



Veneno de serpientes utilizadas en la biomedicina para el mejoramiento de la salud

*María del Carmen Lagunas-Cruz¹

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años diferentes tipos de animales han aterrorizado al ser humano, a tal grado, que estos últimos los han satanizado y matado. Sin embargo, en la actualidad, muchos de esos animales se utilizan en diferentes tratamientos y han salvado la vida de muchas personas. Entre estos animales podemos mencionar a las abejas, escorpiones, serpientes, entre otros (Figura 1). En este artículo mencionaremos algunas serpientes letales cuyo potente veneno ha sido utilizado en biomedicina.

¹Profesora de asignatura A de la Carrera de Biología en la FES Zaragoza, UNAM. Correo electrónico: lagunascruzmaryc@comunidad.unam.mx

Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2023

Suplemento 1 Vol. 5 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

La palabra veneno, viene del latín *venenum*, que significa poción mágica y está relacionado con la raíz indoeuropea “wen”, “amar” o “venerar”. Los venenos de animales varían dependiendo la especie, pero en general son mezclas de proteínas, péptidos y enzimas; además de elementos no proteicos, como carbohidratos y sales. El mecanismo de acción del veneno es alterar el epitelio vascular y nervioso de la víctima, de esta forma se puede inmovilizar a la presa, comerla y digerirla.

En biomedicina se han aislado y caracterizado estas toxinas letales, y se llegó a la conclusión de que son fuentes ricas en compuestos bioactivos que pueden ser utilizados como agentes terapéuticos.¹

Uno de los animales que ha sido estudiado debido a su importancia médica, son las serpientes. Al respecto, existen diferentes especies de interés, entre ellas se encuentran *Bothrops (B.) asper*, *Agkistrodon (Agk.) billineatus*, *Athropoides (Ath., ex Bothrops) nummifer*, *C. d. durissus*, *C. scutulatus*, *C. basiliscus*, *C. atrox*, y *Micrurus (M.) nigrocinctus*, cuyo veneno se ha estudiado para analizar su actividad tóxica y enzimática. El veneno de estas serpientes tiene potencial letal, hemorrágico, necrotizante, fibrinolítica, procoagulante en plasma, protrombínica, fosfolipásica y fibrinogenolítica.² Dichas características, han atraído el interés médico y se han estudiado sus propiedades para poderlas aplicar en tratamientos para humanos.

La biomedicina ha aislado y caracterizado toxinas letales (venenos) de animales para tratamientos médicos, ejemplo de ello son las abejas, escorpiones, serpientes, entre otros.

Los venenos de animales varían dependiendo la especie, pero **en general son mezclas de proteínas, péptidos y enzimas**; además de elementos no proteicos, como carbohidratos y sales.

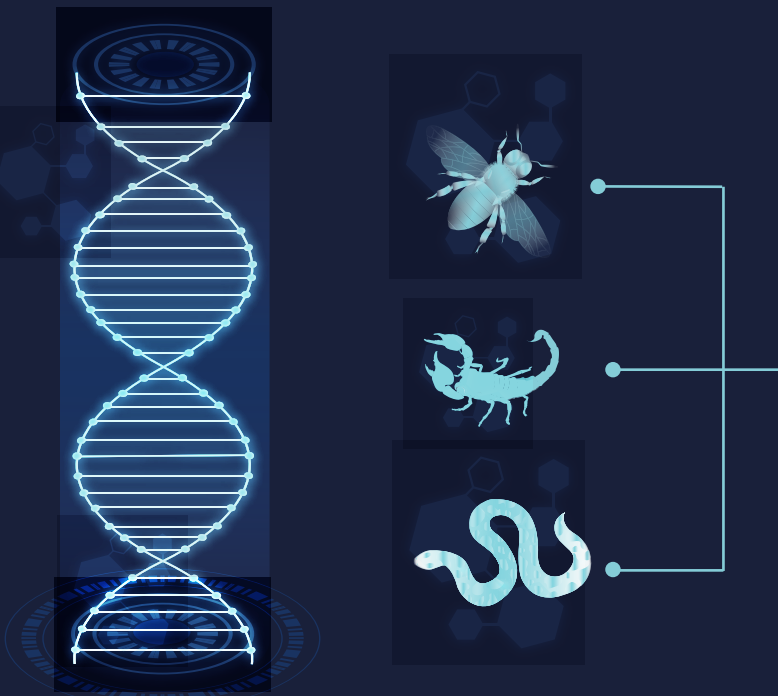


Figura 1. El uso de los venenos en la biomedicina

Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2023

Suplemento 1 Vol. 5 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

En este sentido, *Bothrops asper*, (Figura 2) representa la especie de serpiente clínicamente más importante en América Central y América del Sur, ya que ésta es responsable de aproximadamente el 50-80% de las mordeduras de serpiente en esas zonas. El veneno de *B. roedingeri* tiene acción hemorrágica (sangrado excesivo), edematógena (que se disemina por el torrente sanguíneo) y miotóxica (tiene un efecto tóxico en el músculo) local. Enzimáticamente, el veneno tiene una acentuada actividad de fosfolipasa A2 (PLA2), que es responsable de los efectos miotóxicos e inflamatorios. El veneno también es moderadamente proteolítico, lo cual podría afectar la coagulación por su capacidad para degradar el fibrinógeno, producir hemorragia y miotoxicidad por acción de las metaloproteasas de matriz.³



Figura 2. *Bothrops asper*

Agkistrodon (Agk.) billineatus (Figura 3) es una serpiente sumamente venenosa cuya área de distribución incluye México y América Central. De esta serpiente se aisló la billitoxina, que es una metaloproteínasa que hidroliza la cadena B oxidada de la insulina, así como las cadenas A α y B β del fibrinógeno. Aunque muchas toxinas hemorrágicas han sido bien caracterizadas bioquímicamente, se sabe relativamente poco sobre la patogenia de la hemorragia inducida por estas toxinas. Hay dos formas posibles en las que puede ocurrir una hemorragia. La primera es la hemorragia por diapédesis, donde las uniones intercelulares entre las células endoteliales capilares se ensanchan permitiendo que la sangre escape a través de ellos hacia el espacio del tejido conjuntivo. El otro tipo de hemorragia es donde las células endoteliales capilares se someten a lisis, lo que conduce a grandes espacios intracelulares a través de los cuales escapa la sangre. El veneno de *Agkistrodon (Agk.) billineatus* tiene acción proteolítica y causa severas necrosis locales, destrucción y derrame de los vasos sanguíneos y desprendimiento de los tejidos en el miembro afectado.⁴



Figura 3. *Agkistrodon (Agk.) billineatus*

En un estudio publicado recientemente sobre *Atropoidespicadoi*, *Cerrophidiontztzilorum*, *Metlapilcoatlus mexicanus*, *M. nummifer*, *M. occiduus*, *M. olmec*, y *Porthidiumporrasi*, se demostró que los venenos de estas serpientes son anticoagulantes, ya que interfiere con la escisión directa del fibrinógeno para formar coágulos de fibrina débiles.⁵

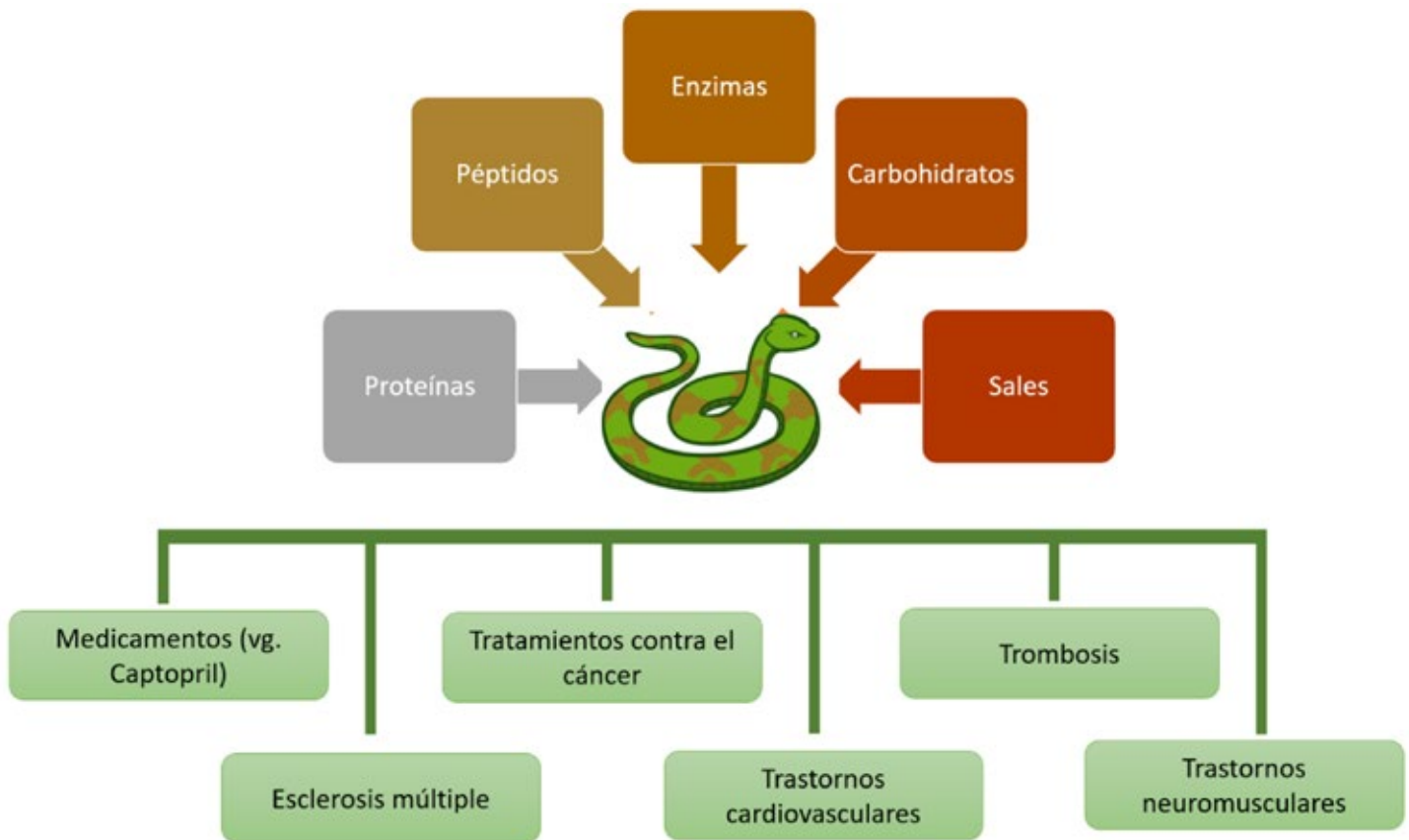


Figura 4. Diferentes usos del veneno de serpientes del continente americano utilizadas en la biomedicina.

USO TERAPÉUTICO DEL VENENO DE SERPIENTES

Existen muchas especies de serpientes que están siendo estudiadas para conocer su aportación a la salud humana. Con los diferentes tipos de veneno de estos animales se busca desarrollar medicamentos que ayuden a pacientes con problema de cáncer, trombosis, infarto al miocardio, hipertensión, entre otras enfermedades relacionadas con el flujo sanguíneo (Figura 4). A continuación, se presentará algunos usos de los venenos de serpientes.

POTENCIALES PROPIEDADES ANTICANCERÍGENAS

El cáncer se caracteriza por el descontrol del ciclo celular, la transformación celular y el escape de la apoptosis, la invasión, la angiogénesis y la metástasis. En esta última, las células cancerosas se separan del sitio donde se originaron y forman tumores nuevos en otras

Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2023

Suplemento 1 Vol. 5 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

partes del cuerpo. Para ello es necesaria la participación de diferentes proteínas como las integrinas.⁶

Las integrinas son glicoproteínas heterodiméricas transmembranales que participan en la adhesión célula-célula y célula-matriz extracelular, por lo que cumplen un papel crucial en el proceso de metástasis (proceso en que las células cancerosas se separan del sitio donde se originaron y forman tumores nuevos en otras partes del cuerpo). Por ello, las integrinas son un atractivo blanco terapéutico. En este sentido, se ha considerado el veneno de serpiente como objeto de estudio, debido a que contiene desintegrinas, que degradan a las integrinas inhibiendo el proceso de metástasis en cáncer.⁷

También se ha encontrado en el veneno de serpiente de cascabel, un factor inductor de apoptosis: la apoxina I, la cual es probable que se una al flavín adenín dinucleótido (FAD), para catalizar la desaminación oxidativa de L-aminoácidos y la actividad inductora de apoptosis.⁸ Además, muchas publicaciones han investigado la remisión de las células tumorales después del tratamiento con moléculas derivadas de venenos de serpiente; sin embargo, su aplicación aún está en proceso.⁹

PROPIEDADES ANTITROMBÓTICAS

La trombosis es la formación de un coágulo en el interior de un vaso sanguíneo de cualquier parte del cuerpo. Cuando se desprenden pueden causar un infarto agudo de miocardio o una embolia pulmonar.^{10,11}

Una estrategia para el desarrollo de agentes antitrombóticos que eviten estas complicaciones, ha sido el aislamiento de sustancias provenientes de serpientes venenosas. Por ejemplo, *Lachesisstenophrys* es una serpiente venenosa que se encuentra en América Central y América del Sur de cuyo veneno se aisló una enzima fibrinogenolítica y quinínogénica de 14 kDa y 116 residuos de aminoácidos,¹² por lo que es una de las fibrinogenasas más pequeñas aisladas hasta ahora de un veneno de serpiente.¹³ Los resultados apoyan el potencial uso de la enzima fibrinogenolítica como agente antitrombótico in vivo pues disminuye la concentración de fibrinógeno (FIB) sin alterar las funciones cardiovasculares o la estructura normal de los órganos estudiados.¹⁴

DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

Si bien, los venenos de serpiente representan un peligro para la salud humana, también representan un cúmulo importante de proteínas bioactivas que pueden aprovecharse para el descubrimiento de fármacos. Por ejemplo, *Captopril*® (*Enalapril*), *Integrilin*® (*Eptifibatide*) y *Aggrastat*® (*Tirofiban*) son medicamentos a base de veneno de serpiente, que han sido aprobados por la FDA.

Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2023

Suplemento 1 Vol. 5 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

En este sentido, el científico brasileño Sérgio Henrique Ferreira, encontró un péptido en el veneno de la serpiente yararaca de Brasil.¹² A partir de este péptido, en 1971 Ondetti y colaboradores dieron origen al medicamento llamado captopril, un inhibidor competitivo, altamente selectivo de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), esta inhibición da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a la disminución de la actividad vasopresora y secreción reducida de aldosterona. Por lo cual, se convirtió en un medicamento utilizado frecuentemente para pacientes que viven con hipertensión y otras afectaciones.¹⁵

Otros dos fármacos a base de desintegrinas de veneno de serpiente *Aggrastat*® (*Tirofiban*) e *Integrilin*® (*Eptifibatide*), están disponibles en el mercado como agentes antiagregantes plaquetarios. *Integrilin* es una inyección que se administra a pacientes con síndrome coronario agudo para disminuir la posibilidad de un nuevo ataque cardíaco o la muerte. *Integrilin* es un péptido diseñado para imitar una pequeña porción del inhibidor de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa que se encuentra en el veneno de la serpiente de cascabel pigmea del sureste de los Estados Unidos, *Sistrurus miliaris barbouri*.¹⁶

CONCLUSIÓN

Los venenos de serpiente pueden considerarse como bibliotecas de fármacos activos. Sin embargo, menos del 0.01% de estas toxinas han sido identificadas y caracterizadas.

Existen todavía muchas especies de serpientes que están siendo estudiadas para conocer su aportación a la salud humana. Con los diferentes tipos de veneno de estos animales se busca desarrollar medicamentos que ayuden a pacientes con problema de trombosis, infarto al miocardio, hipertensión, entre otras enfermedades relacionadas con el flujo sanguíneo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo de la doctora Beatriz Hernández Monjaraz por la elaboración de la figura 4 y a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE203421, por la revisión de estilo.

Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2023

Suplemento 1 Vol. 5 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

REFERENCIAS

1. Pereáñez JJA, Vargas MLJ. Toxinas de serpientes con alto potencial terapéutico y su uso en la biomedicina. *Iatreia*. 2009; 22(4): 382-391.
2. De Roodt AR, Estévez-Ramírez J, Paniagua-Solís JF, Litwin S, Carvajal-Saucedo A, Dolab JA, Robles-Ortiz LE, Alagón A. Toxicidad de venenos de serpientes de importancia médica en México. *Gac Med Mex*. 2005;141(1):13-21.
3. Lewis R, García M. Therapeutic potential of venom peptides. *Nature Rev Drug Discov*. 2003; 2: 790–802.
4. Ownby CL, Nika T, Imai K, Sugihara H. Pathogenesis of hemorrhage induced by bilitoxin, a hemorrhagic toxin isolated from the venom of the common cantil (*Agkistrodon bilineatus bilineatus*). *Toxicon*. 1990;28(7):837-46. doi: 10.1016/s0041-0101(09)80006-8.
5. Nina CO, OlazabalCD, QuispeAJ, Alzamora SA, Gomes HM, HuancahuireVS. Biochemical characterization of *Bothrops roedingeri* Mertens, 1942 snake venom and its edematogenic, hemorrhagic, and myotoxic activities. *Biomedica*. 2020;40(4):682-692.
6. Hamidi H, Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(9):533-548. doi: 10.1038/s41568-018-0038-z.
7. Jones L, Youngman NJ, Neri-Castro E, Guadarrama-Martínez A, Lewin MR, Carter R, et al. Differential Antivenom and Small-Molecule Inhibition of Novel Coagulotoxic Variations in *Atropoides*, *Cerrophidion*, *Metlapilcoatlus*, and *Porthidium* American Viperid Snake Venoms. *Toxins (Basel)*. 2022;14(8):511. doi: 10.3390/toxins14080511.
8. Torii S, Yamane K, Mashima T, Haga N, Yamamoto K, Fox JW et al. Molecular cloning and function analysis of apoxin I, a snake venom-derived apoptosis-inducing factor with L-amino acid oxidase activity. *Biochemistry*. 2000; 39(12): 3197-3205.
9. Vyas VK, Brahmabhatt K, Bhatt H, Parmar U. Therapeutic potential of snake venom in cancer therapy: current perspectives. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013; 3(2): 156-162.
10. Nigel Mackman. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451(7181):914-918. doi: 10.1038/nature06797.
11. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician*. 2012;86(10):913-919.

Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2023

Suplemento 1 Vol. 5 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

12. Vivas D, Inga R, Yarlequé A. Uso potencial de componentes del veneno de serpiente en el tratamiento del cáncer. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012;29(3):396-401. doi: 10.1590/s1726-46342012000300017.
13. Aragón OF. Characterization of a proteolytic enzyme from *Lachesis muta* venom (Serpentes: Viperidae). *Rev Biol Trop*. 1992; 40:209-213.
14. Markland FS Jr. Inventory of alpha- and beta-fibrinogenases from snake venoms. For the Subcommittee on Nomenclature of Exogenous Hemostatic Factors of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 1991;65(4):438-443.
15. Granados ZJ and Aragón OF. Alteraciones cardiovasculares inducidas por el veneno de *Lachesis muta* (Serpentes: Viperidae) y por su enzima fibrinogenolítica. *Rev Biol Trop*. 1998; 46(4): 1149-1157.
16. Mohamed Abd El-Aziz T, García Soares A, Stockand JD. Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving. *Toxins (Basel)*. 2019;11(10):564.

D.R. © Lagunas-Cruz MC. Veneno de serpientes utilizadas en la biomedicina para el mejoramiento de la salud. *CyRS*. 2023; 5 (1 suppl. 1): 1-8 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.1s.1>

Suplemento **Boletín de la evidencia** de la **Revista Casos y Revisiones de Salud**

Coordinador: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez
Información: María del Carmen Lagunas-Cruz
Ilustraciones: Beatriz Hernández y Catalina Armendáriz
Diseño: Catalina Armendáriz Beltrán

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus I,
Av. Guelatao #66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía
Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México
Tels.: 56230700 ext. 30770. Email: mendovic@unam.mx