Acids*, vol. 40, núm. 1, 2011, pp. 15-28 y Michael W. Pennington *et al.*, "Peptide therapeutics from venom: current status and potential", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 26, núm. 10, 2018, pp. 2738-2758.

toxinas, así como su uso en la obtención de anti-venenos. Junto con lo anterior, en los últimos años ha habido un amplio interés por el estudio de moléculas con propiedades farmacológicas que también están presentes en ellos.

Anteriormente, los venenos animales se caracterizaban únicamente a través de métodos bioquímicos, que consistían en la obtención directa del veneno de la fuente natural, la posterior separación o fraccionamiento de sus componentes



mediante técnicas de purificación cromatográfica y su caracterización biológica y estructural. Esto permitió identificar diversos componentes que se han utilizado en el desarrollo de nuevos fármacos, con aplicaciones en el tratamiento de diversos padecimientos humanos. Algunos ya se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico como medicamentos.

Principales medicamentos

La especificidad y función de cada uno de los componentes en los venenos de animales ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de distintas enfermedades. El primer ejemplo es el Captopril, medicamento desarrollado a partir de un péptido aislado del veneno de la víbora brasileña *Bothrops jararaca*, con actividad hipotensiva. Hoy en día este fármaco es la primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial y fue aprobado para su comercialización por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, en inglés) en 1981.

Otro ejemplo es el Eptifibatide, terapéutico peptídico con aplicación en el tratamiento de cardiopatías isquémicas, que se derivó del estudio del veneno de la serpiente *Sistrurus miliarius barbouri* y fue aprobado por la FDA en 1998. En 2004, el Prialit (Ziconotide) fue aprobado para su comercialización. Este fármaco se aisló del veneno del caracol

marino *Conus magus* y se utiliza en el tratamiento del dolor crónico.

Finalmente, Exenatide es un fármaco para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Se trata de una hormona que disminuye los niveles de glucosa en la sangre y fue aislada de la saliva del lagarto *Heloderma suspectum*. Además de los ejemplos anteriores, existen compuestos con potencial terapéutico basados en venenos animales con distintos niveles de desarrollo.¹⁶ En la tabla 2 se enumeran diferentes agentes derivados de este tipo de veneno y su estatus de desarrollo.

Potencial para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos

Los ejemplos descritos anteriormente sólo representan una muestra del potencial terapéutico de los venenos animales. Como se mencionó, el reino animal presenta una gran diversidad de especies equipadas con glándulas especializadas en la producción de veneno. En su mayoría, estos organismos y sus venenos no han sido estudiados, por lo que representan un amplio reservorio de moléculas bioactivas con múltiples aplicaciones terapéuticas. Si se toma en cuenta que el veneno de estos organismos está integrado por distintos componentes, la cantidad de péptidos con posibles actividades terapéuticas por descubrir es enorme. Tan sólo en los venenos del gru-

¹⁶ Irina Vetter, Jasmine L. Davis, Lachlan D. Rash, Raveendra Anangi, Mehdi Mobli, Paul F. Alewood, Richard J. Lewis y Glenn F. King, "Venomics: a new paradigm for natural products-based drug discovery", *Amino acids*, vol. 40, núm. 1, 2011, pp. 15-28, DOI: 10.1007/s00726-010-0516-4; Alan L. Harvey, "Toxins and drug discovery", *Toxicon*, vol. 92, 2014, pp. 193-200, DOI: 10.1016/j.toxicon.2014.10.020; Jaime Andrés Pereañez, Arley Camilo Patiño e Isabel Cristina Henao-Castañeda, "Toxinas provenientes de venenos de serpiente: blancos terapéuticos, herramientas en investigación biomédica y agentes con potencial terapéutico", *Currare*, vol. 1, núm. 1, 2014, pp. 49-60, <https://bit.ly/2nXHZbg>; Palanisamy Satheesh Kumar, Dhanabalan Senthil Kumar y Sundaresan Umamaheswari, "A perspective on toxicology of Conus venom peptides", *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, vol. 8, núm. 5, 2015, pp. 337-351, DOI: 10.1016/S1995-7645(14)60342-4; Michael W. Pennington, Andrzej Czerwinski y Raymond S. Norton, "Peptide therapeutics from venom: current status and potential", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 26, núm. 10, 2018, pp. 2738-2758, DOI: 10.1016/j.bmc.2017.09.029

po de las arañas se proyecta la presencia de más de diez millones de péptidos (tabla 3).

El estudio de los venenos mediante el enfoque bioquímico tradicional ha brindado muy buenos resultados; sin embargo, requiere de la inversión de largos periodos de investigación y de una gran cantidad recursos técnicos y económicos. Esto podría resultar poco práctico debido a la enorme cantidad de moléculas por evaluar, por lo que la inclusión de nuevas tecnologías de investigación que permitan el análisis y la caracterización de los componentes de los venenos de una manera rápida y económica puede acelerar el proceso de descubrimiento de nuevos medicamentos basados en sus componentes.

Enfoques recientes

En la actualidad, el avance de las tecnologías en la genética y la informática ha brindado a la comunidad científica herramientas para estudiar, de una manera integral, la complejidad de los procesos biológicos que tienen lugar en una célula, un tejido e incluso un organismo completo, así como las moléculas involucradas en ellos (ADN, ARN o proteínas). El conjunto de estas herramientas se define como *tecnologías omicas*.¹⁷

Este término se acuñó primero en el campo de la genómica y luego se aplicó en nuevas disciplinas, como la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica. Estas nuevas disciplinas permiten la detección de genes, ARNm, proteínas o metabolitos en una muestra biológica. En la actualidad, el conjunto de estas disciplinas se denomina *biología de sistemas*.¹⁸

La base principal de estas disciplinas se establece en que el estudio de un sistema complejo puede ser entendido en mayor grado si es considerado como un todo. El análisis posterior de la información obtenida mediante estos enfoques permite la formulación de diferentes hipótesis, en contraste con los métodos experimentales tradicionales, en los que los experimentos se realizan luego de la formulación de la hipótesis. El uso de estas tecnologías ha impactado notablemente en el entendimiento de los procesos fisiológicos de una muestra biológica, y ha mostrado su utilidad en el estudio de enfermedades y en el descubrimiento de agentes terapéuticos y sus blancos de acción, así como de proteínas y metabolitos con posibles aplicaciones clínicas e industriales.¹⁹

Al uso de las tecnologías ómicas en el estudio de los venenos animales se le ha denominado *venómica*.²⁰ Bajo este enfoque se han realizado estu-

¹⁷ Richard P. Horgan y Louise C. Kenny, "'Omic' technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics", *The Obstetrician & Gynaecologist*, vol. 13, núm. 3, 2011, pp. 189-195, DOI: 10.1576/toag.13.3.189.27672

¹⁸ Rainer Breitling, "What is systems biology?", *Frontiers in Physiology*, vol. 1, 2010, art. 9, DOI: 10.3389/fphys.2010.00009; Hiroaki Kitano, "Systems biology: a brief overview", *Science*, vol. 295, núm. 5560, 2002, pp. 1662-1664, DOI: 10.1126/science.1069492

¹⁹ Carolyn R. Cho, Mark Labow, Mischa Reinhardt, Janvan Oostrum y Manuel C. Peitsch, "The application of systems biology to drug discovery", *Current Opinion in Chemical Biology*, vol. 10, núm. 4, 2006, pp. 294-302, DOI: 10.1016/j.cbpa.2006.06.025; Sarah O'Flaherty y Todd R. Klaenhammer, "The impact of omic technologies on the study of food microbes", *Annual Review of Food Science and Technology*, vol. 2, 2011, pp. 353-371, DOI: 10.1146/annurev-food-030810-110338

²⁰ Juan J. Calvete, Libia Sanz, Yamileth Angulo, Bruno Lomonte y José María Gutiérrez, "Venoms, venomomics, antivenomics", *FEBS letters*, vol. 583, núm. 11, 2009, pp. 1736-1743, DOI: 10.1016/j.febslet.2009.03.029; Pierre Escoubas y Glenn F. King, "Venomics as a drug discovery platform", *Expert Review of Proteomics*, vol. 6, núm. 3, 2009, pp. 221-224, DOI: <https://doi.org/10.1586/epr.09.45>; Juan J. Calvete, "Venomics: integrative venom proteomics and beyond", *Biochemical Journal*, vol. 474, núm. 5, 2017, pp. 611-634, DOI: 10.1042/BCJ20160577

Tabla 3**Estimación del número de componentes posibles en el veneno de diferentes grupos de animales**

Grupo	Aparición*	Número de especies actuales	Proteínas estimadas	Genomas secuenciados
<i>Alacranes</i>	Silúrico (435-400)	1 750	100 000	2
<i>Ciempis</i>	Silúrico (435-400)	3 300	300 000	1
<i>Arañas</i>	Carbonífero (345-280)	42 000	>10 millones	6
<i>Lagartos</i>	Triásico (225-195)	200	8 000	0
<i>Serpientes</i>	Jurásico (195-135)	2 200	90 000	8
<i>Caracoles marinos</i>	Cuaternario (65-2)	700	100 000	1

* Millones de años atrás.

Fuente: Elaboración propia, con información de Glenn F. King, "Venoms as a platform for human drugs: translating toxins into therapeutics", *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 11, núm. 11, 2011, pp. 1469-1484, DOI: 10.1517/14712598.2011.621940 y NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

dios sobre diferentes grupos de animales venenosos, incluidas arañas, alacranes, caracoles marinos y serpientes.²¹ Los enfoques ómicos, principalmente estudios genómicos, transcriptómicos y proteómicos, han permitido abordar el estudio de los venenos de una manera más integral, impulsando el descubrimiento y la caracterización de un gran número de moléculas con potencial farmacéutico en un periodo de tiempo corto.

De acuerdo con los resultados obtenidos del estudio de venenos animales mediante la aplicación de las tecnologías ómicas, se ha determinado que en los venenos de alacranes es posible identificar algunos cientos de componentes proteicos,²² mientras que los venenos de arañas y caracoles marinos pueden contener hasta mil componentes proteicos.²³ Es posible que muchos de estos péptidos y proteínas tengan efec-

²¹ Sandy S. Pineda, Eivind A. Undheim, Darshani B. Rupasinghe, Maria P. Ikonopoulou y Glenn F. King, "Spider venomomics: implications for drug discovery", *Future Medicinal Chemistry*, vol. 6, núm. 15, 2014, pp. 1699-1714, DOI: 10.4155/fmc.14.103; Mohamed A. Abdel-Rahman, Patrick L. Harrison y Peter N. Strong, "Snapshots of scorpion venomomics", *Journal of Arid Environments*, vol. 112, 2015, pp. 170-176, DOI: 10.1016/j.jaridenv.2014.01.007; Jutty Rajan Prashanth, Andreas Brust, Ai-Hua Jin, Paul F. Alewood, Sebastien Dutertre y Richard J. Lewis, "Cone snail venomomics: from novel biology to novel therapeutics", *Future Medicinal Chemistry*, vol. 6, núm. 15, 2014, pp. 1659-1675, DOI: 10.4155/fmc.14.99; Juan J. Calvete, Paula Juárez y Libia Sanz, "Snake venomomics: strategy and applications", *Journal of Mass Spectrometry*, vol. 42, núm. 11, 2007, pp. 1405-1414, DOI: 10.1002/jms.1242

²² Masahiro Miyashita, Junko Otsuki, Yosuke Hanai, Yoshiaki Nakagawa y Hisashi Miyagawa, "Characterization of peptide components in the venom of the scorpion *Liocheles australasiae* (Hemiscorpiidae)", *Toxicon*, vol. 50, núm. 3, 2007, pp. 428-437, DOI: 10.1016/j.toxicon.2007.04.012; Ricardo C. Rodríguez de la Vega, Elisabeth F. Schwartz y Lourival D. Possani, "Mining on scorpion venom biodiversity", *Toxicon*, vol. 56, núm. 7, 2010, pp. 1155-1161, DOI: 10.1016/j.toxicon.2009.11.010; Yibao Ma, Yawen He, Ruiming Zhao, Yingliang Wu, Wenxin Li y Zhijian Cao, "Extreme diversity of scorpion venom peptides and proteins revealed by transcriptomic analysis: implication for proteome evolution of scorpion venom arsenal", *Journal of Proteomics*, vol. 75, núm. 5, 2012, pp. 1563-1576, DOI: 10.1016/j.jprot.2011.11.029

²³ Pierre Escoubas, Brianna Sollod y Glenn F. King, "Venom landscapes: mining the complexity of spider venoms via a combined cDNA and mass spectrometric approach", *Toxicon*, vol. 47, núm. 6, 2006, pp. 650-663, DOI: 10.1016/j.toxicon.2006.01.018; Jasmine Davis, Alun Jones y Richard J. Lewis, "Remarkable inter-and intra-species complexity of conotoxins revealed by LC/MS", *Peptides*, vol. 30, núm. 7, 2009, pp. 1222-1227, DOI: 10.1016/j.peptides.2009.03.019

tos bioactivos que permitan proponerlos como nuevos fármacos terapéuticos.

Una vez identificados los componentes proteicos presentes en los distintos venenos es indispensable su caracterización bioquímica y funcional, por lo que se requiere contar con cantidades suficientes de estos péptidos y proteínas, generalmente de 1 a 10 mg, con un alto grado de pureza. La extracción directa del veneno no representa una opción viable, principalmente para aquellos componentes que se encuentran en proporciones muy pequeñas en cuanto a su composición, ya que esto dificulta su caracterización.

La solución para este inconveniente se basa en la producción de las proteínas de interés a través de la tecnología del ADN recombinante, con la que, a partir de la secuencia de nucleótidos que codifica las proteínas a caracterizar, es posible sintetizar genes e insertarlos en diferentes sistemas de expresión, como bacterias o levaduras, para posteriormente producir y purificar, en condiciones controladas en el laboratorio, las cantidades necesarias de estas proteínas que permitan su evaluación como posibles agentes terapéuticos.²⁴

En la tabla 3 se presentan algunos grupos de animales venenosos, el potencial de su veneno para el desarrollo de nuevos fármacos, establecido en

función del número de péptidos estimado en cada grupo, y el número de genomas secuenciados en cada grupo. De acuerdo con la enorme cantidad de componentes proteicos estimados en los venenos animales y el número limitado de genomas secuenciados para estos organismos, es claro que aún queda un gran número de potenciales medicamentos por descubrir.

Comentarios finales

El redescubrimiento de la medicina basada en componentes animales es una evidencia tangible del potencial de estos recursos biológicos en este ámbito. En los venenos de los animales existe una gran diversidad de biomoléculas con potencial biotecnológico y clínico para el desarrollo de nuevos fármacos terapéuticos que permitan ofrecer nuevas opciones para el tratamiento de enfermedades que aquejan a la humanidad. En la actualidad, el número de fármacos basados en venenos animales con disposición comercial aún es limitado. Sin embargo, con el apoyo de las nuevas tecnologías ómicas y del ADN recombinante, a través del enfoque de la venómica, es muy probable que, en los próximos años, el repertorio de fármacos terapéuticos comerciales basados en componentes de venenos de animales sea mayor. ♦

²⁴ Baltazar Becerril, Miguel Corona, Consuelo García, Francisco Bolívar y Lourival D. Possani, "Cloning of genes encoding scorpion toxins: an interpretative review", *Journal of Toxicology: Toxin Reviews*, vol. 14, núm. 3, 1995, pp. 339-357, DOI: 10.3109/15569549509019468; Raveendra Anangi, Chiu-Yueh Chen, Chun-Ho Cheng, Yi-Chun Chen, Chu-Chun Chen, Yuan-Ping Chu, Chia-Hao Chang, Wen-Yih Jeng, Jia-Hau Shiu y Woei-Jer Chuang, "Expression of snake venom toxins in *Pichia pastoris*", *Toxin Reviews*, vol. 26, núm. 2, 2007, pp. 169-187, DOI: 10.1080/15569540701209815; Julie K. Klint, Sebastian Senff, Natalie J. Saez, Radha Seshadri, Ho Yee Lau, Niraj S. Bende, Eivind A. B. Undheim, Lachlan D. Rash, Mehdi Mobli y Glenn F. King, "Production of recombinant disulfide-rich venom peptides for structural and functional analysis via expression in the periplasm of *E. coli*", *PLoS One*, vol. 8, núm. 5, 2013, art. e63865, DOI: 10.1371/journal.pone.0063865