



---

# APLICACIONES BIOMÉDICAS DE TOXINAS ANIMALES

---

TRABAJO FIN DE GRADO



**Autora:** Imane Boutitah

**Director:** Francisco Javier Moyano López

GRADO EN BIOTECNOLOGÍA

Departamento de Biología y Geología

Junio, 2020



<b>1-</b>	<b>RESUMEN/ ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1</b>	<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2</b>	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>2-</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>3-</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>4-</b>	<b>BLOQUE I. ASPECTOS BIOLÓGICOS.....</b>	<b>5</b>
<b>4.1</b>	<b>DIFERENCIA ENTRE VENENO Y TÓXICO.....</b>	<b>5</b>
<b>4.2</b>	<b>PAPEL BIOLÓGICO Y ASPECTOS EVOLUTIVOS DE LA POSESIÓN DE VENENOS .....</b>	<b>8</b>
4.2.1	Depredación .....	8
4.2.2	Defensa.....	9
4.2.3	Competencia intraespecífica .....	9
4.2.4	Reproducción.....	10
<b>4.3</b>	<b>DISTRIBUCIÓN DE LOS VENENOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS ANIMALES .....</b>	<b>11</b>
4.3.1	Equinodermos .....	12
4.3.2	Cnidarios.....	12
4.3.3	Anélidos .....	12
4.3.4	Moluscos .....	13
4.3.5	Ciempiés .....	13
4.3.6	Arácnidos.....	13
4.3.7	Crustáceos .....	14
4.3.8	Insectos.....	15
4.3.9	Peces.....	15
4.3.10	Anfibios.....	16
4.3.11	Reptiles.....	16
4.3.12	Aves .....	17
4.3.13	Mamíferos .....	17
<b>4.4</b>	<b>TIPOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VENENOS ANIMALES.....</b>	<b>18</b>
4.4.1	Veneno de anémonas de mar .....	19
4.4.2	Veneno de Conoidea .....	19
4.4.3	Veneno de himenópteros.....	20
4.4.4	Veneno de escorpiones .....	21
4.4.5	Veneno de arañas.....	21
4.4.6	Veneno de serpientes.....	21

<b>5-</b>	<b>BLOQUE II. ASPECTOS TERAPÉUTICOS.....</b>	<b>22</b>
	<b>5.1 USO TRADICIONAL DE LOS VENENOS. UN BREVE REPASO HISTÓRICO .....</b>	<b>22</b>
	<b>5.2 APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE TOXINAS ANIMALES .....</b>	<b>26</b>
	5.2.1 Aplicaciones terapéuticas de toxinas animales en distintas fases de desarrollo clínico	26
	5.2.1.1 Actividad anticancerígena .....	27
	5.2.1.2 Actividad neuroprotectora o neuromoduladora.....	32
	5.2.1.2.1 Enfermedad del Alzheimer .....	32
	5.2.1.2.2 Enfermedad de Parkinson .....	34
	5.2.1.2.3 Esclerosis lateral amiotrófica .....	35
	5.2.1.2.4 Esclerosis Múltiple.....	36
	5.2.1.2.5 Glaucoma.....	38
	5.2.1.3 Actividad analgésica .....	38
	5.2.1.4 Actividad cardiovascular.....	41
	5.2.1.4.1 Agentes antiplaquetarios e inductores de actividad plaquetaria .....	42
	5.2.1.4.2 Agentes procoagulantes y anticoagulantes .....	43
	5.2.1.4.3 Agentes trombolíticos .....	45
	5.2.1.4.4 Agentes vasodilatadores .....	45
	5.2.1.5 Actividad inmunomoduladora o inmuosupresora .....	46
	5.2.2 Fármacos derivados de toxinas animales aprobados para uso clínico .....	49
	<b>5.3 RETOS Y PERSPECTIVAS DE FUTURO.....</b>	<b>52</b>
<b>6-</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>54</b>

# 1- RESUMEN/ ABSTRACT

## 1.1 RESUMEN

Los venenos animales constituyen importantes recursos naturales para el desarrollo de agentes terapéuticos. La composición de los venenos incluye péptidos y proteínas que pueden dirigirse a varios canales iónicos, receptores y transportadores celulares de forma específica y potencial, y modificar su función. Este hecho ha arrojado luz sobre la investigación venómica y las aplicaciones de las toxinas animales como potenciales candidatos a fármacos en el tratamiento de enfermedades humanas. En esta revisión, se resumen los principales aspectos biológicos de los venenos animales y las principales aplicaciones terapéuticas de los mismos, incluyendo enfermedades cancerosas, neurodegenerativas, cardiovasculares, autoinmunes, así como dolor neuropático. Por otro lado, también se discuten los retos y las perspectivas en el desarrollo de fármacos a base de toxinas animales.

## 1.2 ABSTRACT

Animal poisons are important natural resources for the development of therapeutic agents. The composition of poisons includes peptides and proteins that can target various ion channels, receptors and cell transporters in a specific and potential way and modify their function. This has shed light on venomous research and applications of animal toxins as potential drug candidates in the treatment of human diseases. This review summarizes the main biological aspects of animal poisons and their main therapeutic applications, including cancerous, neurodegenerative, cardiovascular, autoimmune diseases, as well as neuropathic pain. On the other hand, challenges and perspectives in the development of animal toxin-based drugs are also discussed.

## 2- INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de las primeras civilizaciones hasta hoy en día, el cuidado de la salud ha sido uno de los temas más preocupantes para la humanidad. En consecuencia, gran parte de los esfuerzos se han basado en la investigación y el desarrollo de métodos y agentes terapéuticos cada vez más novedosos y consistentes. Antiguamente, en muchas culturas (china, egipcia, griega o romana) se han empleado secreciones o productos venenosos derivados de diferentes organismos para curar o aliviar los síntomas de alguna enfermedad. Actualmente, se conoce que la razón de este uso se debe a que los venenos constituyen unos importantes arsenales bioquímicos que guardan en su interior compuestos bioactivos que comúnmente son dados a conocer como toxinas. El término toxina deriva de la palabra griega τοξικός y se define como una sustancia derivada del metabolismo de una planta, un animal o de un microorganismo que funciona, de forma individual o sinérgica, dirigiéndose a componentes esenciales de los procesos fisiológicos y de señalización celulares provocando un efecto perjudicial en otro organismo vivo (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). Para entender la magnitud de tales efectos fisiológicos, es imprescindible estudiar la estructura, la función y el modo de acción de las toxinas, campo del cual se encarga la toxicología. En concreto, uno de los enfoques actuales más importantes consiste en la búsqueda y la identificación de moléculas bioactivas con alto potencial farmacológico contenidas en los venenos de ciertos organismos animales.

La gran diversidad biológica de nuestro planeta, especialmente de la composición los venenos animales es una realidad. El aprovechamiento de esta fuente tan prometedora contribuye al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos cada vez más efectivos sin comprometer la biosostenibilidad del planeta. Además, el auge de este campo se debe, en gran medida, al crecimiento y progreso de las técnicas bioquímicas, genéticas e informáticas, además de otras nuevas tecnologías de investigación que permiten estudiar en detalle la composición de estas complejas secreciones, del mismo modo que aceleran y facilitan el descubrimiento de sus componentes bioactivos. En efecto, el desarrollo de las denominadas tecnologías *ómicas* ha constituido uno de los avances más importantes de la ciencia y ha hecho hincapié en el progreso de la **venómica**.

La **venómica** constituye un campo interdisciplinario que integra distintas áreas de estudio, entre ellas, la genómica, la proteómica y la transcriptómica, y tiene como objetivo estudiar y comprender la naturaleza de los distintos componentes de los venenos animales, así como buscar su potencial biomédico. Esta disciplina se ve apoyada en el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante, que permite la producción de grandes cantidades de aquellas sustancias bioactivas de los venenos con el objetivo de poder estudiarlas y caracterizarlas. La gran ventaja que ofrecen algunas de estas sustancias bioactivas es su interacción extremadamente potente y específica con un objetivo molecular único. Si se conjuga esta capacidad excepcional de interacción con la gran biodiversidad de la composición de venenos animales, junto con el hecho de ser fuentes naturales, se obtiene una potencial herramienta biomédica que se puede usar tanto para la creación de fármacos como para la creación de plantillas de diseño de fármacos, sin olvidar que también puede optimizarse para ser usada como herramienta de diagnóstico clínico.

Actualmente existen fármacos basados en venenos animales que están aprobados por las administraciones correspondientes para ser comercializados, mientras que la gran mayoría se

encuentran en distintas etapas de desarrollo. Se espera que los avances en los campos de investigación antes mencionados contribuyan al nacimiento de agentes terapéuticos novedosos y efectivos, así como al aumento en el número de este tipo de medicamentos en los próximos años.

### 3- OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es ofrecer una revisión bibliográfica de los principales grupos de animales venenosos, así como realizar una evaluación de las aplicaciones terapéuticas de las toxinas aisladas de estos animales venenosos para ofrecer soluciones innovadoras a algunas de las enfermedades más importantes de la actualidad.

## 4- BLOQUE I. ASPECTOS BIOLÓGICOS

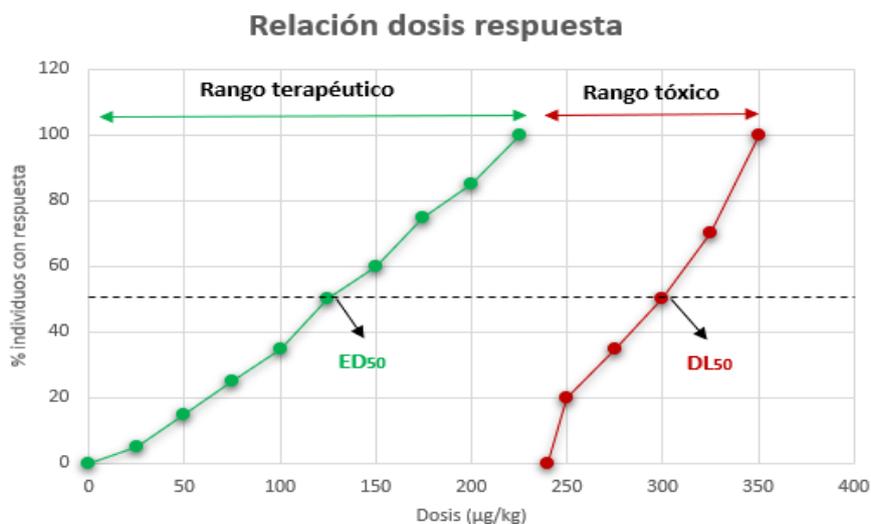
### 4.1 DIFERENCIA ENTRE VENENO Y TÓXICO

En los últimos años el gran crecimiento y desarrollo del campo de la Toxicología y la aparición de nuevas subdisciplinas, como la nanotoxicología, la toxicogenómica o la inmunotoxicología han generado nuevas fuentes de conocimiento que han hecho necesario buscar una nueva definición de los términos veneno y tóxico. En primer lugar, los términos **veneno** y **tóxico** no son equivalentes según los toxicólogos (Guitart & Giménez, 2012). Encontrar una definición para estos términos es una tarea difícil, ya que toda definición no es capaz de satisfacer todas las fronteras de las áreas de conocimiento. El término “veneno” proviene del latín *venenum* o “poción mágica”. Gran parte de la literatura científica describía a veneno como “secreción salivar” (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). Otras definiciones se basaban en algún aspecto u otro de los venenos, como por ejemplo su capacidad de provocar daño en otro organismo. Otra definición del mismo término proporcionada por el Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas (Beltrán, 1985) es “cualquier sustancia que incorporada al organismo es capaz de producir graves alteraciones orgánicas o funcionales e incluso la muerte”. Sin embargo, esta definición ha sido criticada por el hecho de que un veneno no “necesariamente provoca graves alteraciones orgánicas o funcionales” (Guitart & Giménez, 2012).

De acuerdo con Teofrasto de Hohenheim, *Paracelso*, (“Padre de la Toxicología”), «todas las cosas son veneno y nada es sin veneno, sólo la dosis hace una cosa, no un veneno» (Pörksen, 2003) . Esta afirmación que data del siglo XVI es el pilar fundamental sobre el cual se apoyan las definiciones de veneno y tóxico. Partiendo del anterior axioma, podemos considerar que los efectos de las sustancias varían en función de su dosis que es la propiedad compartida entre dicha sustancia y el organismo objeto (Stumpf, 2006). En efecto, podemos verificar este hecho exponiendo el ejemplo de una sustancia inocua, como el agua, que en una dosis muy alta puede llegar a ser tóxica para los organismos vivos o incluso existen sustancias muy tóxicas que en unas dosis muy reducidas puede ser inofensivas, como es el caso de las botulinas (Guitart & Giménez, 2012; Nelsen, 2014). Es decir, una misma sustancia puede comportarse de distintas maneras, incluso opuestas, en función de su concentración. De aquí deriva un nuevo concepto, la **toxicidad** o el **nivel de toxicidad**, que describe una cualidad extrínseca de los venenos o tóxicos y se asocia íntimamente con el organismo objeto (Laustsen, 2016).

En otras palabras, una misma sustancia puede ser venenosa o tóxica para un organismo concreto y no para otro. Las condiciones en las que se encuentra dicha sustancia (pH, temperatura), su dosis y el propio organismo que la recibe son los determinantes de su clasificación como venenosa, tóxica o inofensiva. En consecuencia, a partir del axioma antes mencionado, nace el siguiente: “la dosis hace el veneno o el remedio”. Por lo tanto, un medicamento o fármaco tendrá un índice terapéutico que no rebasará el nivel de toxicidad (Stumpf, 2006).

Por esta razón, la necesidad de evaluar las dosis seguras de un fármaco es primordial. Ello se lleva a cabo a través de estudios preclínicos cuyo objetivo es resolver el rango o intervalo de la dosis eficaz y los umbrales de las dosis tóxicas (Stumpf, 2006). Tocando este tema con un poco más de profundidad, los ensayos de toxicidad son bioensayos que consisten en exponer tejidos u organismos vivos, o grupos de organismos vivos a unas concentraciones de la sustancia que se quiere evaluar durante un periodo de tiempo (Carmona & Zárate, 2008). En este tipos de bioensayos cobra gran importancia el eliminar factores que pueden modificar la respuesta, es decir, factores que pueden modificar la toxicidad de la sustancia, como pueden ser las condiciones de salud de los organismos seleccionados, el nivel de susceptibilidad de dichos organismos, las condiciones ambientales.... En definitiva, la eliminación de estos factores se consigue mediante el establecimiento de unas condiciones constantes y, por lo tanto, el tipo de respuesta que se obtendrá dependerá de las condiciones de la sustancia a evaluar. Además, se puede realizar el mismo experimento variando solamente la vía de absorción para determinar a través de que vía es más tóxica la sustancia. Existen varias variables que se estudian, tales como la concentración efectiva media, la concentración inhibitoria media o la dosis efectiva media durante el bioensayo (figura 1). Dos de las variables más cruciales son la dosis letal 50 ( $LD_{50}$ ) y la concentración letal 50 ( $CL_{50}$ ). La primera hace referencia a la dosis que provoca la muerte del 50% de los individuos del experimento, y la segunda hace referencia a la concentración de sustancia que provoca la muerte del 50% de los individuos del experimento durante un periodo de tiempo concreto. Los bioensayos de toxicidad evalúan las relaciones existentes entre las dosis y las concentraciones de la sustancia ensayada (Carmona & Zárate, 2008). La conclusión más importante que se determina a través de estos ensayos es el índice terapéutico que relaciona la dosis letal media y la dosis efectiva media (Martínez, 2020).



**Figura 1:** Curvas de las relaciones entre la dosis de una determinada sustancia y el porcentaje de individuos que muestran respuesta. En verde aparece el rango terapéutico y en rojo, el rango tóxico.

Por otro lado, como se mencionó al principio, veneno y tóxico no hacen referencia al mismo concepto. Existen varias diferencias que establecen el límite conceptual entre ambos a pesar de que, en muchas ocasiones, la literatura científica ha incluido a ambos términos bajo el mismo significado, ya que comparten el hecho de que son sustancias compuestas por moléculas llamadas toxinas. Estas diferencias se encuentran resumidas en la *tabla 1*. Una forma de diferenciar tóxico de veneno es calificar todos los venenos como tóxicos, pero excluir que todos los tóxicos son venenos, ya que los tóxicos comprenden otros grupos de sustancias no venenosas, como, por ejemplo, los fármacos. En este aspecto, se sostiene que un tóxico puede comportarse como un veneno al aumentar su dosis. En pocas palabras, **la diferencia fundamental entre tóxico y veneno es la dosis**. No obstante, los toxicólogos y los biólogos argumentan que la diferencia principal entre ambos términos radica en el sistema de transporte (Nelsen, 2014). Los venenos son inyectados de forma activa a través de un sistema de transporte especializado, mientras que los tóxicos pueden ser tanto ingeridos como inyectados (Nelsen, 2014; Leeming, 2019). Además, los venenos se relacionan con mayor frecuencia con la función de depredación y los tóxicos, con la defensa del organismo (Nelsen, 2014). Esta gran diferencia se fundamenta en la composición bioquímica de los venenos y los tóxicos. Los venenos son unas complejas mezclas de proteínas que no pueden atravesar la barrera intestinal cuando son ingeridos y, por lo tanto, no son efectivos en tales casos. Los tóxicos son, desde el punto de vista bioquímico, pequeñas moléculas orgánicas que pueden ser efectivas tanto ingeridas como inyectadas en el organismo objetivo (Leeming, 2019).

Diferencias	Venenos	Tóxicos
<b>Bioquímica</b>	Complejas mezclas de proteínas	Pequeñas moléculas orgánicas
<b>Toxicidad o venenosidad</b>	Todos los venenos son tóxicos	No todos los tóxicos son venenos
<b>Dosis</b>	Tóxicos en bajas dosis	Tóxicos en altas dosis
<b>Sistema de transporte efectivo</b>	Transporte activo: inyección (mordedura o picadura)	Transporte activo (inyección) o transporte pasivo (ingestión)
<b>Función biológica más común</b>	Depredación	Defensa
<b>Organismos</b>	Mayormente peces y anfibios	Mayormente reptiles y artrópodos

*Tabla 1: principales diferencias entre venenos y tóxicos*

Volviendo a la definición de veneno, una reciente definición sugerida por Gopalakrishnakone & Malhotra (2017) se basa en las seis características siguientes de los venenos: el veneno se produce y/o se almacena en una estructura especializada (una glándula o células nematocísticas), el veneno se transporta a otro organismo a través de un sistema especializado, el veneno se transfiere a través de una lesión, el veneno es activamente transferido a otro organismo, la función del veneno beneficia el animal venenoso y el veneno contiene moléculas (toxinas) que interfieren con los procesos fisiológicos o bioquímicos en el organismo objetivo. En resumen, estos autores proponen que un veneno es una

**“sustancia biológica producida por un organismo que contiene moléculas, toxinas, que interfieren en los procesos fisiológicos o bioquímicos de otro organismo, que ha desarrollado el organismo venenoso para obtener un beneficio propio. El veneno se produce y/o se almacena en una estructura especializada y se transfiere activamente a otro organismo a través de una lesión por medio de un sistema de transporte especializado”**. En añadido, desde el punto de vista bioquímico, se considera a los venenos como unas mezclas complejas de componentes principalmente proteicos que comprenden distintas actividades biológicas (Solís, 2020).

Con respecto a la definición de tóxico o, más bien, sustancia tóxica, ésta consiste en una **sustancia capaz de producir efectos perjudiciales en un organismo vivo al entrar el mismo en contacto con dicha sustancia a través de la ingestión o la inyección**. Es decir, se califica como “tóxico” la cualidad de una sustancia de causar daño en un organismo o sistema biológico cuando está presente en unas condiciones determinadas (Guitart & Giménez, 2012).

En último lugar, definiremos el concepto de toxina, que es la característica común en la definición de tóxico y veneno. De acuerdo con lo dicho anteriormente, una toxina puede ser definida como **cualquier molécula que presente en cantidades biológicamente relevantes, dependiendo de la dosis, causen lesiones fisiopatológicas a un organismo vivo, provocando una reducción de la funcionalidad y de la viabilidad al mismo** (Nelsen, 2014). Son, por tanto, las partes constituyentes de los venenos o los tóxicos.

## 4.2 PAPEL BIOLÓGICO Y ASPECTOS EVOLUTIVOS DE LA POSESIÓN DE VENENOS

La presión de selección aplicada durante la evolución de los sistemas venenosos animales ha causado que éstos cumplan una amplia gama de funciones biológicas. A pesar de que algunos organismos son reconocidos por una función venenosa concreta, también pueden tener otra función, aunque menos desarrollada (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). Es decir, un mismo organismo venenoso puede utilizar su veneno con distintos fines. En cualquier caso, no es de sospechar que la adquisición de venenos o el desarrollo de ellos ha conferido a esos organismos una ventaja evolutiva frente a los que carecen de esta característica. A continuación, se expondrán las funciones biológicas más conocidas de los venenos animales (figura 2):

### 4.2.1 Depredación

Es la función principal de los venenos animales y es una función compartida por distintos grupos de animales. A veces los mecanismos de depredación se encaminan hacia la incapacitación o la inmovilización de la presa, otras veces son dirigidos hacia la muerte de la misma. Además, esta función se ve reforzada mediante enzimas proteolíticas que facilitan y aceleran la velocidad de digestión de sus presas. Otro mecanismo, no menos importante, es el parasitismo. Este último engloba a los parásitos que se alimentan de sangre y también a otros organismos que inyectan veneno en sus presas e inducen distintos cambios genéticos en ellas para asegurar una fuente de alimento para su descendencia en una fecha posterior

(Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). Por ejemplo, la avispa *Asobara* consigue paralizar a su presa para conseguir una fuente almacenable de alimento para sus larvas. Se ha propuesto que el motor de la evolución de las composiciones venenosas reside en la selección natural de la dieta del animal. En efecto, se ha comprobado que la variación en la composición del veneno ejerce efectos diferenciales contra diferentes presas. También se han evidenciado casos en los cuales el motor principal de la evolución se basa en la economía metabólica del veneno. En consecuencia, se ha sugerido una evolución adaptativa de las secreciones venenosas.

#### 4.2.2 Defensa

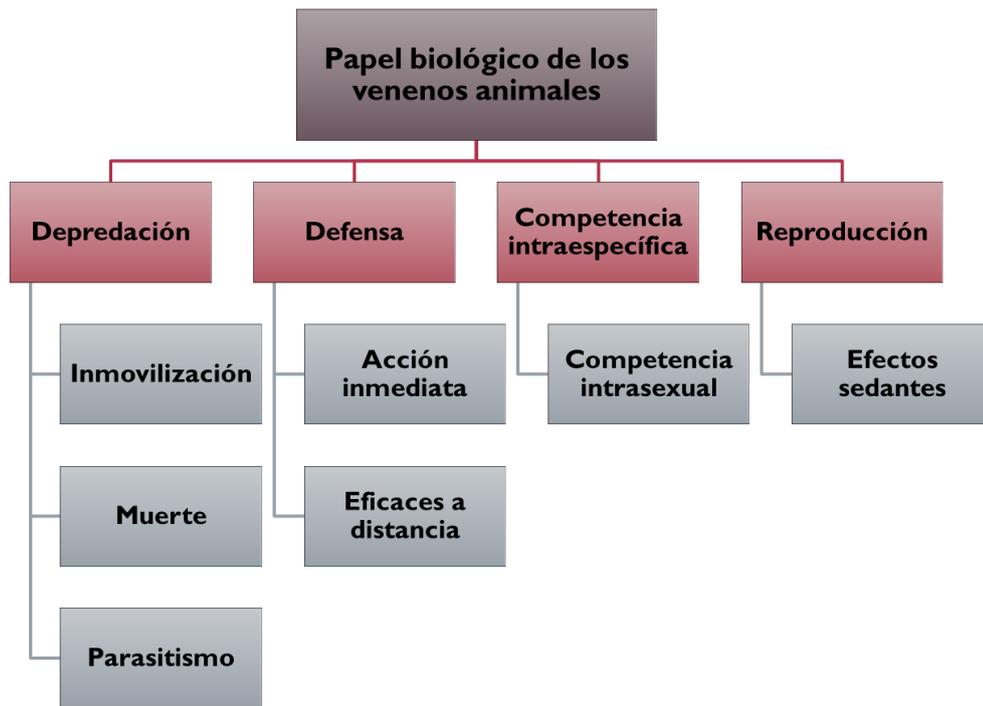
Es otra de las funciones más comunes de los venenos animales. Los organismos venenosos utilizan sus venenos para defenderse de sus depredadores o agresores. Muchas veces los organismos que utilizan veneno para la función de depredación usan su veneno para la defensa como función secundaria. Se ha descrito que los venenos defensivos suelen ser más simples desde el punto de vista bioquímico que los venenos de depredación. Otro aspecto interesante de los venenos de defensa es el hecho de que han evolucionado para ser eficaces a distancia, es decir, manteniendo al organismo alejado de su agresor. Además, la otra ventaja evolutiva que han adquirido este tipo de venenos es su acción rápida e inmediata en el agresor, ya que un retraso en la efectividad de estos puede proporcionar el tiempo suficiente al agresor para defenderse. Ello se debe a sus toxinas que pueden actuar a nivel de los receptores neuromusculares. Actualmente, las evidencias existentes sobre la evolución del veneno de defensa han sugerido una menor evolución adaptativa, sin embargo, es importante hacer hincapié en que este campo de investigación ha recibido poca atención (Casewell et al., 2013). Por otro lado, se ha propuesto que la evolución de la composición del veneno para la depredación y la evolución de la composición del veneno para la defensa son dos fuerzas selectivas recíprocas entre sí. Para entender esta coevolución es importante destacar la frecuencia y la ecología de las interacciones entre los depredadores y sus presas, además de estudiar las presiones de selección que actúan sobre ambos (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017).

#### 4.2.3 Competencia intraespecífica

Es una función poco común entre los animales. No obstante, se conocen algunos animales mamíferos que utilizan sus venenos para competencia intraespecífica. Hasta la fecha se ha demostrado esta función en los ornitorrincos (*Ornithorhynchus anatinus*) y parece ser que también la han desarrollado las especies de loris del género *Nycticebus*. Se ha postulado que la competencia intrasexual por las hembras haya sido el motor principal de la evolución de estos venenos (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). Sin embargo, cabe recordar que estos mamíferos también utilizan sus venenos para otras funciones como, por ejemplo, la defensa.

#### 4.2.4 Reproducción

Esta función es muy específica y está reservada para los escorpiones del género *Hadogenes*. Se han estudiado casos en los cuales las especies del género antes mencionado inyectan su veneno durante el cortejo y acaban desencadenando efectos sedantes en sus presas hembras. También se ha observado que los machos suelen poseer colas de una longitud mayor que las colas de las hembras, lo que sugiere que facilitan la interacción (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). Este campo de investigación está muy desatendido, sin embargo, puede ser una excelente fuente de drogas farmacéuticas con efectos sedantes.



**Figura 2:** esquema que recoge las funciones biológicas de los venenos animales

Siempre se han descrito los venenos como complejas mezclas de toxinas, pero cabe preguntarse qué factor clave ha provocado que estas secreciones tengan tan gran diversidad de componentes y cuál es la razón por la cual los animales venenosos invierten tanta energía metabólica en sintetizarlos. La respuesta a estas preguntas radica en el concepto de coevolución.

Existe una hipótesis que apoya la idea de que los venenos de función depredadora, armas bioquímicas simples, consiguieron provocar la aparición de venenos de defensa como una respuesta de resistencia que previene o dificulta la actividad de los primeros. Ambos tipos sufrieron una presión selectiva mutua. De esta manera existen ejemplos de grupos de especies de animales que no se ven afectados por un tipo de veneno en concreto, mientras que el mismo veneno puede ser letal para otro grupo de especies. La capacidad de los venenos con función depredadora de paralizar o matar a un grupo de especies, y la capacidad de los venenos con función de defensa de neutralizar parcial o totalmente los efectos negativos de un veneno, fueron adquiriendo cada vez más potencia gracias a la síntesis de

nuevos componentes tóxicos desconocidos para sus presas o neutralizantes de amplia gama, respectivamente. En este sentido, hay esperanza del nacimiento de nuevas toxinas como consecuencia de las interacciones continuas entre presas y depredadores (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). No obstante, todavía no se ha conseguido descifrar completamente y con exactitud el misterio de la complejidad de los venenos animales.

### 4.3 DISTRIBUCIÓN DE LOS VENENOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS ANIMALES

Se definen como animales venenosos aquellos con capacidad de producir metabolitos secundarios (toxinas) con el fin de obtener alimento mediante la depredación o para defenderse del ataque de otros depredadores. Hasta el momento se conocen más de 220.000 especies de animales venenosos, que corresponden a un porcentaje del 15% de la biodiversidad animal de todo el planeta. Entre los animales venenosos encontramos: invertebrados, como los equinodermos (erizo de mar), cnidarios (corales), anélidos, moluscos (caracoles), artrópodos (crustáceos, insectos), miriápodos (ciempiés) y arácnidos (arañas); así como también vertebrados, como algunos peces, anfibios, reptiles, aves e incluso mamíferos (figura 3) (Solís, 2020). En los siguientes apartados se describen cada uno de estos grupos.



Figura 3: distribución de los venenos en los principales grupos de animales

### 4.3.1 Equinodermos

De todos los equinodermos conocidos, los subgrupos relacionados con el desarrollo del veneno son dos: Asteroidea (estrellas de mar) y Echinoidea (erizos de mar). Ambos subgrupos utilizan el veneno como mecanismo para la defensa. Existen estudios que revelan dos tipos de apéndices venenosos que poseen los equinodermos para la defensa: las espinas y los “pedicelarios” (Coppard, 2012). Las espinas de los erizos de mar poseen una glándula de veneno de tamaño grande e intercalados entre las espinas, se encuentran los pedicelarios, que son apéndices con capacidad de capturar e inyectar veneno en el organismo presa. Una de las estrellas de mar más importantes a nivel toxicológico es la “corona de espinas” depredadora de coral *Acanthaster planci* (Reumont et al., 2014).

En cuanto a la composición del veneno, se ha sugerido que existen 3 tipos de proteínas componentes de la toxina activa de *Acanthaster planci*: un factor anticoagulante “plancinina”, fosfolipasas A<sub>2</sub> (AP-PLA 2 -I y II) y “plancitoxina” I y II (dos factores letales de ratón). Curiosamente se ha comprobado que la “plancitoxina” es una toxina que comparte una secuencia conservada con las enzimas desoxirribucleasa II de mamíferos (Reumont et al., 2014). Por otro lado, estudios realizados sobre el veneno de *Toxopneustes pileolus*, la especie venenosa de erizos de mar más conocida, caracterizaron dos componentes sumamente importantes en la actividad de su veneno: la contractina A y una proteína hemo tipo citocromo b83 AA denominada “peditoxina”. El primer componente resultó ser el responsable de la contracción del músculo liso y el segundo se comprobó que era el causante del choque anafiláctico y de la muerte (Nakagawa, 1991; Kuwabara, 1994).

### 4.3.2 Cnidarios

Este grupo incluye los corales, las medusas y las anémonas de mar. Todos ellos son capaces de producir venenos en estructuras especializadas conocidas como nematocistos, y de inyectarlos en un organismo objetivo a través de un aparato muy sensible al contacto. Estos venenos se componen de una mezcla de neurotoxinas que son capaces de provocar daños letales mediante parálisis respiratoria en sus presas o incluso en humanos (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017).

### 4.3.3 Anélidos

Hasta la fecha no se sabe si el grupo de los oligoquetos poseen algún tipo de veneno. Sin embargo, los poliquetos y los hirudíneos sí se conoce que producen veneno. Por ejemplo, en el caso de las sanguijuelas, sus venenos están compuestos por toxinas que previenen la coagulación sanguínea para evitar la respuesta inflamatoria en su presa y, por lo tanto, consiguen ganar mayor tiempo de alimentación en la sangre del huésped. Otro ejemplo lo constituyen los gusanos de sangre del género *Glycera* que producen un veneno de tipo neurotóxico y lo inyectan con sus mandíbulas en sus presas para conseguir inmovilizarlas y alimentarse de ellas. Podemos destacar también la existencia de otros poliquetos, como Amphinomida que poseen aparatos especializados formados por espinas frágiles que cuando son tocadas por un depredador, se rompen y liberan veneno (Reumont et al., 2014).

#### 4.3.4 Moluscos

Entre los grupos de moluscos venenosos más importantes se encuentran los gasterópodos y los cefalópodos. Una característica destacable de los moluscos nudibranchiales es su capacidad de secuestrar el aparato venenoso de sus presas cnidarias y usarlo en su defensa (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). En el grupo de los gasterópodos, el veneno de las especies del género *Conus* es el mejor estudiado. Se compone de una mezcla de neurotoxinas que incapacitan mediante parálisis respiratoria a las presas, cuyo movimiento es muy rápido desde el punto de vista del caracol y, de esta manera, consiguen alimentarse de ellas. Cabe destacar que los *Conus* producen venenos separados con dos funciones diferentes: depredación o defensa. Este hecho sugiere que este género ha sido sometido a una doble presión de selección para ambas funciones (Dutertre, 2014). Se ha descubierto que algunas especies de este género son capaces de producir envenenamientos letales en humanos.

Por otro lado, el subgrupo de los cefalópodos es conocido por poseer veneno. La función principal es la depredación, aunque también se usa como defensa química (Fry, 2009). Al igual que el veneno del género *Conus*, su mecanismo es causar parálisis en sus presas. Además, se ha reportado que los pulpos de anillos azules (*Hapalochlaena*) son capaces de provocar la muerte en humanos a través de la inyección de su veneno, cuyo componente principal es la tetradoxina. Este componente se encuentra tanto en el veneno como en el interior del cuerpo de estos pulpos con el fin de asegurar su defensa (Williams, 2011).

#### 4.3.5 Ciempiés

Los ciempiés, también también conocidos como centípedos o escolopendras, poseen glándulas productoras de veneno que se sitúan en el primer par de segmentos de su tronco. Su veneno produce la inmovilización de sus presas que pueden ser tanto insectos como vertebrados. A cerca de la composición de su veneno, se sabe que se compone de proteínas, lipoproteínas, lípidos, polisacáridos, serotonina, histamina y proteinasas (Acosta, 2004). La función principal de este veneno es la defensa, aunque también se usa para la depredación. El modo de inyección del veneno ocurre a través de pellizco y se pueden distinguir dos fases: una primera fase en la cual actúan las toxinas de acción rápida y de corta duración provocando una parálisis muscular; y, una segunda fase en la cual actúan las toxinas de acción lenta produciendo una cierta descomposición del músculo esquelético y un paro cardíaco (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017).

#### 4.3.6 Arácnidos

En el seno de este grupo tan diverso, es posible encontrar distintos subgrupos que poseen venenos, entre ellos arañas, escorpiones, ácaros, garrapatas y pseudoescorpiones. Existen muchos estudios sobre los venenos de las arañas y se considera que su principal actividad biológica es la depredación (Sannanigaiah, 2014). También hay estudios que respaldan que, a pesar de que las arañas tienen fama de causar graves daños en humanos, solamente 10 ó 20 especies de las 50.000 especies de arañas son capaces de provocar envenenamientos graves en humanos. Los principales componentes del veneno de arañas suelen ser neurotoxinas insecticidas y paralizantes (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017).

Por su lado, los escorpiones poseen un tipo de veneno que se caracteriza por cumplir distintas funciones: defensa y depredación e incluso se ha postulado que también lo utilizan durante el apareamiento. Los escorpiones son conocidos por expulsar inicialmente un veneno primario denominado generalmente preveneno y, posteriormente, un veneno secundario. El primer tipo produce dolor y el segundo provoca parálisis y muerte. Su veneno se compone de una mezcla compleja de sales, péptidos, proteínas, pequeñas moléculas y alto contenido en  $K^+$ . Entre los péptidos del veneno, destacan los bloqueadores de los canales de potasio. Esta herramienta produce una gran despolarización local de la membrana de las células de su presa (Inceoglu et al., 2003).

Otros arácnidos productores de veneno son los ácaros y las garrapatas. Se trata de ectoparásitos que afectan tanto a humanos como a animales domésticos y ganado. Se alimentan succionando sangre de sus hospedadores. Por este motivo, poseen veneno en su saliva que manifiesta propiedades anticoagulantes que se deben a la presencia de agentes anticoagulantes como la calcaratina o la botrojaracina en garrapatas (Motoyashiki et al., 2003; Zingali et al., 1993). La presencia de estas sustancias anticoagulantes reduce la respuesta inmunitaria en el organismo hospedador. Entre los efectos más comunes de los venenos de ácaros y garrapatas, destaca la parálisis motora y la capacidad de provocar insuficiencia respiratoria o muerte (Cruz et al., 2014).

Finalmente, los pseudoescorpiones poseen una o dos glándulas venenosas para depredar artrópodos. Se han reportado estudios que demuestran efectos de parálisis inmediata y muerte rápida (minutos) de moscas u hormigas presas de los pseudoscorpiones. También pueden provocar una muerte más lenta caracterizada por espasmos convulsivos en la presa (Santibáñez et al., 2018). Mediante estudios de transcriptómica, se reveló que el veneno de los pseudoescorpiones se compone de fosfolipasas, proteasas e inhibidores de la peptidasa (componentes comunes al resto de arácnidos venenosos) y otras toxinas exclusivas de este grupo (Reumont et al., 2014).

#### 4.3.7 Crustáceos

El primer crustáceo venenoso descubierto fue *Xibalbanus tulumensis* perteneciente a la clase Remipedia. Las especies de la clase Remipedia se caracterizan por habitar en cuevas, carecer de ojos, pigmentos y poseer desarrolladas vías olfativas. En un estudio reciente se descubrió que el aparato de veneno de *X. tulumensis* es relativamente complejo y cuenta con unas glándulas venenosas que codifican homólogos de toxinas, entre ellos enzimas, similares a los encontrados en otros taxones. Su objetivo principal es la depredación. Según estudios de transcriptómica, el veneno de *X. tulumensis* se compone principalmente de peptidasas S1, quitinasas y una neurotoxina putativa. Se ha especulado que las peptidasas juegan un importante papel en el envenenamiento facilitando la inmovilización y la digestión de las presas; y que las quitinasas ayudan al ablandamiento y a la rotura de los exoesqueletos de quitina de sus presas. Por último, se sugiere que la neurotoxina es la responsable de la rápida inmovilización (Reumont et al., 2017).

### 4.3.8 Insectos

Existen distintos grupos de insectos venenosos: chinches, escarabajos, himenópteros, lepidópteros, pulgas y moscas. Los chinches contienen piezas bucales perforadas y chupadoras que les permiten inyectar veneno en su presa. Muchos venenos de insectos contienen toxinas paralizantes y componentes digestivos. Se sabe también que los escarabajos de la clase Dysticidae poseen venenos que causan parálisis en sus presas y ello les facilita alimentarse de presas de mayor tamaño, como peces (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017).

El veneno de las especies de lepidópteros e himenópteros, en la mayoría de los casos, suele contener componentes causantes de dolor y molestias. Las hormigas constituyen un grupo muy importante y posiblemente sean los organismos venenosos más abundantes. Los estudios de la composición de los venenos de estos últimos, sugiere que sean una fuente destacable de sustancias bioactivas únicas. El veneno de hormiga se compone de una mezcla compleja de proteínas, enzimas, péptidos, aminos biogénicas, ácido fórmico y alcaloides. Su función biológica es diversa: defensa, depredación o comunicación social (Aili et al., 2014).

El envenenamiento provocado por abejas no solo puede causar dolor y molestias, sino también puede producir reacciones tóxicas, anafilácticas o sistémicas que ponen en peligro la vida del huésped. Ello se debe a la fosfolipasa A2, melitina y apamina que componen su veneno, entre otras sustancias químicas (Peña et al., 2006).

Existe poca información acerca del veneno de las orugas, sin embargo, se conoce que provoca un dolor y una irritación fuertes e incluso algunas especies son capaces de transferir su veneno a los sistemas sanguíneos y producir efectos letales en mamíferos y humanos (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017).

### 4.3.9 Peces

Existen más de 200 especies de peces conocidos o sospechosos de poseer sustancias venenosas. Se incluyen pez escorpión, pez piedra, pez cebra, rayas, pez sapo, pez gorgojo, algunas especies de tiburón, pez cirujano, pez rata, bagre y blenio. Generalmente el aparato venenoso de los peces consiste en espinas con distinto grado de desarrollo ubicadas en una localización concreta según la especie (Church & Hodgson, 2002).

Se ha sugerido que el aparato de veneno de los peces se desarrolló recientemente, ya que, a pesar de que los peces son más desarrollados, no dejan de tener un aparato de veneno primitivo con respecto a otros grupos de animales, como las arañas (Kem, 1988). Adicionalmente, se sabe desde hace varias décadas que muchas especies de peces secretan ictiocrinotoxinas a través de su piel. Se trata de unas toxinas que incapacitan a otros organismos marinos y, además, se cree que poseen actividad antibacteriana (Church & Hodgson, 2002).

Con respecto a la composición del veneno de peces, se han aislado varias toxinas y los resultados demostraron que, generalmente, una sola toxina en un veneno era la responsable de los efectos cardiovasculares, neuromusculares y citolíticos (Church & Hodgson, 2002). Se trata de potentes neurotoxinas que inducen parálisis respiratoria en la presa (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017).

#### 4.3.10 Anfibios

Los anfibios considerados como organismos venenosos son *Pleurodeles* y *Echinotriton* (dos géneros de salamandras), y varias especies de ranas, como *Corythomantis greeningi* y *Aparasphenodon brunoi*. En estas dos últimas se ha descubierto que el veneno se encuentra en una especie de espinas dorsales de la cabeza que pueden perforar la piel de otros organismos e inyectarles su veneno. Los *Pleurodeles* como *P. waltl* pueden perforar la piel de otros organismos gracias a las puntas de sus costillas, las cuales inyectan veneno en sus agresores. En la composición del veneno se encontraron toxinas denominadas bufonina, bufogina y bufotalina que provocan, a grandes rasgos, problemas cardiovasculares y parálisis respiratoria en los organismos donde son inyectadas (Jared et al., 2015). La familia Dendrobatidae se considera como la más peligrosa desde el punto de vista de la toxicología, ya que engloba varios grupos de anfibios muy tóxicos como, por ejemplo, la especie *Phyllobates terribilis* o *Dendrobates histrionicus* (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). Se ha aislado a partir de sus venenos neurotoxinas de muy bajo peso molecular, en concreto, dos alcaloides esteroides: batracotoxina e histrionicotoxina. Se ha informado que la especie *Phyllobates terribilis* es la más peligrosa, ya que  $1 \times 10^{-6}$  gramos de su veneno es suficiente para producir la muerte de un humano adulto (Jared et al., 2015). En general, el objetivo de estos venenos es la defensa y la protección.

#### 4.3.11 Reptiles

Los venenos de los reptiles han recibido mucha atención y esto se ha plasmado en muchos estudios. Se consideran organismos venenosos las serpientes y dos especies de la familia Helodermatidae: *Heloderma suspectrum* y *Heloderma hurridum*. Se trata de dos especies de lagartos que utilizan su veneno como herramienta de defensa. Poseen glándulas salivares venenosas e inoculan su veneno dentro de sus agresores a través de sus dientes (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). La toxina principal de su veneno se conoce como helodermina y sus funciones principales están relacionadas con actividades neurotóxicas y citotóxicas (Osorio et al., 2007).

Quizás la mayor atención la han recibido las serpientes. La superfamilia Colubroidea engloba a todas las especies de serpientes peligrosas para el ser humano. El veneno de las serpientes está compuesto por las mezclas más ricas en enzimas y toxinas de la naturaleza (Roodt et al., 2005). La toxicidad causada por sus venenos se basa en la suma de los efectos producidos por sus componentes enzimáticos y tóxicos. Se demostró que los venenos de *Micrurus nigrocinctus* y *Crotalus scutulatus*, dos especies de vipéridos, poseen una alta capacidad neurotóxica y letal, debido a sus neurotoxinas, que en el caso de *Crotalus scutulatus* tiene especial importancia la mojavetoxina (Roodt et al., 2005). Además, los venenos de los vipéridos generalmente tienen una alta capacidad hemorrágica y coagulante, debido a la presencia de hemorraginas y de enzimas parecidas a las trombinas, respectivamente. También se han aislado a partir del veneno de los vipéridos, toxinas como la botrocetina y la aspercetina que generan agregación plaquetaria (Gutiérrez, 2002).

Por otro lado, se ha caracterizado también el veneno de *Crotalus durissus terrificus*, una víbora de cascabel, que posee gran actividad neurotóxica y miotóxica. Estas actividades se deben en su mayoría a la crotoxina que consiste en la fusión de una fosfolipasa A2 y una proteína denominada crotapotina.

Además de esta neurotoxina, se ha identificado una miotoxina responsable de los efectos de la parálisis espástica, la crotamina. La acción de esta última consiste en una despolarización de la membrana de las fibras musculares que conduce a la contracción muscular (Gutiérrez, 2002).

Es destacable la cascabel *Crotalus durissus terrificus* por su actividad antinociceptiva a diferencia de los venenos de gran parte de los vipéridos que inducen efectos hiperalgésicos (Giorgi et al., 1993). También se han caracterizado varias metaloproteinasas hemorrágicas del veneno de serpientes de la familia Viperidae como, por ejemplo, *Bothrops asper* (Franceschi et al., 2000). Estas enzimas son las inductoras de hemorragias, mionecrosis, fibrinólisis, así como otros efectos patogénicos de los envenenamientos (Gutiérrez & Rucavado, 2000).

#### 4.3.12 Aves

Desde el año 1992 se conoce que el ave *Pitohui dichrous* produce efectos tóxicos al entrar en contacto con su piel o plumas (Dumbacher et al., 1992). Actualmente hay distintos estudios que demuestran que varias especies del género *Pitohui* poseen una neurotoxina llamada homobatraco toxina (Bartram & Boland, 2001). Se trata de un veneno no proteínico compuesto por toxinas alcaloides esteroideas. Desde el punto de vista molecular, su función es inducir una despolarización de las membranas de las células nerviosas, musculares y cardíacas. Son capaces de provocar efectos letales en humanos. Del mismo modo, se ha descubierto otro ave no relacionado con el género, pero con un espectro similar de batracotoxinas: *Ifrita kowaldi* (Bartram & Boland, 2001). La principal función biológica de estos venenosos es la protección contra depredadores. Curiosamente este tipo de neurotoxinas también se han identificado en especies de ranas del género *Phylllobates*. Este hecho no deja de sorprender a la comunidad científica, ya que las aves antes mencionadas son nativas de Nueva Guinea, mientras que las ranas del género *Phylllobates* son habitantes de Colombia y América Central (Dumbacher, Spande, & Daly, 2000).

#### 4.3.13 Mamíferos

El interés por el estudio de los venenos de mamíferos no ha recibido especial atención hasta los últimos años. Hasta la fecha se han identificado algunos mamíferos venenosos pertenecientes a los siguientes órdenes: Insectívora, Monotremata, Chiroptera, y se ha sugerido que posiblemente también haya algunos representantes de Primates (Ligabue et al., 2012). Algunos importantes ejemplos de Insectívora son la musaraña americana de cola corta (*Blarina brevicauda*), el solenodonte de La Española (*Solenodon paradoxus*), la musaraña de agua europea (*Neomys fodiens*) y la musaraña de agua del Mediterráneo (*Neomys anomalus*) (Ligabue et al., 2012). Se caracterizan por poseer glándulas salivales secretoras de saliva tóxica. En el 2004 se logró aislar una toxina denominada BLTX a partir del veneno de *Blarina brevicauda*. Dicha toxina es una proteína glicosilada con actividad proteasa que rompe los cininógenos y culmina con la formación de cininas (Kita et al., 2004).

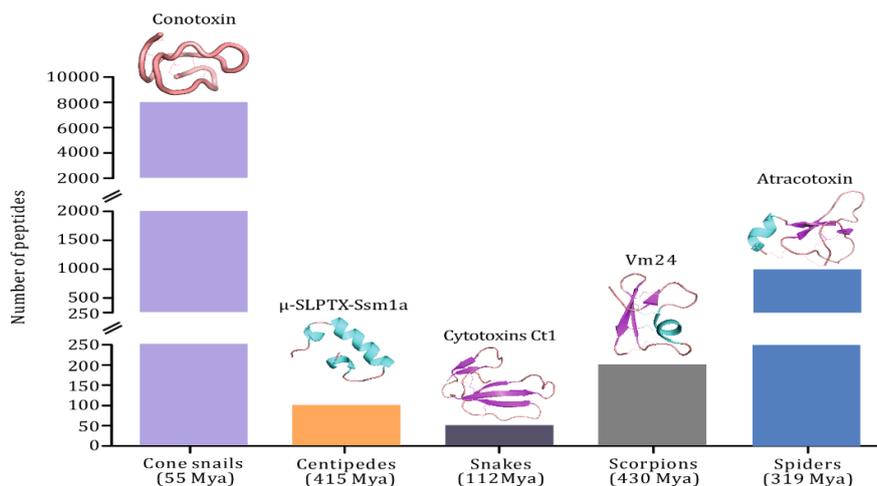
Con respecto al orden Monotremata, se sugiere que el ornitorrinco (*Ornithorhynchus anatinus*) es el único representante (Ligabue et al., 2012). Se caracterizan especialmente por poseer espolones queratinizados conectados a las glándulas crurales que pueden excretar veneno. El conjunto de espolones y glándulas crurales recibe el nombre de sistema o aparato crural (Whittington & Belov,

2007). Se ha descrito que el veneno de esta especie se compone de una mezcla de 19 fracciones peptídicas, entre las cuales se encuentran péptidos parecidos a defensinas, péptidos natriuréticos (responsables del control de la presión arterial), factores de crecimiento nervioso, isomerasas, proteasas, hialuronidasas (Ligabue et al., 2012). Se ha propuesto que los péptidos similares a defensinas tengan algún efecto inmunogénico (Whittington & Belov, 2009). Se ha sugerido que el aparato crural es aprovechado por los machos ornitorrincos para competir por las hembras durante el apareamiento. El orden Chiroptera está representado por la subfamilia Desmodontinae, que incluye al murciélago vampiro común (*Desmodus rotundus*), el murciélago vampiro de patas peludas (*Diphylla ecaudata*) y el murciélago vampiro de alas blancas (*Diaemus youngi*) (Ligabue et al., 2012). Al igual que los representantes del orden Insectívora, se caracterizan por producir veneno salival con sustancias anticoagulantes que les permiten alimentarse de sangre (Schondube et al., 2001). Únicamente se ha observado que produce muerte en los pollos, por ello se ha propuesto que no sean considerados como verdaderos venenos. La composición del veneno consiste básicamente en dos tipos de anticoagulantes, los activadores del plasminógeno y los inhibidores de proteinasas. Además, debido al carácter indoloro de las mordeduras por murciélagos, se ha propuesto la existencia de algún factor analgésico en su veneno (Ligabue et al., 2012).

Por último, se han descrito tres especies de Primates perteneciente al género *Nycticebus*: *N. coucang*, *N. bengalensis* y *N. pygmaeus*. Estos mamíferos producen su veneno en la glándula branquial y lo inyectan en su presa a través de un peine de dientes especializado. El veneno producido por dicha glándula es una mezcla compleja de fracciones proteicas de alto peso molecular y de metabolitos volátiles de bajo peso molecular. La carencia de una conexión física entre la glándula branquial y el peine de dientes hace que estas especies estén situadas en las fronteras de las definiciones de animales venenosos y no venenosos (Hagey et al., 2007).

#### 4.4 TIPOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VENENOS ANIMALES

Desde el punto de vista molecular, los venenos son complejas mezclas de sustancias bioactivas, cuyo mecanismo de acción es posible determinar gracias al estudio y caracterización de su naturaleza. Esta gran complejidad concuerda con los millones de años de su existencia, aunque el principal foco que atrae la atención de los biomédicos se debe a su gran potencia y, muchas veces, su delicada selectividad hacia una diana en particular. La primera fase de la búsqueda de moléculas farmacológicamente útiles es someter el veneno a un proceso de cribado. Las proteínas y péptidos son los principales componentes bioactivos de los venenos animales, siendo destacable su alto número en enlaces de disulfuro (figura 4) (Chen et al., 2018). No obstante, hay que señalar que la composición de los venenos depende de cada especie y de allí su gran biodiversidad. En este apartado, se discuten las principales características de los venenos pertenecientes a los principales grupos animales con aplicaciones terapéuticas.



**Figura 4:** Comparación del número de péptidos en diferentes venenos animales (Chen et al. ,2018)

#### 4.4.1 Veneno de anémonas de mar

Los dos tipos de toxinas más estudiadas en las anémonas marinas son las toxinas de canales cerrados por voltaje y las toxinas citolíticas. Las primeras se constituyen por polipéptidos capaces de inhibir la inactivación de los canales de sodio (NaTx) o potasio (KTx) cerrados por voltaje y se pueden clasificar en función de la composición de aminoácidos, el patrón de plegamiento y el objetivo molecular con el que interactúan (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). Algunos tipos de toxinas, como la KTx tipo II, además de inhibir el canal de potasio también pueden actuar como inhibidores de proteasas tipo Kunitz. Por otro lado, las toxinas citolíticas son muy heterogéneas y diversas en cuanto a estructura y modo de acción. Principalmente se trata de toxinas que generan poros en las membranas celulares y actúan como antihistaminas o fosfolipasas A2 (PLA2s) (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017).

#### 4.4.2 Veneno de Conoidea

El género *Conus* es un amplio grupo de caracoles como con una gran biblioteca de venenos cuyo número de péptidos oscila entre 50 y 200. Las toxinas que componen su veneno son conocidas como conotoxinas y se caracterizan por poseer pequeños enlaces disulfuro. Generalmente, los péptidos neuroactivos del género *Conus* oscilan entre 10 y 35 aminoácidos. Las conotoxinas destacan por su alta selectividad y afinidad por canales iónicos y receptores neuronales, tales como receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), receptores acoplados a proteína G (GPCR), transportador de la norepinefrina (NET) y N-metil D-aspartato (NMDA) (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). Se conocen más de 80.000 conotoxinas y los criterios utilizados para su clasificación son varios. Akondi et al. (2014) sugieren una clasificación de conotoxinas en función del objetivo farmacológico, la disposición de las cisteínas en el péptido maduro (el “marco de cisteína”), la superfamilia o la familia génicas (figura 5). Es destacable que la disposición y la conectividad de las cisteínas en la región madura influye en la estructura terciaria de la conotoxina.



#### 4.4.4 Veneno de escorpiones

El veneno de los escorpiones se caracteriza por ser poseer diferentes sales, nucleótidos, aminas biogénicas, enzimas como fosfolipasa, hialuronidasa, L-aminoácido oxidasa, metaloproteinasa, esteRasa serina, mucoproteínas, así como polipéptidos pequeños (Chen et al., 2018). Estos últimos bloquean las funciones de múltiples canales iónicos iónicos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ) presentes en las membranas, siendo las neurotoxinas que inhiben los canales de sodio y potasio los más importantes y abundantes en el veneno de los escorpiones. Generalmente se trata de polipéptidos que comprenden entre 28 y 76 aminoácidos con dos a cuatro puentes de disulfuro y con una morfología  $\alpha$ -helicoidal (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017).

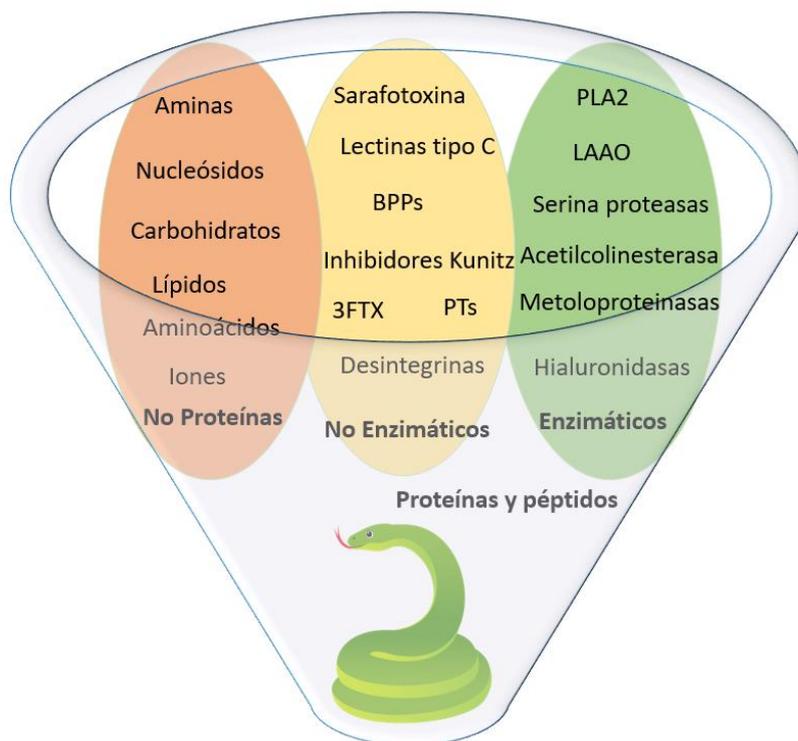
#### 4.4.5 Veneno de arañas

Los venenos de araña son una mezcla heterogénea compuesta por distintos péptidos, proteínas y moléculas pequeñas, como las poliaminas, que inducen una serie de actividades biológicas a través de múltiples objetivos biológicos. Estos objetivos suelen ser canales iónicos, como los canales de sodio cerrados por voltaje o los canales de calcio, por lo tanto, se trata de neurotoxinas que afectan a la actividad neurotransmisora y a la transducción neuronal y neuromuscular. Con respecto a la composición de los venenos de arañas, existe una amplia variación entre especie e, incluso, entre individuos de la misma especie. Esta gran variación intra e inter-individuos es consecuencia de diferentes factores que afectan a la composición del veneno, como el origen geográfico, la genética, las interacciones depredador-presa, el comportamiento y la edad (Duran et al., 2020).

#### 4.4.6 Veneno de serpientes

Los venenos de las serpientes son famosos por poseer una mezcla letal de sustancias bioactivas que incluyen aminoácidos, ácidos nucleicos, carbohidratos, lípidos, proteínas y péptidos. Según la estructura y la función de los componentes del veneno, se clasifican, por un lado, en compuestos proteínicos y peptídicos, y, por otro, en no proteínicos (figura 7). Estos últimos incluyen lípidos, aminoácidos, carbohidratos, iones metálicos, nucleósidos y aminas. Además, las proteínas y los péptidos del veneno de serpientes se clasifican en enzimáticos y no enzimáticos. Dentro del subgrupo de los enzimáticos destacan las fosfolipasas A2 (PLA2), L-aminoácido oxidasas (LAO), acetilcolinesterasas, hialuronidasas y distintas enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas o las serina proteasas.

Por otra parte, en el subgrupo de las proteínas y péptidos no enzimáticos se incluyen desintegrinas (ricos en cisteína y derivados de metaloproteinasas), toxinas de tres dedos o 3FTX (neurotoxinas o cardiotoxinas), péptidos natriuréticos (PTs), péptidos potenciadores de bradicinina (BPPs), proteínas secretoras ricas en cisteína, lectinas tipo C, sarafotoxina e inhibidores tipo Kunitz. Estos últimos son inhibidores serina proteasa o del canal de potasio y suelen tener entre 50 y 70 residuos de aminoácidos con dos o tres puentes de disulfuro. Estructuralmente presentan dos láminas  $\beta$  antiparalelas y una o dos regiones helicoidales (Munawar et al., 2018).



**Figura 7:** composición general del veneno de serpiente y clasificación de sus toxinas

## 5- BLOQUE II. ASPECTOS TERAPÉUTICOS

### 5.1 USO TRADICIONAL DE LOS VENENOS. UN BREVE REPASO HISTÓRICO

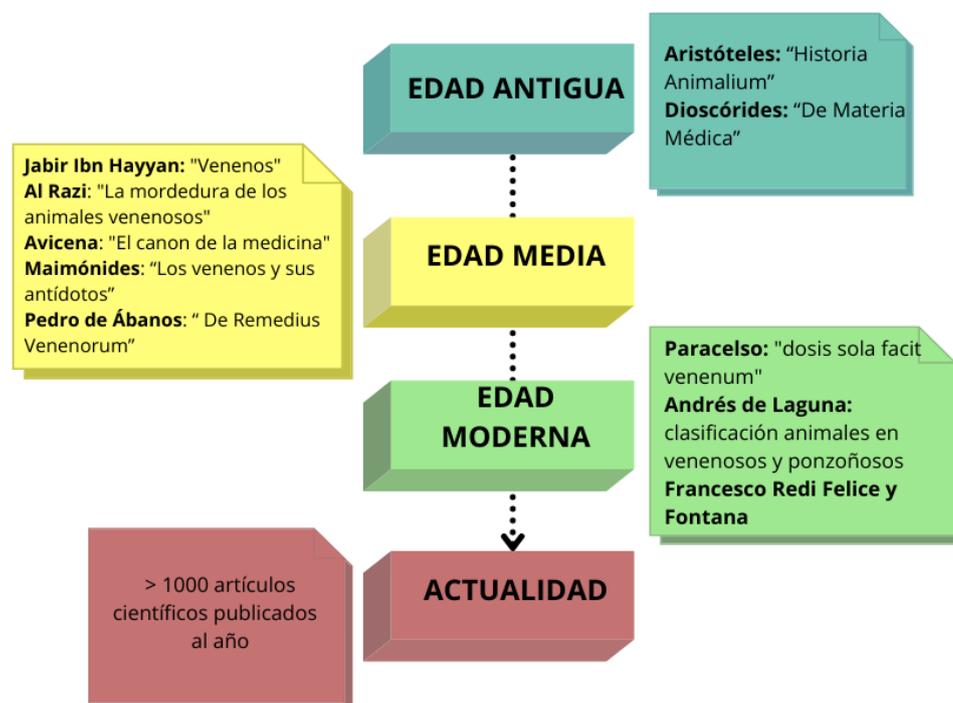
Tal como hemos indicado en el apartado de introducción, desde tiempos remotos hubo un gran interés por el empleo de secreciones o productos obtenidos a partir de animales venenosos como agentes terapéuticos. El ser humano conoció desde tiempos lejanos un abanico de sustancias tóxicas o venenosas de origen tanto animal como vegetal gracias a sus experiencias, fundamentalmente obtenidas a partir del consumo de alimentos. Los conocimientos sobre la Toxicología no nacieron en un único punto geográfico, sino que empezaron a desarrollarse en distintas partes del mundo (Barly et al., 2014). Distintas culturas, entre las que destacan el Antiguo Egipto o Mesopotamia, fueron conscientes de que los animales o los productos derivados de ellos pueden constituir una importante fuente de agentes medicinales (Efraim , 2003). Tal como afirma Marques (Alves & Alves, 2011), "toda cultura humana que presente un sistema médico estructurado utilizará animales como medicinas".

Gran parte de estos productos han viajado hasta nuestros tiempos y forman parte de la llamada "medicina basada en animales" (Solís, 2020). Por lo tanto, la fascinación y el interés de los humanos por los venenos animales comenzó hace más de dos milenios. Los estudios más antiguos conservados sobre los venenos animales corresponden con la sinopsis "Historia Animalium" de Aristóteles (384-322 a.C) (Utkin, 2015) y con los trabajos de Dioscórides (90-20 a.C) reflejados en "De Materia Médica",

siendo ésta última la primera farmacopea de la historia y en la cual se habla tanto de los venenos como de sus remedios (Vallverdú, 2005). Más tarde, en la Edad Media, podemos destacar los estudios de Jabir Ibn Hayyan (siglo IX), considerado como el máximo alquimista de origen árabe, quien publicó un libro denominado “*Venenos*”. Años después, Al Razi (850-932), médico de origen persa, destacó por su estudio sobre “*La mordedura de los animales venenosos*” (Barly et al., 2014).

Además, podemos mencionar a Avicena (Ibn Abdullah Ibn Sina) (980-1037) por su famoso “*El Canon de Medicina*”. Del mismo modo, destaca Maimónides (1135-1204) gracias a su libro “*Los venenos y sus antídotos*” donde se habla por primera vez de que es necesario succionar el veneno para tratar la picadura de una serpiente venenosa. También sobresale la obra de Pedro de Ábanos (1250-1316) sobre “*De Remediis Venenorum*”, en la cual clasifica a los venenos en tres categorías: animal, vegetal y mineral. Más adelante, ya en la Edad Moderna, Paracelso (1491-1541), médico de origen alemán, utilizó por primera vez el concepto de dosis y mencionó en su obra que algunos venenos en dosis adecuadas pueden actuar como medicinas. En este mismo siglo, Andrés de Laguna, médico español clasificó los venenos de origen animal en venenosos y ponzoñosos (Barly et al., 2014).

No obstante, no fue hasta los siglos XVII y XVIII cuando el estudio y la comprensión de los venenos animales fue adquiriendo consistencia con los científicos italianos Francesco Redi y Felice Fontana. Durante el siglo pasado, la toxicología se independizó del resto de las áreas de conocimiento y, ya a finales de siglo, el estudio y la investigación acerca de los venenos animales se intensificó y adquirió una importancia destacable dentro del mundo de la toxicología. Actualmente se publican más de 1000 artículos al año y la gran mayoría de ellos se centran en los venenos de serpientes (Utkin, 2015). A continuación, se presenta una esquema (figura 8) que resume los aspectos anteriormente mencionados.



**Figura 8:** breve repaso histórico de los estudios relacionados con venenos animales.

Si se hace un repaso de los venenos animales usados en la medicina tradicional (figura 9), nos encontramos con los antiguos griegos, que no solo empleaban los venenos contra sus enemigos, sino que también los utilizaban con fines curativos. El médico griego Nicandro de Colofón estudió la acción del veneno de serpiente e investigó la composición de los antídotos. En efecto, existen evidencias que demuestran que el veneno de serpiente era usado como remedio curativo y formaba parte de la composición de muchos antídotos (Utkin, 2015).

Uno de los ejemplos más reconocidos y prestigiosos de la medicina tradicional es la llamado theriaca. Se trata de una compleja mezcla de venenos tanto de animales como de vegetales, que tuvo origen en la Antigua Grecia y se extendió a otras civilizaciones. La theriaca fue inventado como un medicamento contra todos los venenos de serpientes y de otros animales venenosos (Parojcic et al., 2003). La etimología de la palabra griega *theriakos* significa “para bestia salvaje”. La primera theriaca fue creado por Nicandros de Colophon, médico de Mitrídates VI, rey de Ponto. El objetivo de la creación de la theriaca era conseguir un medicamento universal que pueda curar todas las enfermedades. Más tarde, en el siglo I d.C, la fórmula de la theriaca fue mejorada por Andromachus, médico personal del emperador romano Nerón, quien incluyó en la fórmula carne de víbora. Por aquel entonces la therica estaba compuesta por 64 ingredientes basados en varios minerales, hierbas, venenos, carne y sangre de animales combinados con miel (Parojcic et al., 2003).

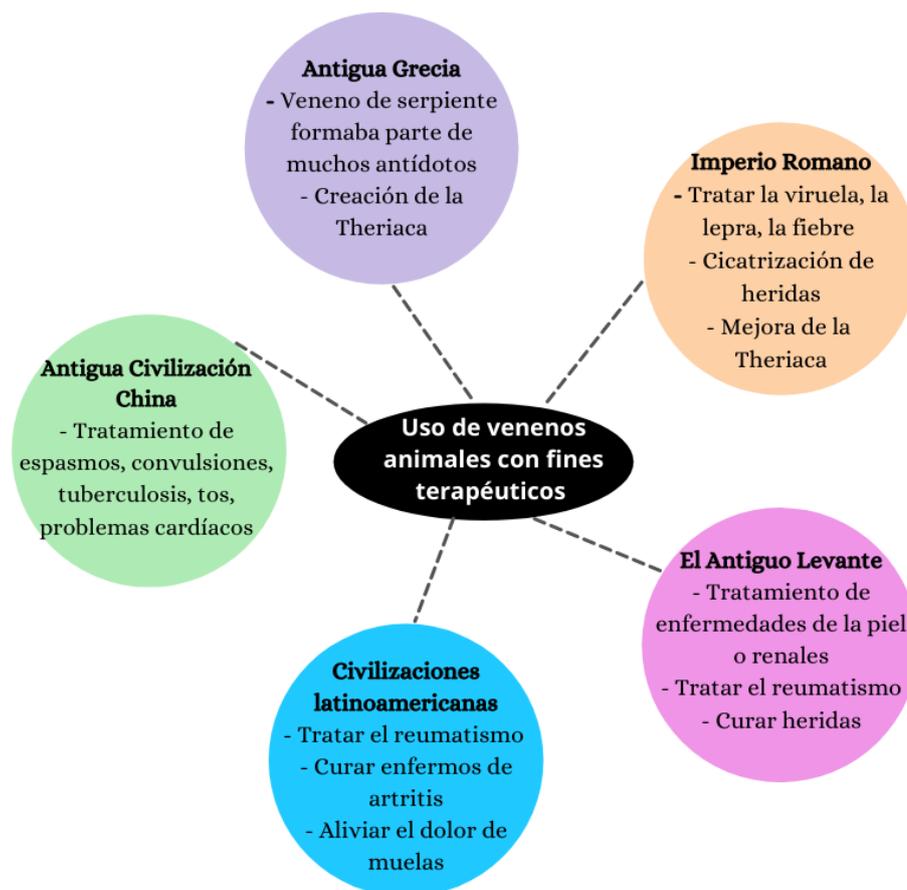
En la época del Imperio romano, los médicos empleaban los venenos de animales para producir medicamentos con el fin de curar enfermedades como la viruela, la lepra o la fiebre (Utkin, 2015). Los romanos también utilizaban ciertos venenos para cicatrizar heridas. La designación “venenum” hacía referencia a una poción mágica, ya que el conocimiento adquirido por los romanos acerca de los venenos estaba influenciado por la magia y las supersticiones (González, 2017). La theriaca llegó a la Antigua Roma y el ilustre médico Galeno de Pérgamo ideó la famosa theriaca contra la peste. Galeno de Pérgamo creó una theriaca para el emperador romano Marco Aurelio, el cual sufría de dolor de cabeza. Su idea fue dividir los ingredientes de la therica de Andromachus en 7 grupos según el peso de cada ingrediente (Parojcic et al., 2003).

Después de la época romana, los médicos árabes estudiaron la fórmula de la theriaca, que ya estaba compuesta por 75 ingredientes, tomando como referencia fuentes greco-romanas y fuentes indias. Averroes (1126-1189) se dedicó en su “Discurso sobre la theriaca” a describir el por qué la theriaca como antídoto universal es menos eficaz que un antídoto específico de un veneno en concreto (Parojcic et al., 2003). Se basó en todos los parámetros farmacocinéticos que conocemos hoy en día: el antagonismo, la sinergia, la potencialización y la tolerancia. Concluyó que cuando algunas sustancias se encuentran en mezcla con otras sustancias cambian sus propiedades. Además, Averroes señaló que la naturaleza de la theriaca se encuentra entre el medicamento y el veneno, siendo más fuerte que el primero, pero más segura que el segundo. Además, al igual que Galeno, Averroes consideraba que el empleo repetitivo y preventivo de la theriaca era dañino para la salud (Parojcic et al., 2003). A pesar de ello, este famoso electuarium se convirtió en un medicamento patentado durante la edad Media y fue comercializado en las farmacopeas oficiales hasta el siglo XVIII (Utkin, 2015).

Por otro lado, en el antiguo Levante (partes de la actual Jordania, Líbano, Siria y Palestina) se emplearon animales venenosos o sus venenos como medios terapéuticos para remediar distintos problemas de salud (Efraim , 2003). Entre ellos encontramos algunos ejemplos que mencionaremos a

continuación. Se han empleado escorpiones *Leiurus quinquestriatus* para tratar hemorroides o enfermedades de la piel, asimismo se usaron luciérnagas del género *Lampyrus* para tratar problemas renales (Efraim , 2003). Además, se utilizaron cuerpos de víboras *Echis coloratus* o de sanguijuelas *Hirudu medicinalis* con otros fines médicos. También encontramos ejemplos del empleo de escarabajos *Coleoptera sp.* para mejorar la libido, o el uso de la *Rana ridibunda* para curar heridas o para tratar el reumatismo (Efraim , 2003).

De igual forma, las civilizaciones latinoamericanas, entre ellas Brasil, Bolivia y México, utilizaban animales completos o partes de ellos, como insectos, anfibios, arácnidos, reptiles y serpientes para el tratamiento de enfermedades. En el caso concreto de la medicina tradicional mexicana, se conocen varios ejemplos del uso de especies animales venenosas para tratar diferentes problemas sanitarios, concretamente se revelaron unas 584 especies de animales (Alves & Alves, 2011). Algunos de los ejemplos que podemos mencionar son los siguientes: el uso de la mordedura de la hormiga de la especie *Pheidole punctatissima* o *Solenopsis geminata* para curar el reumatismo; la picadura de la abeja *Apis mellifera* para tratar enfermos de artritis; la mordedura de la araña *Pholcus phalangioides* para el dolor de muelas; o el empleo del veneno de las serpientes del género *Crotalus* para el tratamiento del cáncer (Solís, 2020). En consecuencia, en América Latina existe una gran biodiversidad de recursos biológicos que han provocado el desarrollo de conocimientos medicinales en forma de prácticas zooterapéuticas (Alves & Alves, 2011).



**Figura 9:** Algunas aplicaciones de venenos animales en la medicina tradicional de diferentes culturas

La medicina tradicional china también se basó en el empleo de este tipos de recursos biológicos para tratar distintos tipos de enfermedades. Podemos mencionar el uso del veneno derivado de escorpiones, como *Buthus martensii karsch*, o el empleo de los ciempiés con el fin de tratar distintos espasmos o trastornos, como las convulsiones de los niños, la hemiplejía, la epilepsia, la tos, la tuberculosis, enfermedades cardiovasculares... (Chen et al., 2018). También existe evidencia del uso del veneno de sapo *Bufo gargarizans* para aliviar el dolor (Xu et al., 2021)

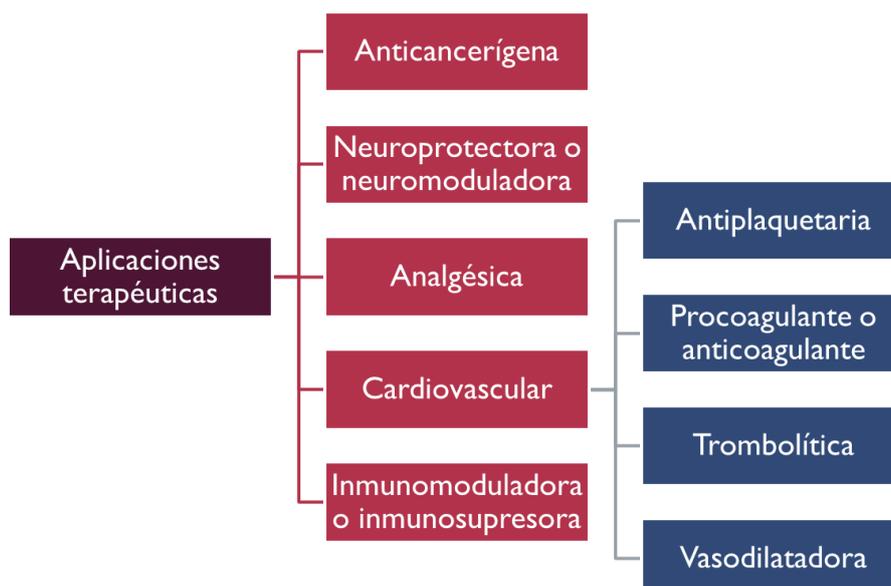
No obstante, esto no deja de ser una simple subestimación del número de casos totales en los cuales se emplearon venenos animales con fines terapéuticos a lo largo de la historia en las distintas civilizaciones.

## 5.2 APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE TOXINAS ANIMALES

Los venenos y tóxicos animales son complejas mezclas ricas en fuentes de proteínas, péptidos, neurotransmisores, entre otras moléculas, tal como hemos comentado en apartados anteriores. Como consecuencia de su composición, se ha descubierto que varias de sus moléculas componentes (toxinas) muestran una evidente actividad farmacológica (Bordon et al., 2020). Esta capacidad se debe principalmente a sus características bioquímicas que los hacen extremadamente específicos, potenciales y selectivos para una diana biológica determinada, como podría ser un canal iónico, un tipo de receptor o un transportador de membrana (Chen et al., 2018). Dadas estas propiedades relacionadas con las funciones biológicas, se han reportado varios estudios sobre el empleo y el aprovechamiento de las toxinas animales en el diseño de nuevos agentes terapéuticos. De manera similar, se han publicado estudios sobre su utilización como herramientas de diagnóstico o como fuentes naturales para el desarrollo de cosméticos (Bordon et al., 2020).

### 5.2.1 Aplicaciones terapéuticas de toxinas animales en distintas fases de desarrollo clínico

En este apartado, se discuten varias actividades o aplicaciones terapéuticas de toxinas animales que están en distintas fases del ensayo clínico, así como su mecanismo de acción (figura 10). Cabe señalar que existe un gran espacio de tiempo y un gran esfuerzo desde el descubrimiento de una molécula candidata hasta la aprobación y el marketing del fármaco basado en dicha molécula (Bordon, y otros, 2020). Además, tal como señalan Bordon et al., los fármacos basados en toxinas animales están sometidos a muchos desafíos en cada una de las fases del ensayo clínico, argumento que explica la complejidad y dificultad a las que se enfrentan este tipo de medicamentos. En consecuencia, muchas investigaciones acerca de estas moléculas han desembocado en un proyecto abortado (Bordon et al., 2020).



**Figura 10:** principales campos de aplicación terapéutica de las toxinas animales

### 5.2.1.1 Actividad anticancerígena

El cáncer comprende un conjunto de enfermedades que tienen en común una proliferación celular incontrolada a causa de alteraciones genéticas o epigenéticas motivadas por factores tanto metabólicos como ambientales (Meza et al., 2006). Según la OMS, el cáncer es la segunda principal causa de muerte a nivel mundial. Los tratamientos que hasta ahora se han diseñado para lidiar con las células cancerosas o precancerosas se han basado en el empleo de la quimioterapia o la radioterapia. No obstante, este tipo de terapias incluye diversos efectos secundarios adversos, así como un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo (Montero et al., 2005). En consecuencia, las investigaciones en este campo están orientadas a la búsqueda de nuevas estrategias que resuelvan los problemas de los tratamientos clásicos. En concreto, dentro de estas estrategias se encuentra el mundo de la venómica que trata de proporcionar fármacos antitumorales basados en toxinas animales. En otras palabras, las toxinas animales han resultado útiles como moléculas con actividad citotóxica dirigidas específicamente contra las células cancerosas a través de la modulación de la apoptosis, el deterioro de la proliferación celular, la inhibición de las actividades enzimáticas o la alteración del ciclo celular (Chen et al., 2018). En este sentido, en los últimos años, los nuevos tratamientos tienden a enfocarse en el microambiente tumoral específico y, particularmente, en la inhibición de la angiogénesis tumoral (Macêdo et al., 2015). En la *tabla 2* se recogen algunos de los ejemplos de aplicaciones anticancerígenas más importantes.

Las investigaciones acerca de los componentes moleculares cuya expresión se ve alterada o modificada en las células cancerosas han arrojado luz sobre los canales iónicos (como los de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> y Cl<sup>-</sup>) en la superficie de estas células. Ello ha conllevado a la búsqueda de toxinas animales que se dirigen específicamente a los mencionados canales iónicos (Chen et al., 2018). Basándose en estos descubrimientos, otros estudios se han enfocado en buscar aquellos componentes de los venenos animales que interfieren selectivamente sobre las células cancerosas y en descifrar cuáles son sus

dianas moleculares. Así, se ha averiguado que el veneno del escorpión chino *Buthus martensii Karsch* Bmk contiene una neurotoxina denominada AGAP (péptido analgésico-antitumoral) (Chen et al., 2018), debido a sus actividades analgésicas y antitumorales (Liu et al., 2003). AGAP es un péptido que consta de 66 residuos de aminoácidos y es una de las toxinas alfa del escorpión que son inhibidoras específicas del canal de Na<sup>+</sup>. Se ha demostrado que los canales iónico están involucrados de manera gradual y creciente en diferentes etapas del proceso del cáncer, incluidas la proliferación y la migración (Fraser et al., 2002). En concreto, se ha evidenciado que la expresión de los canales iónicos está regulada positivamente en varios cánceres humanos, como el cáncer de mama (Fraser et al., 2005) o el cáncer de próstata (Diss et al., 2005).

Los gliomas malignos constituyen uno de los grupos de tumores altamente agresivos, proliferativos, invasivos y destructivos. Se ha demostrado que los canales iónicos de Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup> y Na<sup>+</sup> están regulados de manera positiva en las células del gliomas, mientras que en los astrocitos con expresión normal no se han observado estos fenómenos. En los estudios llevados a cabo por Zhao et al. (2011) se evidencia que el AGAP recombinante (rAGAP) suprime la proliferación y la migración de las células del glioma SHG-44 a través de la detención del ciclo celular en la fase G1 y el bloqueo de alguna vía de señalización intracelular como AKT, Erk, p38, c - Jun MAPK, NF - κB y BCL - 2.

La razón que explica estos fenómenos radica en el hecho de que el rAGAP inhibe la expresión del ARNm de Nav1.5 (uno de los 10 genes identificados que codifican la subunidad alfa del canal de sodio dependiente de voltaje). Esta inhibición deriva en una disminución de la entrada de sodio, lo que contribuye a alterar las propiedades electrofisiológicas de las células cancerosas y, por lo tanto, perturba la homeostasis iónica intracelular y provoca escasez de energía en las células del glioma, ya que la migración celular está estrechamente relacionada con los canales de sodio dependientes de voltaje. Los mismos autores demostraron que el rAGAP interfiere también en la supresión de la migración de las células SHG-44. Por otro lado, el rAGAP redujo la expresión de p-AKT, una proteína quinasa de serina/treonina citoplasmática. Ello provoca una disminución en la expresión de CDK2 y CDK6 y, finalmente, resulta en una reducción de la expresión de la proteína p-RB. Debido a que estos factores están involucrados en la regulación de la fase G1 a la S del ciclo celular, se ha concluido que el rAGAP provoca la detención del ciclo celular a nivel de la fase G1 e inhibe la proliferación de las células del glioma (Zhao et al., 2011).

A la par que el AGAP, se está invirtiendo mucho esfuerzo en el estudio de la clorotoxina, un péptido de 36 residuos de aminoácidos extraído del veneno del escorpión Deathstalker (*Leiurus quinquestratus*). La clorotoxina ha demostrado alta afinidad por las líneas celulares cancerosas, incluyendo glioma, carcinoma y melanoma, ya que se ha relacionado su actuación específica con los canales de iones de cloruro de células tumorales (McClellan et al., 2021). Las investigaciones han conllevado al acoplamiento de este péptido derivado de Deathstalker con un tinte de cianina (Cy5.5). El resultado de esta combinación se conoce como Tozuleristide. La finalidad del Tozuleristide es actuar como agente de imágenes que permita la visualización de las células cancerosas en el quirófano y, así, contribuir a mejorar la capacidad de los cirujanos en la extirpación de tumores. Los estudios en modelos de ratón han demostrado que este agente aumenta la sensibilidad de la visualización de tumores unas 500 veces más que los métodos de RMN (Pennington et al., 2018).

Fuente	Escorpión			Musaraña	Abeja	Serpiente			Araña	
Especie	<i>Buthus martensi Karsch</i>	<i>Buthus martensi Karsch</i>	<i>Leiurus quinquestratus</i>	<i>Blarina brevicauda</i>	<i>Apis mellifera</i>	<i>Calloselasma rhodostoma</i>	<i>Macrovipera lebetina</i>	<i>Agkistrodon halys brevicaudus</i>	<i>Phlogiellus bundokalbo</i>	<i>Acanthoscurria gomesiana</i>
Toxina	AGAP	rAGAP	Tozuleristide	SOR-C13	Melitina	Rhodocitina	Lebestatin	Salmosina	AT5-1, AT5-3, AT5-4 y AT5-6	Gomesina
Descripción	Neurotoxina de 66 aa purificada	AGAP recombinante	Clorotoxina de 36 aa purificada acoplada a Cy5.5	Péptido derivado de una proteína de 253 aa purificado	Péptido purificado	Desintegrina purificada	Desintegrina purificada	Desintegrina purificada	Fracciones peptídicas purificados	Péptido purificado
Actividad	Bloqueo específico del canal de Na <sup>+</sup>	Detención del ciclo celular a nivel de la fase G1 y bloqueo de la proliferación	Agente de imágenes que visualiza las células cancerosas	Bloqueo de la absorción de calcio a través del receptor TRPV6	Inducción de la apoptosis, la necrosis y la lisis de células tumorales	Inhibidor de la integrina $\alpha 2\beta 1$ y antagonista del colágeno tipo 1	Inhibidor de la integrina $\alpha 1\beta 1$ , de la adhesión y la migración de células CHO	Inhibidor de la integrina $\alpha v\beta 3$ , de la proliferación celular inducida por bFGF, de la adhesión celular a ECM y de la invasión celular	Inducción de la actividad de la caspasa 3/7 que desencadena la apoptosis y necrosis de células cancerosas	Activación de la vía Hippo, inhibición de las cascadas MAPK y estimulación del eje del punto de control del ciclo celular p53 / p21
Campo de aplicación	Cáncer de mama y de próstata	Gliomas malignos	Visualización de los tumores en quirófano	Cáncer de mama, páncreas, próstata y ovario	Cáncer de mama y de próstata	Distintos tumores	Distintos tumores	Distintos tumores	Adenocarcinoma pulmonar humano (A549)	Melanoma inducido por mutaciones en el gen BRAF

**Tabla 2:** principales aplicaciones anticancerígenas de las toxinas animales

Alternativamente, se está estudiando el péptido SOR-C13 derivado de una proteína de 253 residuos aminoacídicos aislada del veneno de la musaraña de cola corta del norte, *Blarina brevicauda* (McClellan et al., 2021). Este péptido tiene la capacidad de bloquear la absorción de calcio a través del receptor TRPV6 (Fu et al., 2017). Se trata de un canal de potencial receptor transitorio, cuya sobreexpresión en algunas líneas celulares cancerosas, como mama, páncreas, próstata y ovario se ha demostrado. Esta sobreexpresión es debida a que los niveles de calcio celular y de microcristalinos de sales de calcio se encuentran elevados en las células cancerosas y este fenómeno está vinculado a tumores malignos y metástasis en los cánceres de mama (Stewart, 2020). Como consecuencia, las alteraciones temporales o espaciales en las concentraciones internas de calcio influyen en la transcripción genética, la tumorigénesis, la proliferación celular, la metástasis y la susceptibilidad a la apoptosis (Stewart, 2020).

Otro de los tipos de cáncer más agresivos que se diagnostica en más de 160.000 personas al año en todo el mundo según las estadísticas del Observatorio del Cáncer (AECC) es el melanoma. Los estudios acerca de este tumor han demostrado que en el 40-60% de los melanomas cutáneos, la mutación del gen BRAF es la causante de la activación constitutiva de la señalización aguas abajo a través de la vía MAPK. El 90% de las mutaciones en el gen BRAF se debe a la sustitución del ácido glutámico por la valina en el codón 600 (Chapman et al., 2011). Este gen codifica una proteína quinasa que media en la regulación del crecimiento celular y en la transformación en células malignas (Easty & Bennett, 2000). Ello lo ha convertido en un interesante objetivo farmacológico para el tratamiento del melanoma. Un reciente estudio se enfocó en investigar las propiedades anticancerígenas de la gomesina (AgGom), un péptido aislado de la araña sudamericana *Acanthoscurria gomesiana*, y su homólogo (HiGom) en la línea celular del melanoma MM96L caracterizado por la mutación en el gen BRAF. Se demostró por primera vez que la AgGom y HiGom poseen un alto potencial en el tratamiento del melanoma humano con mutaciones en el gen BRAF a través del bloqueo del ciclo celular, la reducción de la viabilidad celular y la estimulación del proceso de apoptosis de las células del melanoma MM96L (Ikonomopoulou et al., 2018). Además, los autores del estudio demostraron también que la gomesina ejerce un efecto antiproliferativo a través de tres vías moleculares distintas: activación de la vía Hippo, inhibición de las cascadas MAPK y estimulación del eje del punto de control del ciclo celular p53 / p21.

Por otro lado, otro de los venenos de animales que ha cobrado un gran auge como fuente de recursos naturales para la investigación biomédica es el veneno de abeja, concretamente, la abeja *Apis mellifera*. A partir de esta especie, se ha aislado y estudiado la melitina, uno de los péptidos principales de la composición de su veneno. Varios estudios han arrojado luz sobre la capacidad antimutagénica, antiinflamatoria, antinociceptiva y anticancerígena de la melitina. Además, se ha demostrado que el veneno de abeja produce la inducción de la apoptosis y la necrosis además de otros efectos relacionados con la inhibición de la proliferación, la citotoxicidad y el crecimiento de diferentes tipos de células cancerosas. En particular, se ha demostrado que la melitina inhibe la proliferación de células del carcinoma y el crecimiento tumoral in vivo a través de mecanismos como la apoptosis, la necrosis y la lisis de células tumorales (Oršolić, 2012). Esta respuesta se debe a que la melitina actúa sobre los factores clave en la regulación de la apoptosis inducida, es decir, Bcl-2 y caspasa-3. De esta manera, el veneno

de abeja induce la apoptosis en células leucémicas humanas mientras que las células de la médula ósea murina con expresión normal no se ven afectadas; además, se ha reportado que el veneno de abeja induce la apoptosis en los fibroblastos sinoviales al activar la caspasa-3. Otro efecto que se conoce sobre el veneno de abeja es la inhibición de la expresión de la ciclooxigenasa-2 en células de cáncer de pulmón humano. En adición, se ha observado que el veneno de abeja produce una estimulación del sistema inmune a través de la inducción de la respuesta inmune celular local en los ganglios linfáticos, hecho que tiene como consecuencia la inhibición del crecimiento del tumor y, su consiguiente rechazo. En conclusión, se sugiere que la conjugación del péptido lítico celular (melitina) con receptores hormonales y la terapia génica puede ser útil como una nueva terapia dirigida para algunos tipos de cáncer, como el de próstata y el de mama (Oršolić, 2012).

En el mismo sentido, las investigaciones en la patología del cáncer han contribuido a identificar nuevas moléculas blanco, tales como las integrinas, una especie de proteínas transmembranas heterodiméricas que juegan un gran papel en la regulación de dicha patología y, concretamente, en el desarrollo de células tumorales, ya que están implicadas en la regulación de vías de señalización intracelulares de procesos como la morfología celular, la organización del citoesqueleto, la supervivencia, la proliferación, la transcripción, la angiogénesis, la migración y la invasión (Macêdo et al., 2015). El punto clave de las integrinas en relación con el cáncer es su capacidad de expresión diferencial entre el tejido normal y el tumor (Chapman et al., 2011). En contraste, en los venenos de algunas familias de serpientes (Viperidae, Crotalidae, Atractaspididae, Elapidae y Colubridae) se encuentran unas proteínas denominadas desintegrinas por su capacidad de interactuar con integrinas de manera específica e inhibir su actividad. Generalmente, las desintegrinas conocidas derivan de metaloproteasas de veneno de serpiente, aunque también puede existir desintegrinas sin dominio metaloproteasa (Macêdo et al., 2015). Funcionalmente, las desintegrinas se pueden clasificar en varios subtipos en función del motivo particular de unión a la integrina. Gracias a estos estudios, se ha propulsado el descubrimiento de agentes terapéuticos basados en la interacción desintegrina-integrina. Los avances en este campo abarcan un gran número de desintegrinas dirigidas específicamente a una integrina concreta asociada al tumor. A modo de ejemplo, podemos citar la Rhodocetina aislada de *Calloselasma rhodostoma* que actúa como inhibidor de la integrina  $\alpha 2\beta 1$  y antagoniza las respuestas celulares importantes del colágeno tipo I (Macêdo et al., 2015).

Otro ejemplo es el Lebestatin, desintegrina purificada del veneno de la serpiente tunecina (*Macrovipera lebetina*). El Lebestatin interactúa específicamente con la integrina  $\alpha 1\beta 1$ , y es capaz de inhibir tanto la adhesión como la migración de células CHO que expresan la integrina  $\alpha 1\beta 1$  y PC12. Además, podemos mencionar la salmosina, una desintegrina derivada del veneno de serpiente coreana (*Agkistrodon halys brevicaudus*) que se une específicamente a la integrina  $\alpha v\beta 3$ , inhibiendo así la proliferación celular inducida por el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), la adhesión celular a las proteínas ECM, así como la invasión celular. Por último, cabe señalar que, a pesar de que las desintegrinas son altamente eficaces en la unión e inhibición de la función de la integrina, no obstante, los problemas de inestabilidad e inmunogenicidad que han demostrado los estudios clínicos han implicado que la mayoría de estos péptidos no puedan salir a la luz (Macêdo et al., 2015).

Recientemente, se ha corroborado una potencial actividad anticancerígena del veneno de la araña filipina *Phlogiellus bundokalbo* contra las células de adenocarcinoma pulmonar humano (A549). Se ha demostrado que los componentes del veneno de *P. bundokalbo* inducen la actividad de la caspasa 3/7 y facilitan la muerte celular apoptótica o necrótica (Anna et al., 2020). Por lo tanto, se está estudiando con más profundidad los aspectos estructurales implicados en esta actividad para considerar desarrollar posteriormente un agente farmacéutico clínicamente eficaz.

### **5.2.1.2 Actividad neuroprotectora o neuromoduladora**

La neurodegeneración constituye un conjunto heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por un deterioro cognitivo progresivo y por alteraciones tanto motoras como psiquiátricas (Silva et al., 2015). Asimismo, este tipo de enfermedades tienen en común la pérdida de estructuras o funciones celulares, lo que conlleva a la muerte neuronal. Las principales causas que desencadenan los trastornos neurodegenerativos son las siguientes: mutaciones genéticas, plegamiento incorrecto de proteínas, estrés oxidativo, daño mitocondrial, neuroinflamación, excitotoxicidad glutamatérgica, envejecimiento, formación de agregados y apoptosis (Chen et al., 2018). Según la Organización Mundial de la Salud, existen en torno a 50 millones de personas con trastornos neurodegenerativos en todo el mundo y se registran aproximadamente 10 millones de nuevos casos cada año. Además, se prevé que el número total de personas con demencia alcance los 82 millones en 2030 y los 152 millones en 2050. Se puede decir que el aumento de la esperanza de vida ha provocado el crecimiento y la expansión de estas enfermedades, ya que afectan principalmente a las personas mayores. Sin embargo, pese a su gran auge, desafortunadamente no existe un fármaco particularmente eficaz para su tratamiento ni para alterar su progreso lo que las convierte en enfermedades incurables hasta la fecha (Chen et al., 2018). Como actuación, la OMS reconoce los trastornos neurodegenerativos como una prioridad de salud pública.

Este escenario ha generado la gran necesidad de explorar fármacos punteros para tratar las enfermedades neurodegenerativas. Muchas investigaciones recientes indican que los venenos animales son ricas fuentes de moléculas neuroactivas que brindan un nuevo abanico de alternativas para el control de este tipo de trastornos tanto a nivel de detección como a nivel de desarrollo de fármacos eficaces (Chen et al., 2018). Igualmente, se hipotetiza que podrían ser fuentes para la creación de medicamentos con menos efectos adversos (Silva et al., 2015).

El hecho de que algunas toxinas que forman parte de la composición de los venenos de animales tengan como objetivo el sistema nervioso hace que estas moléculas puedan modular las sinapsis neuronales y generar o propagar potenciales de acción al actuar selectivamente sobre diferentes canales y receptores iónicos (Silva et al., 2015). En efecto, la selectividad y afinidad de los componentes de los venenos animales por objetivos ubicados en el sistema nervioso central humano se asocia al proceso de coevolución a largo plazo de los seres humanos junto con los animales depredadores y sus presas (Chen et al., 2018).

#### **5.2.1.2.1 Enfermedad del Alzhéimer**

La enfermedad del Alzhéimer se describe como la enfermedad neurodegenerativa más prevalente y como la principal causa de demencia. Este trastorno se caracteriza por una atrofia

cerebral severa y una muerte neuronal progresiva. A nivel celular, se observa la formación de placas beta amiloide (A $\beta$ ) y de unas estructuras intracelulares formadas por proteína Tau hiperfosforilada denominadas NFT. En condiciones normales, la proteína Tau se une a la tubulina e interfiere en el proceso de estabilización de los microtúbulos; sin embargo, cuando se hiperfosforila, esta proteína se disocia de la tubulina y tiende a autosegregarse (Souza et al., 2018). En la *tabla 3* se resumen las principales aplicaciones de las toxinas animales relacionadas con el Alzheimer.

Enfermedad del Alzheimer	Especie	Toxina	Descripción	Actividad	Efectos
	<i>Dendroaspis angusticeps</i>	Fasciculina	Dendrotoxina purificada	Inhibidor de la AChE	Potenciar la acción de la acetilcolina
	<i>Phoneutria nigriventer</i>	PnTx4-5-5	Toxina purificada	Inhibidor del receptor de glutamato	Reducción de la muerte neuronal
		PhKv		Inhibidor de la AChE	Potenciar la acción de la acetilcolina
	<i>Bothrops asper</i>	K49-P1-20	Péptido sintético	Estimular la actividad de ECE1 y NEP	Inducir la degradación de las placas A $\beta$
<i>Buthus martensii karsch</i>	SVHRP	Péptido purificado	Reducción de la muerte neuronal	Estimulación de la neurogénesis	

**Tabla 3:** principales aplicaciones de las toxinas animales en la enfermedad del Alzheimer

Se sabe que algunas de las dendrotoxinas aisladas de las mambas africanas del género *Dendroaspis* son capaces de actuar como bloqueadores de los canales de potasio (Koh et al., 2006). En concreto, las llamadas fasciculinas aisladas del veneno de *Dendroaspis angusticeps* se unen a una región periférica de la acetilcolinesterasa (AChE) e inhiben su actividad, consiguiendo potenciar la acción de la acetilcolina y produciendo una fasciculación muscular generalizada. Estas toxinas han resultado buenas candidatas para aliviar el déficit de neurotransmisor acetilcolina en los pacientes con enfermedad del Alzheimer (Waqar & Batool, 2015).

Además, se ha demostrado en modelos de ratón que la toxina PnTx4-5-5 aislada de la araña *Phoneutria nigriventer* inhibe el N-metil- D-receptor de glutamato (NMDAR). La excitotoxicidad por altos niveles de glutamato se considera un desencadenante importante de la muerte celular y, por lo tanto, el PnTx4-5-5 tiene efectos neuroprotectores, ya que reduce la muerte neuronal inducida por glutamato (Silva et al., 2016). También, en otro estudio, se evidenció que la toxina PhKv purificada del veneno de la araña *Phoneutria nigriventer* provoca la inhibición de la AChE y, por lo tanto, aumenta la concentración de acetilcolina en las sinapsis neuronales lo que se traduce en un incremento en la activación del sistema colinérgico y en la respuesta antinociceptiva (Rigo et al., 2017).

Por otro lado, se conoce que las metaloproteasas ECE1 y NEP degradan las placas A $\beta$  en el cerebro. En base a esta premisa, se hipotetiza que la estimulación de la actividad de las metaloproteasas antes mencionadas tendrá un efecto positivo contra la enfermedad del Alzheimer. En efecto, en un estudio en el cual, a partir del aislamiento de la miotoxina II del veneno de *Bothrops asper*, se generó un péptido sintético denominado K49-P1-20, se demostró que era capaz de estimular o potenciar la actividad de las metaloproteasas ECE1 y NEP (Smith et al., 2016).

Recientemente, el péptido SVHRP purificado del veneno del escorpión *Bmk* se ha descrito como un compuesto con alto potencial terapéutico en modelos de ratón, ya que se observó su actividad neuroprotectora al disminuir el déficit neurológico y la pérdida neuronal y al proteger a las neuronas primarias (Wang et al., 2020).

#### 5.2.1.2.2 Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente. A nivel celular, esta enfermedad se caracteriza principalmente por dos aspectos: una neurodegeneración progresiva en la sustancia negra pars compacta, donde se encuentran muchas neuronas dopaminérgicas; y por la formación de inclusiones citoplasmáticas en el cerebro conocidas como cuerpos de Lewis. Actualmente, los tratamientos con carbidopa y levodopa o con agonistas de la dopamina no consiguen retrasar la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y provocan importantes efectos secundarios, como es el caso de las discinesias y de las fluctuaciones motoras (Souza et al., 2018). En la *tabla 4* se resumen las principales aplicaciones de las toxinas animales relacionadas con el Parkinson.

	Especie	Toxina	Descripción	Actividad	Efectos
Enfermedad de Parkinson	<i>Apis mellifera</i>	BVPLA 2 Apamina	Péptidos purificados	Supresión de factores proinflamatorios y estimular células T reg	Inhibición de la neuroinflamación, reducción del estrés oxidativo y supresión de la apoptosis
	<i>Buthus martensii karsch</i>	SVHRP		Antioxidante	Protección de las mitocondrias de las neuronas
	<i>Bothrops atrox</i>	Ba-IV		Disminución de la actividad de la caS-3 y la cas-9	Reducción de la muerte neuronal

**Tabla 4:** principales aplicaciones de las toxinas animales en la enfermedad de Parkinson

Los hallazgos en este campo de investigación demostraron que la liberación crónica de citocinas proinflamatorias por los astrocitos activados y la microglía agrava la degeneración de las neuronas dopaminérgicas (Souza et al., 2018). Se ha sugerido que la aplicación del veneno extraído de abeja por técnicas propias de la acupuntura permitió disminuir la neuroinflamación a través de la supresión de factores proinflamatorios, como la ciclooxigenasa-2 y PLA 2, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-1 (IL-1) (Hee & Beom, 2014). Además, en otro estudio se observó que el veneno de abeja aumentó la proporción de células T reguladoras

(Chung et al., 2012). Este hecho sugiere que los efectos neuroprotectores del tratamiento con veneno de abeja se deben a la modulación de la respuesta inmune adaptativa. En efecto, se ha demostrado que el componente principal del veneno de abeja (BVPLA 2) es el responsable del efecto neuroprotector sobre las células dopaminérgicas y de la expansión de las células T reguladoras debido a su unión con el receptor de manosa en las células dendríticas lo que promueve la secreción de la prostaglandina E2 (Chung et al., 2015). Del mismo modo, se aisló otro componente a partir del veneno de abeja, en este caso se trata de la apamina y los estudios han asociado este componente con una actividad neuroprotectora debido a su efecto antiinflamatorio, así como a una mejora de la función motora (Hartmann et al., 2016).

Además, el tratamiento con veneno de abeja indicó un destacable efecto antioxidante al reducir los peróxidos lipídicos y al aumentar el nivel de glutatión peroxidasa y la actividad de la paraoxonasa-1 cerebral. Asimismo, se observó una reducción en los niveles de expresión del gen Bax y una disminución de la fragmentación del ADN además de la inhibición de la caspasa-3, lo que condujo, finalmente, a la inhibición de la apoptosis (Khalil et al., 2015). En resumen, los estudios sobre la terapia con veneno de abeja han demostrado que se produce un efecto neuroprotector que involucra tres respuestas celulares: la inhibición de la neuroinflamación, la reducción del estrés oxidativo y la supresión de la apoptosis.

Por otro lado, también se han investigado el veneno del escorpión chino Bmk y el veneno de la serpiente *Bothrops atrox* en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Con respecto al primero, se ha descubierto que el péptido SVHRP es un importante factor antioxidante que protege las mitocondrias de las neuronas mesencefálicas (Yu et al., 2014). También, se ha visto una preservación de la función axónica y una regulación positiva de Bax y otra negativa de Bcl-2, ambos constituyen dos importantes factores en la vía apoptótica (Xu et al., 2015). En cuanto a los estudios enfocados en el veneno de *Bothrops atrox*, se aisló un péptido de secuencia ácido glutámico-valina-triptófano a partir de la fracción Ba-IV. Se reportó una significativa reducción de la apoptosis como consecuencia de la disminución de la actividad de la caspasa-3 y la caspasa-9, ambas proteasas involucradas en el proceso de apoptosis (Martins et al., 2015).

#### 5.2.1.2.3 Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica constituye otra de las enfermedades neurodegenerativas más comunes y se caracteriza por una degeneración progresiva de las motoneuronas superior e inferiores. Esta enfermedad surge en la mayoría de los casos (~90%) de forma esporádica, argumento que aumenta la complejidad de su estudio. Mientras tanto, el 10% restante se asocia a mutaciones genéticas (Souza et al., 2018).

Actualmente, el único fármaco aprobado para el tratamiento de esta enfermedad es el riluzol. Sin embargo, este compuesto tan solo prolonga la esperanza de vida en aproximadamente 3 meses. Además, cabe señalar que el mecanismo molecular de acción del citado fármaco no se conoce con rigurosidad, aunque, se asocia con el bloqueo de canales iónicos (Souza et al., 2018). En la *tabla 5* se resumen las principales aplicaciones de las toxinas animales relacionadas con la esclerosis lateral amiotrófica.

Con respecto a la esclerosis lateral amiotrófica atribuida a factores genéticos, se conoce que las mutaciones en el gen SOD1 son las más prevalentes (Zarei et al., 2015). Algunos estudios basados en el uso del veneno de abeja como tratamiento en ratones modelo (hSOD1 G93A)

demonstraron que la melitina aislada de dicho veneno ejerce un efecto antiinflamatorio, una mejora de la función motora y una reducción de la muerte de las neuronas y del plegamiento incorrecto de la  $\alpha$ -sinucleína (Yang et al., 2011).

Esclerosis lateral amiotrófica	Especie	Toxina	Descripción	Actividad	Efectos
	<i>Apis mellifera</i>	Melitina	Péptido purificado	Factor antiinflamatorio	Reducción de la muerte neuronal y el plegamiento incorrecto de la $\alpha$ -sinucleína
<i>Scolopendra subspinipes mutilans</i>		Extracto de veneno crudo	Neuroprotector	Efecto neuroprotector en células de la médula espinal lumbar	

**Tabla 5:** principales aplicaciones de las toxinas animales en la esclerosis lateral amiotrófica

Por otro lado, se investigó el efecto del extracto de veneno de *Scolopendra subspinipes mutilans* en la patología de esclerosis lateral amiotrófica. Se observó un efecto neuroprotector en las células de la médula espinal lumbar de ratones modelo (hSOD1 G93A) (Cai et al., 2013). Sin embargo, todavía no se conoce con exactitud el componente o componentes responsables de este efecto.

#### 5.2.1.2.4 Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple se clasifica como una enfermedad neurodegenerativa autoinmune y se caracteriza por un aumento de la actividad inmunológica. La característica principal de esta patología es que las células Th-17 CD4+ atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y causan daño en las neuronas, provocando desmielinización en los axones y muerte de células neuronales (Souza et al., 2018). Además, en esta patología los linfocitos Th-17 secretan interleucina-17, un mediador en la respuesta inflamatoria. Actualmente todos los tratamientos aprobados están enfocados en reducir la frecuencia y gravedad de los episodios de esclerosis múltiple, además de intentar evitar la discapacidad permanente y retrasar o, incluso, prevenir la progresión de la esclerosis múltiple secundaria progresiva. No obstante, no se encuentra disponible hasta la fecha ningún fármaco curativo (Souza et al., 2018). Es debido a ello que se hace urgente desarrollar nuevas alternativas terapéuticas. En la *tabla 6* se resumen las principales aplicaciones de las toxinas animales relacionadas con la esclerosis múltiple.

En este sentido, se ha aislado la kaliotoxina del veneno de escorpión Bmk y se ha comprobado que actúa como un inhibidor selectivo de los canales Kv1.3, imprescindibles para la activación de los linfocitos T (Beeton et al., 2001). También se ha estudiado la toxina ShK aislada del veneno de la anémona de mar *Stichodactyla helianthus*. Se ha observado que esta toxina actúa, al igual que la kaliotoxina, como un bloqueador de los canales Kv1.3, por lo tanto, bloquea la función de los linfocitos T (Norton et al., 2004).

Por otra parte, se ha investigado la toxina batroxobina de la víbora sudamericana *Bothrops atrox moojeni* y se ha interferido en que la acción de esta toxina reduce los niveles de fibrinógeno

circulante debido a su conversión en una forma insoluble (Iwai et al., 1999). Se sugiere que esta actividad mejora la capacidad regenerativa del sistema nervioso (Akassoglou et al., 2000).

Las investigaciones sobre la patología de la esclerosis múltiple han demostrado que los niveles de las citocinas proinflamatorias TNF-  $\alpha$  e interferón- $\gamma$  aumentan a medida que se exacerba la enfermedad. Además, se ha indicado que estas citocinas son secretadas principalmente por células T autoinmunes y están relacionadas directamente con la destrucción de la barrera hematoencefálica además de que inducen apoptosis en los oligodendrocitos. En adición, se han considerado como importantes factores de desmielinización (Akassoglu et al., 1998). Un primer estudio sobre la terapia con veneno de abeja (*Apis mellifera*) en pacientes con esclerosis múltiple concluyó en que el veneno de abeja no redujo la patología, la discapacidad o la fatiga ni mejoró la calidad de vida (Wesselius et al., 2005). No obstante, otro estudio basado en la aplicación de veneno de abeja en modelos de rata con encefalomiелitis alérgica experimental (EAE) demostró que se ha conseguido reducir los síntomas del trastorno clínico, cambios patológicos, infiltración de células inflamatorias, desmielinización en el sistema nervioso central, nivel de TNF-  $\alpha$  sérico y nitratos séricos (Karimi et al., 2012). Posteriormente, se demostró que la fosfolipasa A2 (bvPLA2) del veneno de abeja es responsable de la inducción de la diferenciación de linfocitos T reguladoras. Además, se observó una atenuación de la parálisis de las extremidades en modelos de rata EAE al ser tratados con bvPLA2 (Lee et al., 2019).

	Especie	Toxina	Descripción	Actividad	Efectos
Esclerosis múltiple	<i>Buthus martensii karsch</i>	kaliotoxina	Péptido purificado	Bloqueador de los canales Kv1.3	Bloquea la función de los linfocitos T
	<i>Stichodactyla helianthus</i>	ShK		Bloqueador de los canales Kv1.3	Bloquea la función de los linfocitos T
	<i>Bothrops atrox moojeni</i>	Batroxobina		Disminución de los niveles de fibrinógeno circulante	Mejora de la capacidad regenerativa del SN
	<i>Apis mellifera</i>	BvPLA2		Inducción de la diferenciación de linfocitos T reguladoras	Atenuación de la parálisis de las extremidades
	<i>Phoneutria nigriventer</i>	CTK 01512-2	Péptido recombinante similar al Ph $\alpha$ 1 $\beta$	Bloqueador canales de VGCC	Mejora de la desmielinización y la producción de citocinas proinflamatorias
	<i>Crotalus durissus terrificus</i>	Rotoxina	Péptido purificado	Inhibición de las célula T productoras de IFN- $\gamma$	Efectos antinociceptivos, antiinflamatorios e inmunomoduladores

**Tabla 6:** principales aplicaciones de las toxinas animales en la esclerosis lateral amiotrófica

Por otro lado, también se investigó el veneno de la araña *Phoneutria nigriventer*, concretamente, el péptido Ph $\alpha$ 1 $\beta$  del cual se obtuvo una versión recombinante conocida como CTK 01512-2. Esta toxina recombinante actúa como bloqueador de canales de calcio dependientes de voltaje. Se obtuvieron resultados favorables en cuanto a la neuroinflamación, la desmielinización, la producción de citocinas proinflamatorias, la activación glial y el metabolismo de la glucosa en el cerebro y la médula espinal (Silva et al., 2018).

Recientemente, se ha demostrado que la rotoxina, una neurotoxina aislada del veneno de serpiente *Crotalus durissus terrificus* mostró efectos antinociceptivos, antiinflamatorios e inmunomoduladores en la progresión de los síntomas de la patología. Además, se observó una reducción en la proliferación de células T, disminuyendo Th1 y Th17 y aumentando la diferenciación de células T reguladoras. En concreto, la rotoxina inhibió las células T productoras de IFN- $\gamma$ , las células T productoras de GM-CSF, redujo la frecuencia de microglía y macrófagos activados dentro del sistema nervioso central y disminuyó el número de células migratorias a médula espinal y cerebelo en el pico de la enfermedad (Teixeira et al., 2020).

#### 5.2.1.2.5 Glaucoma

El glaucoma es una enfermedad que se caracteriza por la degeneración de las células ganglionares de la retina (RGC) y la atrofia de los nervios ópticos intracraneales, el núcleo geniculado lateral y la corteza visual. Como consecuencia de sus características comunes con las enfermedades neurodegenerativas, tales como el estrés oxidativo, el transporte axonal alterado, la neuroinflamación, la excitotoxicidad e incluso el depósito de A $\beta$ ,  $\alpha$ -sinucleína y proteína Tau fosforilada en la retina, se ha incluido dentro de este grupo de patologías crónicas (Souza et al., 2018). En la *tabla 7* se resumen las principales aplicaciones de las toxinas animales relacionadas con el glaucoma.

	Especie	Toxina	Descripción	Actividad	Efectos
Glaucoma	<i>Parawixia bistrata</i>	FrPbAll Parawixina	Péptidos purificados		Neuroprotección de las células de la retina
	<i>Phoneutria nigriventer</i>	PhTx3-3 PhTx3-4	Péptidos purificados	Inhibición de los VGCC	Neuroprotección de las células de la retina y antioxidante

**Tabla 7:** principales aplicaciones de las toxinas animales en el glaucoma

Se ha demostrado que el componente FrPbAll del veneno de la araña brasileña *Parawixia bistrata* promueve la neuroprotección de las células de la retina (Beleboni et al., 2006). A parte de esta toxina, la parawixina, otro componente purificado del veneno de *Parawixia bistrata* también ejerce efectos neuroprotectores sobre modelos de glaucoma (Fachim et al., 2015). Además, las toxinas PhTx3-3 y PhTx3-4 purificadas del veneno de *Phoneutria nigriventer* han mostrado actividad inhibitoria de los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) que desencadenan la activación de enzimas degradativas y aumentan los niveles de ROS celulares. Concretamente, el PhTx3-3 ha demostrado in vivo una reducción de la liberación de glutamato, ROS, radicales libres, estrés oxidativo y enzimas degradativas (Binda et al., 2016).

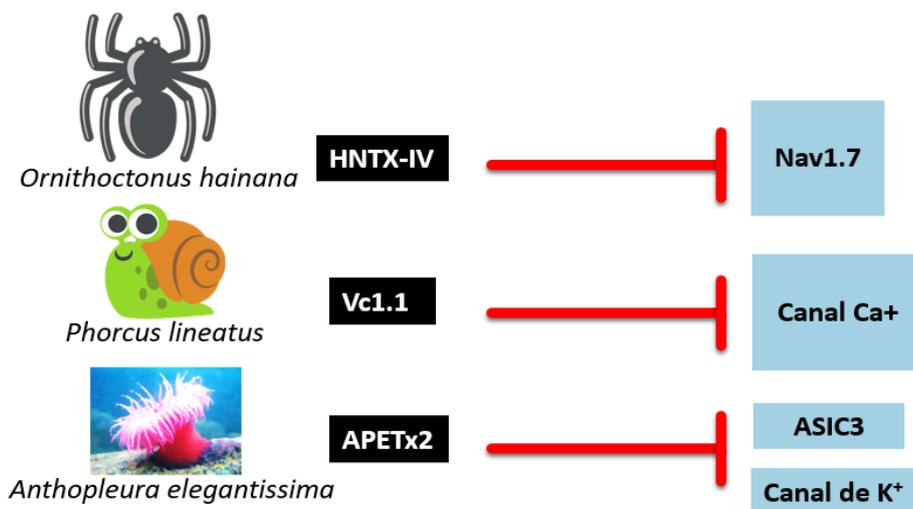
#### 5.2.1.3 Actividad analgésica

El dolor es un síntoma patológico relacionado con el daño tisular y acompaña a diversas enfermedades clínicas. Como consecuencia, afecta a la calidad de vida de los pacientes. Los factores asociados a la inflamación pueden activar fibras nerviosas específicas, transmitir la señal al cerebro y provocar dolor. Por ello, el dolor en la fase tardía se atribuye principalmente

a mediadores inflamatorios. Actualmente, los fármacos analgésicos son eficaces; sin embargo, los efectos adversos graves que pueden provocar (tales como malestar gastrointestinal, estreñimiento, dificultad para orinar, tolerancia y dependencia) han hecho inevitable desarrollar nuevos medicamentos analgésicos con menos efectos indeseables (Xu et al., 2021).

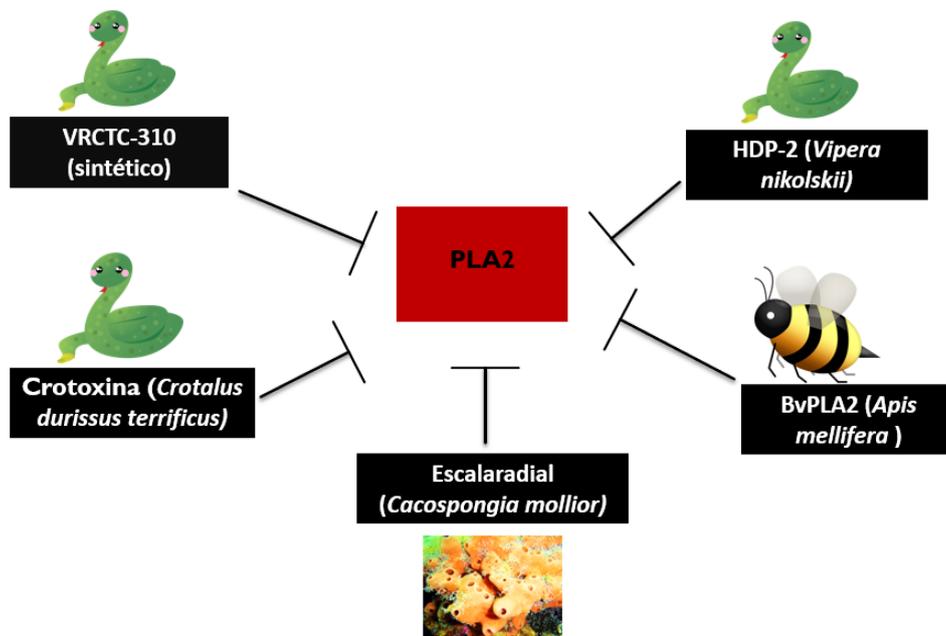
Asimismo, se estudió el péptido HNTX-IV aislado del veneno de la araña *Ornithoctonus hainana* y se averiguó su potencial inhibidor del canal de sodio Nav1.7 dependiente de voltaje. Este canal es un claro objetivo farmacológico, ya que se considera una diana terapéutica para el dolor. Además, se ha demostrado que el péptido sintético derivado del péptido HNTX-IV original tiene el mismo efecto inhibidor sobre el canal Nav1.7. De este modo, se observó un alivio del dolor inflamatorio agudo y del dolor neuropático crónico en modelos de dolor (Liu et al., 2014). Además, se ha descrito que el péptido  $\alpha$ -conotoxina Vc1.1 aislado del veneno de caracol marino (*Phorcus lineatus*) es capaz de bloquear los canales de calcio de tipo N mediante la activación del receptor GABA<sub>B</sub>, neurotransmisor implicado en la interrupción de la transmisión de los impulsos nerviosos. De esta manera, se ha conseguido suprimir el dolor en modelos de rata (Huynh et al., 2015).

Se sabe que las mambalginas, toxinas aisladas de veneno de mamba, actúan como péptidos analgésicos en roedores y su actividad puede ser tan potente como la morfina, pero con la ventaja de presentar menos efectos secundarios indeseables. En concreto, las mambalginas inhiben de forma específica los canales iónicos sensibles al ácido (ASIC), sensores de protones neuronales ampliamente expresados en todas las vías del dolor (Salinas et al., 2021). Previamente, se conocía que el péptido APETx2 del veneno de la anémone de mar *Anthopleura elegantissima* es un bloqueador selectivo y potente del canal de iones 3 sensible al ácido (ASIC3) en modelos de dolor en roedores a través de un grupo de residuos aromáticos y básicos que median su interacción con ASIC3. Este canal iónico es un objetivo terapéutico debido a su papel en el dolor inflamatorio, artritis, dolor posoperatorio, migraña y dolor cardíaco. Sin embargo, se ha determinado también que APETx2 es un bloqueador selectivo del canal de K<sup>+</sup> (hERG), lo que limita su potencial analgésico (figura 11) (Jensen et al., 2014).



**Figura 11:** principales toxinas animales inhibidoras de canales iónicos con función analgésica

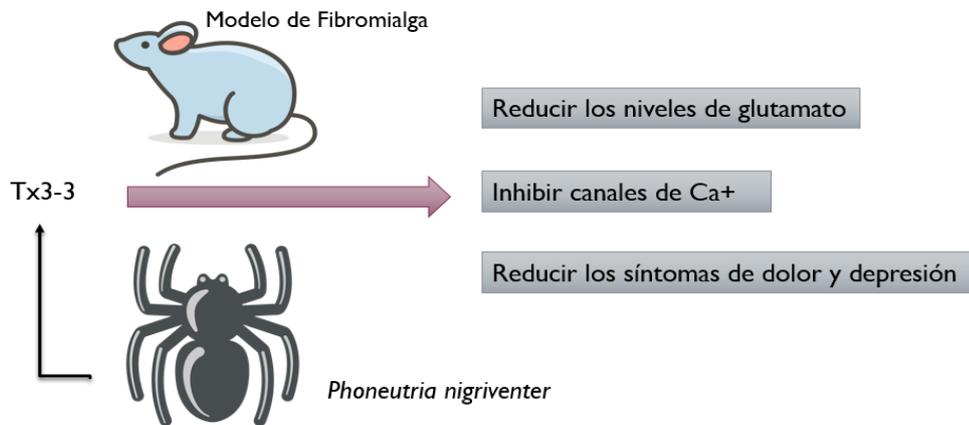
También se han descubierto toxinas que interfieren con las vías de dolor y la inflamación a través de la inhibición de la acción de las fosfolipasas A2 (PLA2s). La hidrólisis de los fosfolípidos de membrana por PLA2s genera un gran número de lípidos mediadores proinflamatorios que cambian el microambiente bioquímico de las fibras nerviosas derivándose en una sensibilización periférica. En resumen, la inhibición de la actividad de las PLA2s evitaría el desencadenamiento de este proceso inflamatorio. En este sentido, podemos mencionar que la crotoxina aislada del veneno de serpiente *Crotalus durissus terrificus* o VRCTC-310- (compuesto formado por crotoxina y cardiotoxina, purificada del veneno de la serpiente *Naja naja atra*) o HDP-2 aislado de la serpiente *Vipera nikolskii*, así como bvPLA2 obtenida a partir del veneno de *Apis mellifera* o el compuesto escalaradial aislado de la esponja *Cacospongia mollior*, son importantes bloqueadores de PLA2s (figura 12) (Zambelli et al., 2017). Se ha propuesto también que el péptido Ph $\alpha$ 1 $\beta$  purificado a partir del veneno de la araña *Phoneutria nigriventer* induce analgesia al bloquear selectivamente el canal catiónico del potencial receptor transitorio (TRPA1) conocido como sensor de dolor (Tonello et al., 2017).



**Figura 12:** toxinas animales con función inhibidora de PLA2

Por otro lado, la fibromialgia, descrita como dolor musculoesquelético crónico generalizado, se caracteriza por la amplificación del dolor del sistema nervioso central con fatiga, sueño, trastornos del estado de ánimo, depresión y ansiedad concomitantes (Pedron et al., 2021). A nivel celular, los pacientes con fibromialgia presentan niveles bajos de los metabolitos de serotonina, noradrenalina y dopamina (aminas biogénicas) en el líquido cefalorraquídeo, mientras que muestran altos niveles de sustancia P, glutamato, factor de crecimiento nervioso (NGF) y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). No obstante, no existe un tratamiento eficaz para esta patología. Las investigaciones sobre la toxina Tx3-3, un péptido purificado del veneno de la araña *Phoneutria nigriventer*, indican que puede tener un efecto potencial en el tratamiento de la fibromialgia, ya que se ha demostrado su capacidad para reducir los síntomas de dolor y depresión en modelos de ratón. Específicamente, se ha comprobado que la toxina ha

invertido los niveles de la amina biógena en el cerebro además de actuar como inhibidora de los canales de calcio y los antagonistas del N- metil- d- aspartato (NMDA), que desencadena la reducción de los niveles de glutamato (figura 13) (Pedron et al., 2021).



**Figura 13:** efectos terapéuticos provocados por la toxina Tx3-3

Recientemente, se han evaluado los alcaloides presentes en el veneno de sapo (*Bufo gargarizans*) para comprobar su actividad moduladora analgésica. Los autores del estudio concluyeron en que la indolealquilamina (IAA) tiene un efecto analgésico y significativo en función de la dosis debido a su función inhibitoria contra varios factores que intervienen en el proceso de inflamación. Se ha sugerido que esta actividad podría deberse a la activación del receptor sigma-1 implicado en la modulación de la hiperexcitabilidad central (Xu et al., 2021).

#### 5.2.1.4 Actividad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, que incluyen cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, trombosis, insuficiencia cardíaca e hipertensión; y, según la OMS, constituyen la principal causa de defunción en todo el mundo. Existen varios fármacos basados en toxinas animales aprobados para su aplicación en algunas de estas patologías cardiovasculares que citaremos más adelante. En este subapartado, hablaremos de toxinas animales que están en fases de investigación y que prometen, en gran medida, ser candidatos potenciales para el tratamiento de ECV (figura 14).



**Figura 14:** distintos tipos de agentes derivados de venenos animales explorados para el tratamiento de ECV

La hipertensión es una de las principales causas que contribuyen a la prevalencia de ECV. Por esta razón, las compañías farmacéuticas se centran en la búsqueda y desarrollo de tratamientos antihipertensivos. Existen numerosas toxinas animales, especialmente, toxinas aisladas de distintas especies de serpientes, cuyo sitio de interacción se relaciona con canales iónicos o receptores (enzimas, transportadores de membrana o receptores de acetilcolina) (Frangieh et al., 2021). Es decir, estas toxinas pueden participar en la modulación de importantes procesos fisiológicos. A continuación, revisaremos las clases de toxinas que han mostrado importantes efectos en el sistema cardiovascular:

#### 5.2.1.4.1 Agentes antiplaquetarios e inductores de actividad plaquetaria

La lesión vascular desencadena una serie de eventos, como la adherencia plaquetaria, la activación y agregación, y la formación de un tapón plaquetario. En primer lugar, la adherencia de plaquetas al subendotelio se produce a través de la actuación del factor de Von Willebrand (VWF) y del colágeno. Después, la activación de las plaquetas ocurre a través de agonistas liberados en el sitio de la lesión, mientras que la agregación ocurre por interacción entre el fibrinógeno, el VWF y la glucoproteína del receptor de agregación (GP) IIb / IIIa. Existen dos tipos principales de receptores plaquetarios: los receptores GP, relacionados con la adherencia y la agregación; y los receptores acoplados a proteína G (GPCRs), implicados en la activación (Koh et al., 2018). Es evidente, que la interacción de alguna molécula con estos receptores puede modular la respuesta plaquetaria. A este respecto, se sabe que la proteína LAPP purificada del veneno de la sanguijuela mexicana *Haementeria officinalis*, así como la calina y la aegyptina aisladas del veneno de la sanguijuela *Hirudo medicinalis* y del mosquito de la fiebre amarilla *Aedes aegypti*, respectivamente, poseen efectos antiplaquetarios al inhibir la adherencia de las plaquetas a través de su unión a la proteína de colágeno (Connolly et al., 1992; Harsfalvi et al., 1995; Calvo et al., 2007).

Por otro lado, la flavocetina-A de la serpiente *Protobothrops flavoviridis* se une al GPIIb e inhibe la interacción entre el VWF y su complejo receptor GPIIb/IX/V, lo que concluye en el bloqueo de la agregación plaquetaria. Cabe señalar también que las desintegrinas, proteínas que interactúan con integrinas, son potentes inhibidores de la interacción VWF, fibrinógeno y receptor de fibrinógeno GPIIb/IIIa, ya que este último es una integrina (Frangieh et al., 2021). A parte de las desintegrinas de serpientes, se han aislado desintegrinas a partir de hematófagos (tabla 8) (Koh et al., 2018).

Agentes antiplaquetarios	Especie	Toxina	Descripción	Actividad
	<i>Haementeria officinalis</i>	LAPP	Péptido purificado	Unión a la proteína de colágeno
	<i>Hirudo medicinalis</i>	Calina		
	<i>Aedes aegypti</i>	Aegyptina		
	<i>Protobothrops flavoviridis</i>	Flavocetina-A		Inhibición de las interacciones VWF-GPIIb

**Tabla 8:** principales toxinas que actúan como agentes antiplaquetarios

En cuanto al proceso de activación plaquetaria, encontramos toxinas que actúan sobre el colágeno, las trombonas, la serotonina, el tromboxano A2 o el ADP/ATP y producen el agotamiento de estos agonistas plaquetarios mediante secuestro o actividad enzimática, o producen su inactivación (Frangieh et al., 2021). De este modo, se ha descubierto que la saliva de algunos hematófagos (garrapatas, mosquitos, chinches) contiene una enzima, la apirasa, que produce el agotamiento de ATP y ADP con el fin de bloquear la activación plaquetaria (Kalita et al., 2018). Otro ejemplo son las lipocalinas, proteínas que se unen a moléculas pequeñas e hidrofóbicas; tales como el RPAI-1 del insecto *Rhodnius prolixus*, moubatina o TSGP3 aisladas de la garrapata *Ornithodoros moubata* y *Ornithodoros savignyi*, respectivamente (Frangieh et al., 2021). Así mismo también podemos citar la botrocetina de la víbora de *Bothrops jararaca* que se une tanto al VWF como a su receptor GPIb dentro del complejo GPIb/IX/V y estabiliza las interacciones VWF-GPIb, lo que resulta en la agregación de plaquetas; o la convulxina de la cascabel *Crotalus durissus* que también induce agregación plaquetaria (tabla 9) (Koh et al., 2018).

Inductores de actividad plaquetaria	Especie	Toxina	Descripción	Actividad
	<i>Ornithodoros moubata</i>	Moubatina	Péptido purificado	Agotamiento de agonistas plaquetarios
	<i>Rhodnius prolixus</i>	RPAI-1		
	<i>Ornithodoros savignyi</i>	TSGP3		
	<i>Crotalus durissus</i>	Convulxina	Estabilización de las interacciones VWF-GPIb	
	<i>Bothrops jararaca</i>	Botrocetina		

**Tabla 9:** principales toxinas que actúan como agentes inductores de agregación plaquetaria

#### 5.2.1.4.2 Agentes procoagulantes y anticoagulantes

La coagulación sanguínea se produce simultáneamente con la formación del tapón plaquetario y tiene lugar porque se activan secuencialmente los factores de coagulación de la sangre. Este proceso conduce a la generación de trombonas, entre ellas, la trombina, que desencadena la producción de fibrina a partir de fibrinógeno, y con ello la activación del factor XIII (Frangieh et al., 2021). Los desequilibrios en este complejo evento pueden inducir hemorragia o trombosis. Las toxinas de venenos animales están siendo una fuente de inspiración para el desarrollo de agentes pro- y anticoagulantes.

Normalmente, las proteínas con acción procoagulante de los venenos de serpientes suelen ser proteasas de serina o metaloproteasas que activan el cofactor del complejo protrombinasa (FV) o activan el cofactor del complejo tenasa intrínseco (FVIII) o activan la protrombina (FX), lo que promueve la coagulación de la sangre. Por ejemplo, algunas toxinas que aceleran la formación de coágulos son la enzima activadora de FV aislada del veneno de víbora *Daboia russelli* o la trombocitina aislada de *Bothrops atrox* (tabla 10) (Frangieh et al., 2021).

Agentes procoagulantes	Especie	Toxina	Descripción	Actividad
	<i>Daboia russelli</i>	Enzima activadora de FV	Péptidos purificados	Activan el FV, FVIII o FX
<i>Bothrops atrox</i>	Trombocitina			

**Tabla 10:** ejemplos de toxinas animales con efectos procoagulantes

Con respecto a las toxinas con acción anticoagulante, estas son muy numerosas y se pueden dirigir contra varios objetivos moleculares. Las lectinas tipo C (snaclecs) son también toxinas que muestran efectos anticoagulantes por su capacidad de inhibir el complejo tenasa (Francischetti et al., 2002). Se ha demostrado que las toxinas conocidas como ixolaris y pentalaris de la garrapata *Ixodes scapularis* son bloqueadores multidominio de tipo Kunitz que inhiben el complejo extrínseco cuaternario tenasa-sustrato (Crawley & Lane, 2008). Además, se ha descubierto que el veneno de la serpiente *Hemachatus haemachatus* contiene tres toxinas de tres dedos que son capaces, también, de inhibir el complejo tenasa extrínseco a través de la unión a FVIIa (hemextina), o mediante la unión al complejo enzimático FVIIa-factor tisular (exactina y ringalexina) (Koh et al., 2018).

A parte de este tipo de toxinas, se han encontrado moléculas que se dirigen a FXa y al complejo protrombina con el fin de inhibirlos y bloquear el proceso de coagulación. Destacan el péptido TAP y FXaI de la garrapata *Ornithodoros moubata* y *Ornithodoros savignyi*, respectivamente, que juegan un importante papel en la inhibición del sitio activo de FXa. Algunas proteasas serina purificadas del veneno de serpientes activan específicamente la proteína C, independientemente de la trombomodulina (factor de coagulación que activa la proteína C) actuando, así como anticoagulantes. En adición, las enzimas similares a las trombinas son un grupo de enzimas de veneno de serpientes que muestran similitud funcional con las trombonas y se ha comprobado que in vivo actúan como anticoagulantes. Los ejemplos más importantes engloban a Ancrod, aislado del veneno de *Agkistrodon rhodostoma*, y batroxobina, aislada del veneno de *Bothrops atrox* (tabla 11) (Koh et al., 2018).

Agentes anticoagulantes	Especie	Toxina	Descripción	Actividad
	<i>Ixodes scapularis</i>	Ixolaris y pentalaris	Péptidos purificados	Inhibición del complejo tenasa
	<i>Hemachatus haemachatus</i>	Toxinas de tres dedos		
	<i>Ornithodoros moubata</i>	TAP		Inhibición del sitio activo de FXa
	<i>Ornithodoros savignyi</i>	FXaI		
	<i>Agkistrodon rhodostoma</i>	Ancrod	Péptidos purificados similares a las trombonas	Activación específica de la proteína C
<i>Bothrops atrox</i>	Batroxobina			

**Tabla 11:** ejemplos de toxinas animales con efectos anticoagulantes

### 5.2.1.4.3 Agentes trombolíticos

La plasmina es la principal enzima responsable de la degradación de la fibrina en un proceso llamado fibrinólisis. Se han identificado varias enzimas fibrinolíticas en la composición del veneno de serpiente y, habitualmente, son proteasas serina o metaloproteasas (Lu et al., 2005). Destaca la fibrolasa aislada de la víbora *Agkistrodon contortrix contortrix* por su acción trombolítica (Randolph et al., 1992). La forma recombinante de esta molécula se ha bautizado con el nombre de Alfimeprase (Ouriel et al., 2005). Por otro lado, existen también toxinas purificadas de hematófagos y de serpiente que activan directamente el plasminógeno en plasmina. Sobresalen el TSV-Pa de la serpiente *Trimeresurus stejnegeri*, el Halys-PA de la serpiente *Agkistrodon halys*, la longistatina de la garrapata *Haemaphysalis longicornis* o el desmoteplase del murciélago *Desmodus rotundus* (Koh et al., 2018). Además, se ha determinado una toxina (tridegina) obtenida de la sanguijuela *Haementeria ghilianii* que inhibe específicamente el FXIIIa, lo que conduce, finalmente, a la fibrinólisis (tabla 12) (Finney et al., 1997).

	Especie	Toxina	Descripción	Actividad
Agentes trombolíticos	<i>Agkistrodon contortrix contortrix</i>	Fibrolasa	Enzima purificada	Enzima fibrinolítica
	<i>Agkistrodon contortrix contortrix</i>	Alfimeprase	Fibrolasa recombinante	
	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	TSV-Pa	Toxina purificada	Activación del plasminógeno en plasmina
	<i>Agkistrodon halys</i>	Halys-PA		
	<i>Haemaphysalis longicornis</i>	Longistatina		
	<i>Desmodus rotundus</i>	Desmoteplase		
	<i>Haementeria ghilianii</i>	Tridegina		

**Tabla 12:** principales toxinas animales con efectos trombolíticos

### 5.2.1.4.4 Agentes vasodilatadores

Dentro de este tipo de agentes, juegan un importante rol los denominados péptidos potenciadores de la bradiquinina (BPPs) purificados del veneno de *Bothrops jararaca*, algunos de los cuales inhiben la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y otros no inhiben la ACE. Entre estos últimos, se incluyen los BPPs que inhiben la estimulación de la arginosuccinato sintetasa y provocan la vasodilatación dependiente de óxido nítrico (Koh et al., 2018). Los estudios actuales se enfocan en el BPP-c, deca péptido rico en prolina e inhibidor selectivo del dominio C de la ACE. A parte de la víbora antes citada, también se han aislado BPPs con efectos hipotensivos a partir del veneno de *Bothrops insularis*, *Lachesis muta*, *Agkistrodon bilineatus*, *Lachesis muta rhombeata* o de *Crotalus durissus cascavella* (Frangieh et al., 2021).

Desde otra perspectiva, los péptidos natriuréticos (NPs) también interfieren en el proceso de vasodilatación. Estas moléculas se han encontrado en los venenos de serpiente y se han descrito

una gran diversidad de secuencias, estructuras y funciones, lo que anima al desarrollo de compuestos vasodilatadores potentes y selectivos. A modo de ejemplo, podemos mencionar el DNP del veneno de la mamba *Dendroaspis angusticeps* que se caracteriza por su resistencia a la degradación por endopeptidasa neutra (Koh et al., 2018). Además, el péptido lebetina 2 aislado del veneno de la serpiente *Macrovipera lebetina* posee un destacable efecto cardioprotector a través de la estimulación de los receptores pépticos natriuréticos (Tourki et al., 2016). Así mismo, Coa-NP2 aislado del veneno de serpiente *Crotalus oreganus abyssus* es responsable del efecto hipotensivo en ratas junto con el incremento de la producción de NO, lo que conlleva consecuencias vasodilatadoras (tabla 13) (Frangieh et al., 2021).

Agentes vasodilatadores	Especie	Toxina	Descripción	Actividad
	<i>Bothrops jararaca</i>	BPP-c	Péptido potenciador de la bradiquinina purificado	Inhibidor de la ACE
	<i>Dendroaspis angusticeps</i>	DNP	Péptido natriurético purificado	Vasodilatador
	<i>Macrovipera lebetina</i>	Lebetina 2	Péptido purificado	Estimulación de péptidos natriuréticos
	<i>Crotalus oreganus</i>	Coa-NP2		Incremento de la producción de NO

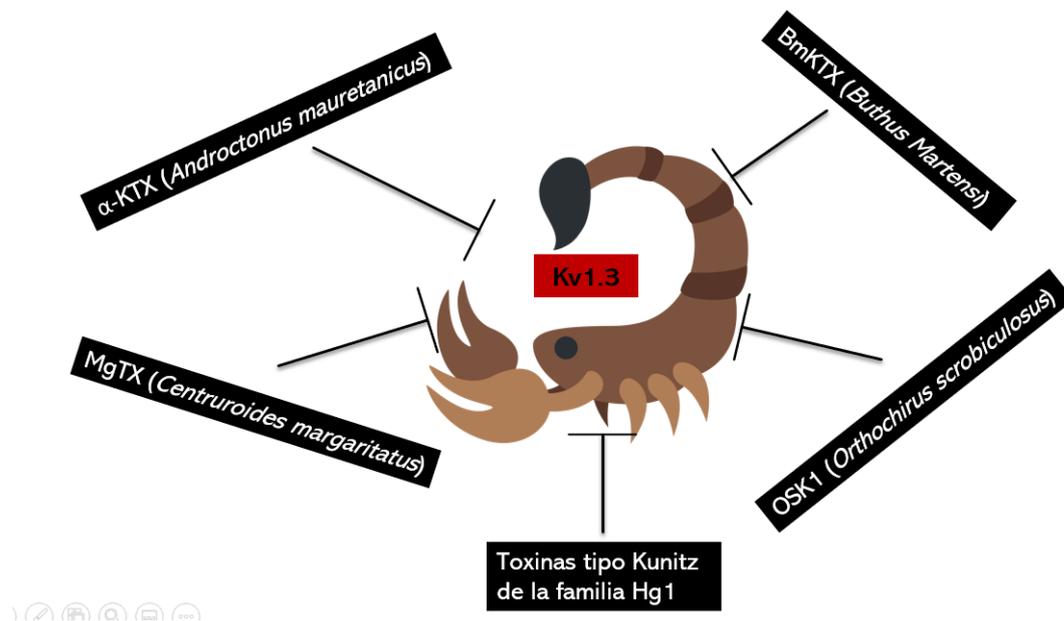
**Tabla 13:** principales toxinas animales con efectos vasodilatadores

### 5.2.1.5 Actividad inmunomoduladora o inmunosupresora

Las enfermedades autoinmunes (EA) constituyen la tercera causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Las EA tienen en común que el órgano afectado presenta intolerancia a los autoantígenos y están mediadas por linfocitos T y B autoreactivos, no obstante, los mecanismos moleculares que desencadenan la patogenicidad están siendo todavía desconocidos (Shen et al., 2017). Actualmente, se conoce que existen factores que afectan al microambiente celular donde se produce la diferenciación de las células inmunes y conduce a la activación de la inmunidad adaptativa. El interferón-1 (sintetizado por las células inmunes innatas) juega un importante papel en la autoinmunidad sistémica activando los linfocitos B y T y, en consecuencia, los anticuerpos que estimulan la producción de interferón-1 por las células dendríticas. Por lo tanto, ello indica que en las EA están implicadas tanto la inmunidad innata como la inmunidad adquirida (Wahren et al., 2013). Los fármacos que se usan para el tratamiento de los pacientes con EA se basan, principalmente, en agentes antiinflamatorios e inmunosupresores selectivos para ciertos tipos de subconjuntos de células inmunes o vías de señalización, sin embargo, no son específicos contra un antígeno particular y, ello los convierte en medicamentos sospechosos de causar efectos secundarios adversos a largo plazo, tales como anafilaxia o problemas renales y hepáticos (Shen et al., 2017). Este escenario ha promovido el desarrollo de agentes terapéuticos con mayor eficacia y con menos efectos adversos secundarios.

Las investigaciones recientes han arrojado luz sobre el canal Kv1.3 (miembro de la familia de canales de potasio) de los linfocitos T y B, ya que se ha relacionado con el desarrollo de las EA.

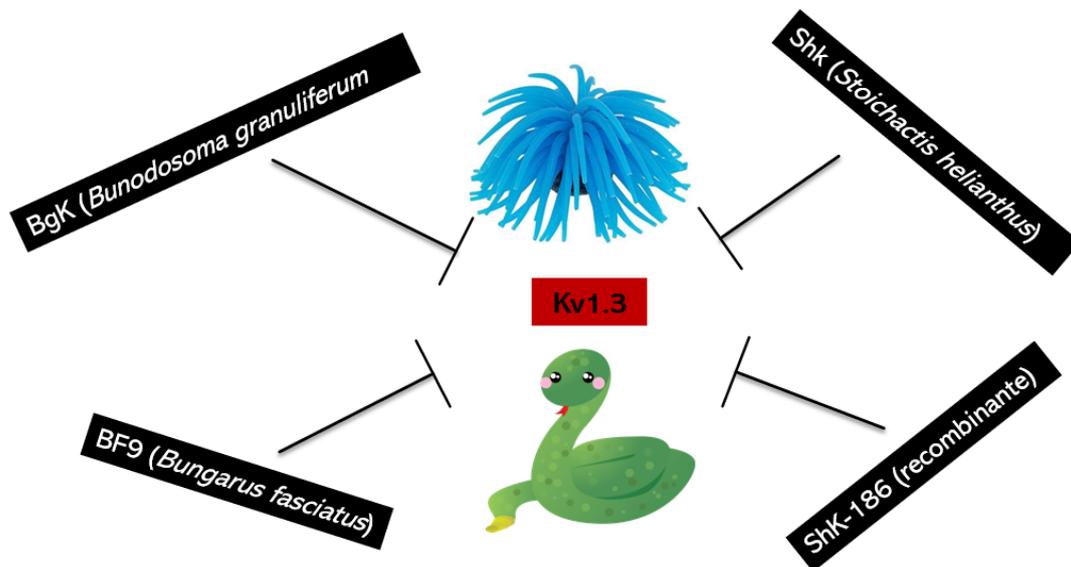
Por esta razón, el canal Kv1.3 constituye un atractivo objetivo farmacológico para el estudio y el desarrollo de nuevos tratamientos para las EA (Beeton et al., 2006). En esta línea, se han descubierto numerosos péptidos derivados de venenos animales, principalmente de veneno de escorpión, que muestran gran selectividad por el canal Kv1.3. Gran parte de las toxinas que forman parte del veneno de escorpión han sido exploradas y se concluye que existe una gran diversidad de péptidos, algunos de los cuales son los calificados como toxinas clásicas (poseen entre 22 y 67 aminoácidos junto con 2-4 enlaces disulfuro) y otros pertenecen a las toxinas tipo Kunitz (Shen et al., 2017). Además, se ha determinado que muchas de estas toxinas son potencialmente inhibidoras del canal Kv1.3. Así mismo, destacan como importantes bloqueadores del canal Kv1.3 las toxinas clásicas de escorpión BmKTX (*Buthus Martensi*), OSK1 (*Orthochirus scrobiculosus*),  $\alpha$ -KTX (*Androctonus mauretanicus*) y MgTX (*Centruroides margaritatus*) (Shen et al., 2017), y las toxinas tipo Kunitz pertenecientes a la familia Hg1 (figura 15) (Chen et al., 2012).



**Figura 15:** principales toxinas de escorpión con función inhibidora del canal Kv1.3

A nivel celular, la inhibición del canal Kv1.3 se produce por la unión del péptido a la región extracelular del canal citado, caracterizada por una mayor diferenciación entre sus residuos aminoacídicos que la región central, hecho que incrementa la selectividad y la especificidad por el canal Kv1.3 debido a que la estructura tridimensional de los canales Kv1.1, Kv1.2, Kv1.3 y Kv1.6 es bastante similar. Se ha demostrado que los péptidos derivados de BmKTX, como Adwx-1 y BmKTX-D33H pueden suprimir la secreción de citoquinina en células T efectoras de memoria ( $T_{EM}$ ) (Shen et al., 2017). Concretamente, la interacción entre el péptido Adwx-1 y el canal Kv1.3 produce un cambio en el potencial de membrana de las células  $T_{EM}$ , y reduce el número de canales abiertos sin afectar a la cinética del canal. Esta acción tiene como consecuencia la conducción de la célula  $T_{EM}$  nuevamente al estado de reposo (Hou et al., 2014).

Del mismo modo, se ha investigado el veneno de anémona de mar para encontrar péptidos bloqueadores del canal Kv1.3. En efecto, se ha comprobado que, al igual que las toxinas de escorpión, existen péptidos capaces que inhibir selectivamente la activación del canal Kv1.3 uniéndose al poro de la región extracelular. Sobresalen la toxina BgK aislada del veneno de *Bunodosoma granuliferum* y la toxina Shk aislada de *Stoichactis helianthus* (Shen et al., 2017). Se ha determinado que esta última puede suprimir la proliferación y la producción de citoquinina en las células T<sub>EM</sub>. La versión sintética de la toxina ShK (ShK-186) ha demostrado una mejor especificidad para el canal Kv1.3 (Chen et al., 2018). Por otra parte, también se conoce que la toxina de serpiente *Bungarus fasciatus* de tipo Kunitz BF9 es un péptido bifuncional con propiedades inhibitoras de proteasas y canales de potasio (figura 16) (Yang et al., 2013).



**Figura 16:** principales toxinas aisladas de anémona de mar y de serpiente con función inhibitora del canal Kv1.3

Recientes investigaciones han proporcionado como alternativa para mejorar la selectividad de estas toxinas por el canal Kv1.3 distintas estrategias, tales como modificación química, truncamiento de residuos o modulación de enlaces (Shen et al., 2017). Otro punto de vista que se ha adaptado con el fin de desarrollar inmunosupresores que puedan dirigirse específicamente a las células T<sub>EM</sub> consiste en la generación de fusiones de anticuerpos humanizados y potentes péptidos bloqueadores de Kv1.3 en regiones determinantes de la complementariedad (CDR). Los resultados ilustraron la capacidad de estas fusiones toxina-anticuerpo como una estrategia general y eficaz para generar anticuerpos funcionales de acción prolongada, lo que deriva, en última instancia, en la obtención de un anticuerpo inmunosupresor selectivo para el tratamiento de EA (Wang et al., 2016). En resumen, el descubrimiento y la optimización de los péptidos específicos del canal Kv1.3 constituyen un reto de gran trascendencia en la búsqueda de tratamientos eficaces contra las EA.

## 5.2.2 Fármacos derivados de toxinas animales aprobados para uso clínico

El avance y desarrollo de la toxicología en el estudio de los componentes o toxinas que constituyen los venenos de los animales han logrado la creación de fármacos basados en dichos componentes para el tratamiento de distintos tipos de enfermedades. Asimismo, se ha aprobado el uso de varios fármacos (tabla 14) mientras que otros se encuentran en distintas fases de desarrollo. En este apartado se abordarán algunos de los ejemplos de fármacos desarrollados a partir de los componentes de algunos venenos de animales con distintos aprobados por la FDA.

En el año 1981, la FDA aprobó la comercialización del Captopril. Se trata de un agente antihipertensivo obtenido a partir del factor potenciador de la bradiquinina que es un nonapéptido rico en prolina del veneno de la víbora *Bothrops jararaca*. La función de estos péptidos es la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina II y la potenciación de la acción del péptido hipotensivo bradiquinina. En consecuencia, este fármaco es el número uno en el tratamiento de la hipertensión arterial (Bordon et al., 2020).

Siguiendo el orden cronológico, el Enalapril Maleate (Vasotec®) es el siguiente en obtener la aprobación de la FDA en el 1985. Este medicamento, al igual que el anterior, deriva de una toxina del veneno de la víbora *Bothrops jararaca* y es también un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE). Por lo tanto, este fármaco también se emplea en caso de la hipertensión arterial (Patchett, 1984). Tras la comercialización del fármaco mencionado, se mencionaron varios efectos adversos, los cuales hicieron pensar a los investigadores que tales efectos fueron provocados por el grupo mercapto de la molécula de enalapril maleato, por lo que se procedió a sustituirlo por un grupo alquilo, pero sin perder la especificidad por la ACE (Bordon et al., 2020). De este modo, surgió el Enalapril/Hidroclorotiazida (Vaseretic®) que obtuvo la aprobación de la FDA en el septiembre del 1988.

No fue hasta el 1998 cuando la FDA concedió el sello de aprobación al Eptifibatide (Integrin®). Este fármaco consiste en un heptapéptido cíclico compuesto por 73 aminoácidos que actúa como inhibidor específico del receptor de la glucoproteína de la membrana plaquetaria (GP IIb-IIIa), ya que contiene un farmacóforo activo derivado de la estructura de la barbourina, una toxina propia del veneno de la serpiente de cascabel del sureste *Sistrurus miliari barbouri* (Phillips & Scarborough, 1997). Se emplea con el objetivo de prevenir la agregación plaquetaria, ya que se ha demostrado que, a diferencia de otras desintegrinas, la barbourina es una desintegrina selectiva y altamente específica para el receptor GP IIb-IIIa. Esta afinidad se debe a la secuencia aminoacídica única de esta enzima Lys-Gly-Asp conocida como KGD. No obstante, el Eptifibatide contiene una secuencia KGD modificada que se basa en la sustitución conservadora de la arginina por la lisina, lo que supuso el incremento de su especificidad por GP IIb-IIIa (Bordon et al., 2020) y, además, se ha comprobado su alta efectividad a concentraciones nanomolares. Con este fármaco se consigue evitar la formación de trombos en las arterias coronarias y la consiguiente prevención de síndromes coronarios isquémicos agudos denominados AICS (Phillips & Scarborough, 1997). Adicionalmente, en el mismo año también fue aprobado el Tirofiban (Aggrastat®) por la FDA. Se trata de un fármaco sintético basado en una toxina de la víbora escamosa *Echis carinatus* que actúa, al igual que el fármaco anterior, como antagonista de la unión del fibrinógeno al receptor de la glucoproteína de la membrana plaquetaria (GP IIb-IIIa). En concreto, se basa en una desintegrina que contiene la secuencia Arg-

Gly-Asp (RGD) (Bordon et al., 2020). Consecuentemente, se ha aprobado su uso en los pacientes que manifiestan el síndrome coronario agudo.

A continuación, en el diciembre del 2000 la FDA concedió el sello de aprobación al fármaco conocido como Bivalirudin (Angiomax®). Este medicamento sintético deriva de una toxina obtenida a partir de la sanguijuela medicinal europea *Hirudo medicinalis*. Básicamente la bivalirudina es un péptido de 20 aminoácidos que actúa como inhibidor específico y reversible de la trombina y, como consecuencia, provoca un cambio conformacional en la estructura de la trombina que impide su funcionamiento. Por lo tanto, se trata de un compuesto con actividad anticoagulante que se utiliza en la intervención coronaria percutánea (Bordon et al., 2020). En el 2004, este fármaco también fue aprobado por la EMA para fines similares.

Pocos años más tarde, en el 2003 el Desirudin (Iprivask®) fue aprobado por la FDA para su uso en la profilaxis antitrombótica después de la cirugía ortopédica. Se trata de un anticoagulante de una sola cadena polipeptídica de 65 aminoácidos derivado de la saliva de la sanguijuela *Hirudo medicinalis* (Bordon et al., 2020). Este compuesto actúa inhibiendo la molécula de la trombina de forma irreversible y altamente específica (Theodore, 2004).

A continuación, en el año 2004 fue aprobado el Ziconotide (Prialt®) por la FDA y por la EMA. Este nombre hace referencia a un bloqueador selectivo y reversible de los canales de calcio sensibles al voltaje de las terminaciones nerviosas presinápticas. Se trata, por lo tanto, de un fármaco analgésico capaz de inhibir la excitabilidad y la transmisión neuronales. A nivel bioquímico, el Ziconotide es una  $\omega$ -conotoxina MVIIA aislada de la especie de caracol *Conus magnus* que inhibe la transmisión del impulso nervioso y la liberación de neurotransmisores hacia el tálamo (Bordon, y otros, 2020). En efecto, este medicamento se usa para tratar el dolor crónico severo (Gomez, 2008).

Seguidamente, en el 2005, el Exenatide (Byetta®) obtuvo la aprobación de la FDA para ser comercializado como fármaco para tratar los enfermos de diabetes mellitus tipo II y, cuatro años más tarde, también fue autorizado por la EMA para fines similares (Bordon, y otros, 2020). El Exenatide consiste en un compuesto sintético basado en el péptido exendina-4 obtenido a partir del lagarto *Heloderma sospechosum*, cuya secuencia es análoga al glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Además, es un compuesto resistente a la degradación por el enzima dipeptidil peptidasa 4 (Stephen & Davidson, 2016). Su mecanismo de acción se basa en el hecho de que su vida útil media es mayor que la del GLP-1 y ello hace que no se degrade y que sea resistente a las proteasas séricas. Esta resistencia provoca una secreción aguda de insulina dependiente de glucosa de las células beta-pancreáticas y disminuye los niveles de glucagón en las células alfa-pancreáticas (Norris et al., 2009). En consecuencia, resulta útil para mejorar el control glucémico. Posteriormente, fue aprobado otro Exenatide, el Bydureon®, por la EMA en el 2011 y, un año después, por la FDA. La principal ventaja del Exenatide es que muestra una mayor vida útil media (5-6 días) debido a su encapsulación en microesferas. Pocos años después, el Lixisenatide obtuvo la aprobación de la EMA (Lyxumia®) y la FDA (Adlyxin®) en el 2013 y el 2016, respectivamente para el tratamiento de la diabetes tipo II. Este péptido de 44 aminoácidos está basado en una toxina de *Heloderma suspectum*. Sus primeros 39 aminoácidos son idénticos a los aminoácidos de la exendina-4 y, por lo tanto, actúa como agonista del receptor de GLP-1 (Bordon et al., 2020).

Nombre	Captopril (Capoten <sup>®</sup> )	Enalapril Maleate (Vasotec <sup>®</sup> )	Enalapril/ Hidroclorotiazida (Vaseretic <sup>®</sup> )	Eptifibatide (Integrin <sup>®</sup> )	Tirofiban (Aggrastat <sup>®</sup> )	Bivalirudin (Angiomax <sup>™</sup> )	Bivalirudin Angiomax RTU	Desirudin (Iprivask <sup>®</sup> )	Ziconotide (Prialt <sup>®</sup> )	Exenatide (Byetta <sup>®</sup> )	Exenatide (Bydureon <sup>®</sup> )	Lixisenatide Adlyxin <sup>®</sup>
Fuente	<i>Bothrops jararaca</i>			<i>Sistrurus miliari barboursi</i>	<i>Echis carinatus</i>		<i>Hirudo medicinalis</i>		<i>Conus magnus</i>	<i>Heloderma sospheosum</i>		
Descripción molecular	Nonapéptido sintético rico en prolina	Molécula sintética basada en una L-prolina y una L-alanina	Molécula sintética basada en una L-prolina y una L-alanina y molécula de hidroclorotiazida	Heptapéptido cíclico sintético compuesto por 73 aminoácidos	Molécula sintética no peptídica con un anillo de tirosina	Péptido sintético de 20 aminoácidos		Polipeptido recombinante de 65 aminoácidos	Molécula sintética basada en una ω-conotoxina MVIIA	Péptido análogo al glucagon-like peptide-1		
Mecanismo de acción	Inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina			Inhibición específica del receptor de la glucoproteína de la membrana plaquetaria (GP IIb-IIIa)		Anticoagulante: inhibición específica y reversible de la trombina			Bloqueador selectivo y reversible de los canales de calcio neuronales	Agonista del receptor de glucagon-like peptide-1		
Uso clínico	Hipertensión arterial			Síndrome coronario agudo		Intervención coronaria percutánea		Profilaxis antitrombótica después de la cirugía ortopédica	Dolor crónico severo	Diabetes mellitus tipo II		
Año de aprobación por la FDA	1981	1985	1988	1998	1998	2000	2019	2003	2004	2005	2012	2016

**Tabla 14:** Fármacos derivados de toxinas animales aprobados para uso clínico

Finalmente, en el 2019, la FDA aprobó la comercialización de una nueva versión del Bivalirudin conocido como Angiomax RTU. Al igual que el Angiomax, este fármaco está basado en una toxina derivada de la sanguijuela medicinal europea *Hirudo medicinalis*. Consiste en un péptido sintético de 20 aminoácidos cuyo mecanismo de acción es la inhibición específica y reversible de la trombina. Esta aprobado para ser empleado como anticoagulante en la intervención coronaria percutánea, asimismo en la trombocitopenia y la trombosis inducidas por heparina.

En resumen, se puede señalar que gran parte de los fármacos basados en toxinas animales aprobados por la FDA fueron derivados, en un principio, de venenos de serpientes y, más tarde, comenzó el desarrollo de fármacos basados en venenos de otros animales, como sanguijuelas o lagartos. De forma excepcional, también se puede observar que uno de estos agentes terapéuticos se ha obtenido a partir del veneno de caracol (figura 17).

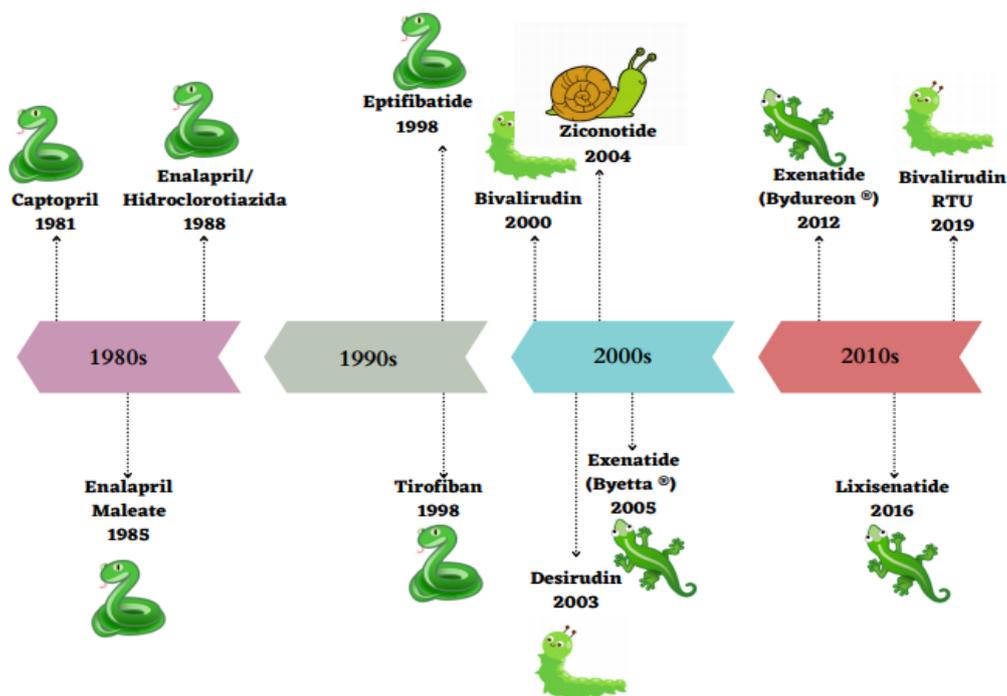


Figura 17: línea del tiempo de los fármacos aprobados por la FDA para uso humano

### 5.3 RETOS Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Es evidente que los venenos animales son fuentes naturales atractivas de nuevas moléculas que exhiben características peculiares que pueden ser aprovechadas en la investigación y el desarrollo de tratamientos farmacológicos novedosos para sustituir medicamentos clínicamente aprobados con el fin de proporcionar resultados de mayor eficacia y con un menor riesgo de padecimiento de efectos secundarios adversos, o para ofrecer soluciones a enfermedades que hasta el momento se encuadran dentro del grupo de patologías incurables. En adición, el crecimiento de la venómica es un hecho que se refleja en la gran cantidad de estudios y publicaciones acerca del descubrimiento de nuevas toxinas, su estructura, su función y sus aplicaciones clínicas que, sin lugar a duda, ocuparán un gran espacio dentro de la industria farmacéutica en un futuro cercano.

Sin embargo, los fármacos derivadas de venenos animales se enfrentan a una enorme cantidad de retos, lo que dificulta su salida al mercado. Entre estos desafíos, según Souza et al. (2018) y Chen et al. (2018) prevalecen los siguientes:

- La dificultad de obtener fracciones de veneno biológicamente activas y la complejidad de aislar y estudiar un solo componente de la composición total del veneno.
- La cantidad de veneno obtenido de los animales es insuficiente para realizar todos los experimentos y pruebas necesarias. No obstante, un enfoque alternativo es la síntesis mediante la expresión recombinante o la producción química.
- La producción de proteínas recombinantes no es una tarea fácil y depende de la selección adecuada de hospedadores y vectores adecuados. En todo caso, no hay garantía de obtener una proteína estructuralmente activa al final del proceso, ya que las toxinas animales son ricas en puentes de cisteína y disulfuro, y un sistema de expresión procariota puede no ser conveniente para llevar a cabo este tipo de modificaciones post-traduccionales.
- Las células de mamíferos o insectos pueden ser un sistema más adecuado para la producción de proteínas recombinantes. Sin embargo, no son ampliamente utilizados debido a su alto coste y tecnología complicada.
- El alto coste de las técnicas de ingeniería genética y síntesis química para reproducir la estructura cuaternaria de proteínas y péptidos con los puentes de cisteína y disulfuro. El correcto plegamiento de estas moléculas es esencial para su especificidad y funcionalidad.
- La corta vida media sérica de muchas proteínas y péptidos bioactivos limita su eficacia final.
- Los resultados de muchas investigaciones basadas en el uso de una toxina animal como agente terapéutico siguen siendo preliminares y no logran justificar los estudios en humanos.
- Los modelos animales empleados para estudiar muchas enfermedades poseen varias limitaciones, principalmente debido a nuestro conocimiento restringido sobre la etiología de la enfermedad.

A pesar de todos estos retos a los que se enfrenta el desarrollo de agentes terapéuticos a base de toxinas animales, el potencial clínico de estos últimos es indiscutible. Además, el progreso y avance de la biotecnología está proporcionando soluciones cada vez más competentes que ayudan a lidiar con el tipo de desafíos anteriormente mencionados. Los nuevos enfoques de fusión, los novedosos métodos de síntesis química, así como la aparición de sistemas innovadores de administración de fármacos son algunos de los campos de investigación actuales cuyo objetivo es proponer y buscar nuevas estrategias o técnicas biotecnológicas dirigidas a mejorar el perfil farmacológico de los fármacos basados en toxinas y acelerar la eficiencia del proceso de cribado de toxinas y optimización de agentes terapéuticos.

Es notoria la necesidad de un mayor número de estudios relacionados con las aplicaciones terapéuticas de las toxinas animales. A pesar de ello, es indiscutible la gran ventaja que ofrecen estas fuentes naturales de fármacos por su especificidad o selectividad al dirigirse a un único objetivo celular. Esta realidad es suficiente para generar un enorme impacto en el mundo farmacéutico y revolucionar todo un conjunto de terapias que hasta el momento carecen de dicha especificidad. Curiosamente, no deja de ser alucinante y tentador que el enemigo del ayer, quizás se convierta en el mejor amigo del mañana.

## 6- BIBLIOGRAFÍA

- Acosta, M. &. (2004). Envenenamiento por ciempiés (*Scolopendra* spp.) en una población rural de la zona semiárida del estado Falcón. *Revista de Investigación Clínica*, 56(6), 712-717.
- Aili, S. R., Escoubas, P., Padula, M. P., Orivel, J., Dejean, A., & Nicholson, G. M. (2014). Diversity of peptide toxins from stinging ant venoms. *Toxicon*, 92, 166-178.
- Akassoglou, K., Kombrinck, K. W., Degen, J. L., & Strickland, S. (2000). Tissue plasminogen activator-mediated fibrinolysis protects against axonal degeneration and demyelination after sciatic nerve injury. *J. Cell Biol.*, 1157–1166.
- Akassoglu, K., Bauer, G., & Kassiaty, M. (1998). Oligodendrocyte apoptosis and primary demyelination induced by local TNF/P55TNF receptor signaling in the central nervous system of transgenic mice: models for multiple sclerosis with primary oligodendrogliaopathy. *Am. J. Pathol.*, 801–813.
- Akondi, K., Muttenthaler, M. D., & Lewis, R. A. (2014). Discovery, synthesis, and structure-activity relationships of conotoxins. *Chem Rev*, 5815–5847.
- Alves, R. A. (2011). The faunal drugstore: Animal-based remedies used in traditional medicines in Latin America. *J Ethnobiology Ethnomedicine*. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/1746-4269-7-9>
- Alves, R. R., & Alves, H. N. (2011). The faunal drugstore: Animal-based remedies used in traditional medicines in Latin America. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 7(1), 1-43.
- Anna, B. R., Guevarra, J., Leonardo, A., Santiago-Bautista, M., & Santiago, L. (2020). Phlogiellus bundokalbo spider venom: cytotoxic fractions against human lung adenocarcinoma (A549) cells. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 26.
- Azara, C. B. (n.d.). Animales venenosos 3. Vertebrados terrestres venenosos peligrosos para el ser humano en España. *Boletín de la Sociedad Entomológica Aragonesa*.
- Barly, L., Fuentes, J., Mestres, P., García, Y., Pérez, T., & García, D. (2014). Origen e historia de la Toxicología. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 43(4), 499-514.
- Bartram, S., & Boland, W. (2001). Chemistry and ecology of toxic birds. *ChemBioChem*, 2(11), 809-811.
- Beeton, C., Barbaria, J., Giraud, P. D., Benoliel, A. M., Gola, M., & al., e. (2001). Selective blocking of voltage-gated K<sup>+</sup> channels improves experimental autoimmune encephalomyelitis and inhibits T cell activation. *J. Immunol.*, 936–944.
- Beeton, C., Wulff, H., Standifer, N. E., Azam, P., Mullen, K. M., Pennington, M. W., & al., e. (2006). Kv1. 3 channels are a therapeutic target for T cell-mediated autoimmune diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 17414-17419.
- Beleboni, R. O., Guizzo, R., Fontana, A. C., Carolino, R. O., Gobbo-Neto, L., & al., e. (2006). Neurochemical characterization of a neuroprotective compound from *Parawixia*

- bistriata spider venom that inhibits synaptosomal uptake of GABA and glycine. *Mol. Pharmacol.* , 1998–2006.
- Beltrán, N. (1985). *Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas*. Barcelona: Salvat Editores.
- Binda, N. S., Carayon, C. P., Agostini, R. M., Pinheiro, A. C., Cordeiro, M. N., Silva, M. A., & al., e. (2016). PhTx3-4, a spider toxin calcium channel blocker, reduces NMDA-induced injury of the retina. *Toxins* .
- Bordon, K., Cologna, C., Fornari-Baldo, E., Pinheiro-Júnior, E., Cerni, F., Amorim, F., . . . Arantes, E. (2020). From Animal Poisons and Venoms to Medicines: Achievements, Challenges and Perspectives in Drug Discovery. *Frontiers in pharmacology*, 11(1132).
- Brinkhous, K., Read, M., Reddick, R., & Griggs, T. (1981). Pathophysiology of platelet-aggregating von Willebrand factor: applications of the venom coagglutinin vWF assay. *Ann N Y Acad Sci*, 191–204.
- Cabezas-Cruz, A., & Valdés, J. (2014). Are ticks venomous animals? *Frontiers in zoology*, 11(1), 1-18.
- Cai, M., Choi, S. M., Song, B. K., Son, I. K., & Yang, E. J. (2013). Scolopendra subspinipes mutilans attenuates neuroinflammation in symptomatic hSOD1(G93A) mice. *Neuroinflammation*.
- Calvo, E., Tokumasu, F., Marinotti, O., Villeval, J., Ribeiro, J., & Francischetti, I. (2007). Aegyptin, a novel mosquito salivary gland protein, specifically binds to collagen and prevents its interaction with platelet glycoprotein VI, integrin alpha2beta1, and von Willebrand factor. *J Biol Chem*, 26928–26938.
- Carmona, M. I., & Zárata, D. (2008). Determinación de la concentración letal media (CL50-48) del plomo y plata en los vertimientos de una industria galvánica, mediante ensayos toxicológicos sobre *Daphnia magna*.
- Casewell, N. R., Wüster, W., Vonk, F. J., Harrison, R. A., & Fry, B. G. (2013). Complex cocktails: the evolutionary novelty of venoms. *Trends in ecology & evolution*, 219-229.
- Chapman, P., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J., Ascierto, P., Larkin, J., & McArthur, G. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New England Journal of Medicine*, 2507-2516.
- Chen, N., Xu, S., Zhang, Y., & Wang, F. (2018). Animal protein toxins: origins and therapeutic applications. *Biophys Rep*, 4(5), 233-242. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s41048-018-0067-x>
- Chen, Z. Y., Hu, Y. T., Yang, W. S., He, Y. W., Feng, J., Wang, B., & al, e. (2012). Hg1, novel peptide inhibitor specific for Kv1.3 channels from first scorpion Kunitz-type potassium channel toxin family. *Journal of biological chemistry*, 13813-13821.
- Chung, E. S., Kim, H., Lee, G. P., Kim, H., & Bae, H. (2012). Neuro-protective effects of bee venom by suppression of neuroinflammatory responses in a mouse model of Parkinson's disease: role of regulatory T cells. *Brain Behav. Immun.* , 1322–1330.
- Chung, E. S., Lee, G., Lee, C., Ye, M., Chung, H. S., & Kim, H. e. (2015). Bee venom phospholipase A2, a novel Foxp3+ regulatory T cell inducer, protects dopaminergic

- neurons by modulating neuroinflammatory responses in a mouse model of Parkinson's disease. *J. Immunol.*, 4853–4860.
- Church, J. E., & Hodgson, W. C. (2002). The pharmacological activity of fish venoms. *Toxicon*, 40(8), 1083-1093.
- Connolly, T., Jacobs, J., & Condra, C. (1992). An inhibitor of collagenstimulated platelet activation from the salivary glands of the *Haementeria officinalis* leech. I. Identification, isolation, and characterization. *J. Biol. Chem.*, 6893–6898.
- Coppard, S. E. (2012). The evolution of pedicellariae in echinoids: an arms race against pests and parasites. *Acta Zoologica*, 23(2), 125-148.
- Cornet, V. H.-G. (2014). Dual role of the cuttlefish salivary proteome in defense and predation. *Journal of proteomics*, 108, 209-222.
- Crawley, J., & Lane, D. (2008). The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 233–242.
- Cushman, D., & Ondetti, M. (1991). History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension*, 17(4), 589-592.
- Cushman, D., & Ondetti, M. (1999). Design of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Nat Med*, 5, 1110–1112. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/13423>
- Diss, J., Stewart, D., Pani, F., Foster, C., Walker, M., Patel, A., & Djamgoz, M. (2005). potential novel marker for human prostate cancer: Voltage-gated sodium channel expression in vivo. *Prostate Cancer Prostatic*, 266–273.
- Dumbacher, J. P., Beehler, B. M., Spande, T. F., Garraffo, H. M., & Daly, J. W. (1992). Homobatrachotoxin in the genus *Pitohui*: chemical defense in birds? *Science*, 799-801.
- Dumbacher, J. P., Spande, T. F., & Daly, J. W. (2000). Batrachotoxin alkaloids from passerine birds: a second toxic bird genus (*Ifrita kowaldi*) from New Guinea. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(24), 12970-12975.
- Duran, L. H., Rymer, T. L., & Wilson, D. T. (2020). Variation in venom composition in the Australian funnel-web spiders *Hadronyche valida*. *Toxicon*.
- Dutertre, S. J. (2014). Evolution of separate predation-and defence-evoked venoms in carnivorous cone snails. *Nature communications*, 5(1), 1-9.
- Easty, D., & Bennett, D. (2000). Protein tyrosine kinases in malignant melanoma. *Melanoma Res. Melanoma Res*, 401–41.
- Efraim, L. (2003). Traditional healing with animals (zootherapy): medieval to present-day Levantine practice. *Journal of Ethnopharmacology*, 107-118.
- European Medicines Agency. (2021). *Search for medicines: Search our database of medicines - including human medicines, veterinary medicines and herbal medicines*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en>
- Fachim, H. A., Mortari, M. R., Gobbo-Netto, L., & Dos Santos, W. F. (2015). Neuroprotective activity of parawixin 10, a compound isolated from *Parawixia bistriata* spider venom

- (Araneidae: Araneae) in rats undergoing intrahippocampal NMDA microinjection. .  
*Pharmacogn. Mag.*, 579–585.
- Finney, S., Seale, L., Sawyer, R., & Wallis, R. (1997). Tridegin, a new peptidic inhibitor of factor XIIIa, from the blood-sucking leech *Haemaphysalis haementeria*. *Biochem J*, 797–805.
- Formanowicz, D. R. (1982). Foraging tactics of larvae of *Dytiscus verticalis* (Coleoptera: Dytiscidae): the assessment of prey density. *The Journal of Animal Ecology*, 757-767.
- Franceschi, A., Rucavado, A., Mora, N., & Gutiérrez, J. M. (2000). Purification and characterization of BaH4, a hemorrhagic metalloproteinase from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Toxicon*, 63-77.
- Francischetti, I., Valenzuela, J., Andersen, J., Mather, T., & Ribeiro, J. (2002). Ixolaris, a novel recombinant tissue factor pathway inhibitor (TFPI) from the salivary gland of the tick, *Ixodes scapularis*: identification of factor X and factor Xa as scaffolds for the inhibition of factor VIIa/tissue factor complex. *Blood*.
- Frangieh, J., Rima, M., Fajloun, Z., Henrion, D., Sabatier, J.-M., Legros, C., & Mattei, C. (2021). Snake Venom Components: Tools and Cures to Target. *Molecules*.
- Fraser, S., Koyuturk, M., & Djamgoz, M. (2002). Ion channel activity and cancer cell proliferation: A short review with particular reference to prostate cancer. *Ion channels and physiopathologies of nerve conduction and cell proliferation*, 153–172.
- Fraser, S., Diss, J., Mycielska, M., Chioni, A., Pani, F., Siwy, Z., . . . Djamgoz, M. (2005). Voltage-gated sodium channel expression and potentiation of human breast cancer metastasis. *Clin Cancer Res*, 5381–5389.
- Fry, B. G. (2009). Tentacles of venom: toxic protein convergence in the Kingdom Animalia. *Journal of molecular evolution*, 68(4), 311-321.
- Fu, S., Hirte, H., Welch, S., Ilenchuk, T., Lutes, T., Rice, C., . . . Stewart, J. (2017). First-in-human phase I study of SOR-C13, a TRPV6 calcium channel inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Investigational new drugs*, 324-333.
- Giorgi, R., Bernardi, M. M., & Cury, Y. (2009). Analgesic effect evoked by low molecular weight substances extracted from *Crotalus durissus terrificus* venom. *Toxicon*, 1257-1265.
- Gomez, M. V. (2008). Analgesic Effect in Rodents of Native and Recombinant Ph $\alpha$ 1 $\beta$  Toxin, a High-Voltage-Activated Calcium Channel Blocker Isolated from Armed Spider Venom. *Pain*, 140(1), 115-126.
- González Martín, C. (2017). Del veneno al nanotóxico: ¿dosis sola facit venenum?
- Gopalakrishnakone, P., & Malhotra, A. (2017). *Evolution of Venomous Animals and Their Toxins*. Springer.
- Guitart, R., & Giménez, N. (2012). What is a “poison”? Proposal of definition. *Medicina clinica*, 138(3), 127-132.
- Gutiérrez, J. M. (2002). Comprendiendo los venenos de serpientes: 50 años de investigaciones en América Latina. *Revista de biología tropical*, 377-394.

- Gutiérrez, J. M., & Rucavado, A. (2000). Snake venom metalloproteinases: their role in the pathogenesis of local tissue damage. *Biochimie*, 841-850.
- Hagey, L. R., Fry, B. G., & Fitch-Snyder, H. (2007). Talking defensively, a dual use for the brachial gland exudate of slow and pygmy lorises. In *Primate anti-predator strategies*. Springer, 253-272.
- Harsfalvi, J., Stassen, J., Hoylaerts, M., Van Houtte, E., Sawyer, R., Vermylen, J., & Deckmyn, H. (1995). Calin from *Hirudomedicinalis*, an inhibitor of von Willebrand factor binding to collagen under static and flow conditions. *Blood*, 705–711.
- Hartmann, A., Mullner, J., Meier, N., Hesekamp, H., Meerbeeck, P., Habert, M., & et al. (2016). Bee venom for the treatment of Parkinson disease—a randomized controlled clinical trial. *PloS one*.
- Hee, J., & Beom, S. (2014). Is acupuncture efficacious therapy in Parkinson's disease? *Journal of the Neurological Sciences*, 1-7.
- Hou, P., Zhang R., L. Y., Feng, J., Wang, w., Wu, T., & Ding, J. (2014). Physiological Role of Kv1.3 Channel in T Lymphocyte Cell Investigated Quantitatively by Kinetic Modeling. *Plos One*.
- Huynh, T., Cuny, H., Slesinger, P., & Adams, D. (2015). Novel mechanism of voltage-gated N-type (Cav2.2) calcium channel inhibition revealed through  $\alpha$ -conotoxin Vc1.1 activation of the GABAB receptor. *Molecular Pharmacology*, 240-250.
- Ikonomopoulou, M., Fernandez-Rojo, M., Pineda, S., Cabezas-Sainz, P., Winnen, B., Morales, R., & ...King, G. (2018). Gomesin inhibits melanoma growth by manipulating key signaling cascades that control cell death and proliferation. *Scientific reports*, 1-14.
- Inceoglu, B., Lango, J., Jing, J., Chen, L., Doymaz, F., Pessah, I., & Hammock, B. (2003). One scorpion, two venoms: pre venom of *Parabuthus transvaalicus* acts as an alternative type of venom with distinct mechanism of action. 100(3), 922-927.
- Iwai, S., Okazaki, M., & Kiuchi, Y. O. (1999). Changes in mRNA levels of fibrinogen subunit polypeptides in rats defibrinogenated with batroxobin. *Thromb. Res.*, 421–426.
- Jared, C., Mailho-Fontana, P. L., Antoniazzi, M. M., Mendes, V. A., Barbaro, K. C., Rodrigues, M. T., & Jr., B. (2015). Venomous frogs use heads as weapons. *Current Biology*, 25(16), 2166-2170.
- Jensen, J., Armstrong, B., Anangi, R., Rosengren, K., Lau, C., Mobli, M., . . . L.D., R. (2014). Understanding the Molecular Basis of Toxin Promiscuity: The Analgesic Sea Anemone Peptide APETx2 Interacts with Acid-Sensing Ion Channel 3 and hERG Channels via Overlapping Pharmacophores. *Journal of Medicinal Chemistry*, 9195-9203.
- Kalita, B., Patra, A., Jahan, S., & Mukherjee, A. K. (2018). First report of the characterization of a snake venom apyrase (Ruviapyrase) from Indian Russell's viper (*Daboia russelii*) venom. *International journal of biological macromolecules*, 639-648.
- Karimi, A., Ahmadi, F., Parivar, K., Nabiuni, M., Haghighi, S., Imani, S., & Afrouzi, H. (2012). Effect of Honey Bee Venom on Lewis Rats with Experimental Allergic Encephalomyelitis, a Model for Multiple Sclerosis. *Iran J Pharm Res.*, 671–678.

- Kem, W. R. (1988). *Handbook of Natural Toxins: Marine Toxins and Venoms*.
- Khalil, W., Assaf, N., Elshebiny, S., & Salem, N. (2015). Neuroprotective effects of bee venom acupuncture therapy against rotenone-induced oxidative stress and apoptosis. *Neurochemistry international*, 79-86.
- Kita, M., Nakamura, Y., Okumura, Y., Ohdachi, S. D., Oba, Y., Yoshikuni, M., . . . Uemura. (2004). Blarina toxin, a mammalian lethal venom from the short-tailed shrew *Blarina brevicauda*: isolation and characterization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(20), 7542-7547.
- Koh, C., Modahl, C., Kulkarni, N., & Kini, R. (2018). Toxins Are an Excellent Source of Therapeutic Agents against Cardiovascular Diseases. *Semin Thromb Hemost.*, 691-706.
- Koh, D. C., Armugam, A., & Jeyaseelan, K. (2006). Snake venom components and their applications in biomedicine. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, , 3030-3041.
- Kuwabara, S. (1994). Purification and properties of peditoxin and the structure of its prosthetic group, pedoxin, from the sea urchin *Toxopneustes pileolus* (Lamarck). *Journal of Biological Chemistry*, 269(43), 26734-26738.
- Laustsen, A. H. (2016). Recombinant antivenoms. *University of Copenhagen*.
- Lee, G., Kang, G., & Bae, H. (2019). Bee venom phospholipase A2 suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis is dependent on its enzymatic activity. *Mol. Cell. Toxicol.* , 307–313 .
- Leeming, J. (2019). *Scorpions of southern Africa*. Penguin Random House South Africa.
- Leytin, V., Mutlu, A., Mykhaylov, S., Allen, D., Gyulxhandanyan, A., & Freedman, J. (2009). The GPIIb/IIIa antagonist drugs eptifibatid and tirofiban do not induce activation of apoptosis executioner caspase-3 in resting platelets but inhibit caspase-3 activation in platelets stimulated with thrombin or calcium ionophore A23187. *Haematologica*, 94(12), 1783–1784.
- Ligabue-Braun, R., & Verli, H. C. (2012). Venomous mammals: a review. *Toxicon*, 59(7-8), 680-695.
- Liu , Y., Ma, R., Wang, S., Duan, Z., Zhang , J., & Wu , L. (2003). Expression of an antitumor-analgesic peptide from the venom of Chinese scorpion *Buthus martensii karsch* in *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif.*, 27(2), 253–258.  
doi:[https://doi.org/10.1016/s1046-5928\(02\)00609-5](https://doi.org/10.1016/s1046-5928(02)00609-5)
- Liu, Y., Tang, J., Zhang, Y., Xun, X., Tang, D., Peng, D., & al., e. (2014). Synthesis and analgesic effects of  $\mu$ -TRTX-Hhn1b on models of inflammatory and neuropathic pain. *Toxins*, 2363–2378.
- Lu, Q., Clemetson, J., & Clemetson, K. (2005). Snake venoms and hemostasis. *J Thromb Haemost*, 1791–1799.
- Macêdo, J., Fox, J., & Castro, M. (2015). Disintegrins from Snake Venoms and their Applications in Cancer Research and Therapy. *Current protein & peptide science*, 16(6), 532–548.  
doi: 10.2174/1389203716666150515125002

- Martínez, R. L. (2020). Determinación del índice terapéutico de la cinaricina, la difenhidramina y el ketotifeno. *Revista Cubana de Medicina*, 21(3).
- Martins, N. M., Santos, N. A., Sartim, M. A., Cintra, A. C., Sampaio, S. V., & Santos, A. C. (2015). A tripeptide isolated from *Bothrops atrox* venom has neuroprotective and neurotrophic effects on a cellular model of Parkinson's disease. *Chem. Biol. Interact.*, 10–16.
- McClean, S., Irwin, N., Gault, V., & Coulter-Parkhill, A. (2021). Therapeutic Potential of Peptides Derived from Animal Venoms: Current Views and Emerging Drugs for Diabetes. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*.
- Meza-Junco, J., Montaña-Loza, A., & Aguayo-González, Á. (2006). Bases moleculares del cáncer. *Revista de Investigación Clínica*, 58(1), 56-70.
- Montero, A., Hervás, A., Morera, R., Sancho, S., Córdoba, S., Corona, J., . . . Ramos, A. (2005). Control de síntomas crónicos: Efectos secundarios del tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. *Oncología*, 28(3), 41-50.
- Motoyashiki, T., Tu, A., Azimov, D., & Ibragim, K. (2003). Isolation of anticoagulant from the venom of tick, *Boophilus calcaratus*, from Uzbekistan. *Thrombosis research*, 110(4), 235-241.
- Munawar, A., Ali, S. A., Akrem, A., & Betzel, C. (2018). Snake Venom Peptides: Tools of Biodiscovery. *Toxins*, 474.
- Nakagawa, H. T. (1991). Purification and characterization of Contractin A from the pedicellular venom of sea urchin, *Toxopneustes pileolus*. *Archives of biochemistry and biophysics*, 284(2), 279-284.
- Nelsen, D. R. (2014). Poisons, toxins, and venoms: redefining and classifying toxic biological secretions and the organisms that employ them. *Biological Reviews*, 89 (2), 450-465.
- Norris, S., Lee, N., Thakurta, S., & Chan, B. (2009). Eficacia y seguridad de exenatida: una revisión sistemática. *Medicina diabética*, 26, 837-846. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02790.x>
- Norton, R. S., Pennington, M. W., & Wulff, H. (2004). Potassium channel blockade by the sea anemone toxin ShK for the treatment of multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Curr. Med. Chem*, 3041–3052.
- Oršolić, N. (2012). Bee venom in cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev*, 173–194.
- Osorio, J. F., Sánchez, A., Fierro, L., Garzón, S., & Castaño, R. S. (2007). Venenos de serpientes y moléculas antiveneno. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales: publicación del Ministerio de Educación Nacional*, 31(118).
- Ouriel, K., Cynamon, J., Weaver, F., Dardik, H., Akers, D., Blebea, J., . . . Deitcher, S. (2005). A phase I trial of alfimeprase for peripheral arterial thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol*, 1075-1783.
- Parojcic, D., Stupar, D., & Mirica, M. (2003). Theriac: Medicine and antidote. *Vesalius: acta internationales historiae medicinae*, 28-32.
- Patchett, A. (1984). The chemistry of enalapril. *Br J Clin Pharmacol*, 18(S2), 201S-207S.

- Pedron, C., Antunes, F., Rebelo, I., Campos, M., Pandolfo, A., & al, e. (2021). Phoneutria nigriventer Tx3-3 peptide toxin reduces fibromyalgia symptoms in mice. *Neuropeptides*, 85.
- Pennington, M., Czerwinski, A., & Norton, R. (2018). Peptide therapeutics from venom: Current status and potential. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2738-2758.
- Peña, L., Pineda, M. E., Hernández, M., & Rodríguez-Acosta, A. (2006). Toxinas Naturales: abejas y sus venenos. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 25(1), 6-10.
- Phillips, D., & Scarborough, R. (1997). Clinical Pharmacology of Eptifibatide. *The American Journal of Cardiology*, 80(4), 11B-20B. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00572-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00572-9)
- Pörksen, G. (2003). Septem defensiones: die Selbstverteidigung eines Aussenseiters. Schwabe.
- Randolph, A. C., Chu, H., Retzios, A., Markland, F., & Masiarz, F. (1992). Amino acid sequence of fibrolase, a direct-actingfibrinolytic enzyme from Agkistrodon contortrix contortrix venom. *Protein Sci*, 590–600.
- Reumont, B., Campbell, L., & Jenner, R. (2014). Quo vadis venomics? A roadmap to neglected venomous invertebrates. *Toxins*, 6(12), 3488-3551.
- Rigo, F., Rossato, M., Trevisan, G., Prá, S., Ineu, R., Duarte, M., . . . Gomez, M. (2017). PhKv a toxin isolated from the spider venom induces antinociception by inhibition of cholinesterase activating cholinergic system. *Scandinavian Journal of Pain*, 203-210.
- Roodt, A. R., Estévez-Ramírez, J., Paniagua-Solís, J. F., Litwin, S., Carvajal-Saucedo, A., Dolab, J. A., & al., e. (2005). Toxicidad de venenos de serpientes de importancia médica en México. *Gaceta médica de México*, 13-22.
- Salinas, M., Kessler, P., Douguet, D., Sarraf, D., Tonalí, N., Thai, R., . . . Lingueglia, E. (2021). Mambalgin-1 pain-relieving peptide locks the hinge between  $\alpha 4$  and  $\alpha 5$  helices to inhibit rat acid-sensing ion channel 1a. *Neuropharmacology*, 185.
- Sannaningaiah, D. S. (2014). Pharmacology of spider venom toxins. *Toxin Reviews*, 33(4), 206-220.
- Santibáñez-López, C., Ontano, A., Harvey, M., & Sharma, P. (2018). El análisis transcriptómico del veneno de pseudoescorpión revela un cóctel único dominado por enzimas. *Toxinas*, 10(5), 207.
- Schondube, J. E., Herrera-M, L. G., & del Rio, C. M. (2001). Diet and the evolution of digestion and renal function in phyllostomid bats. *Zoology*, 104(1), 59-73.
- Shen, B., Cao, Z., Li, W., Sabatier, J.-M., & Wu, Y. (2017). Treating autoimmune disorders with venom-derived peptides. *Expert Opinion on Biological*. doi:10.1080/14712598.2017.1346606
- Silva, F. R., Batista, E., Gomez, M. V., Kushmerick, C., Silva, J. D., Cordeiro, M. N., . . . Ribeiro, F. (2016). The Phoneutria nigriventer spider toxin, PnTx4-5-5, promotes neuronal survival by blocking NMDA receptors. *Toxicon*, 16-21.

- Silva, J., Monge-Fuentes, V., Gomes, F., Lopes, K., Anjos, L., Campos, G., . . . Mortari, M. (2015). Alternativas farmacológicas para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos: venenos de avispas y abejas y sus componentes como nuevas herramientas neuroactivas. *Toxins*, 3179-3209.
- Silva, R., Greggio, S., Venturin, G., J.C., D. C., M.V., G., & M.M., C. (2018). Beneficial Effects of the Calcium Channel Blocker CTK 01512-2 in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *Mol. Neurobiol.*, 9307–9327.
- Smith, A., Rajapakse, N., Kleifeld, O., Lomonte, B., Sikanyika, N., & Spicer, A. (2016). N-terminal domain of Bothrops asper Myotoxin II Enhances the Activity of Endothelin Converting Enzyme-1 and Nephilysin. *Sci Rep*, 6(22413).
- Solís, A. J. (2020). Venenos animales, fuente para el desarrollo de agentes terapéuticos. *Inventio. La génesis de la cultura universitaria en Morelos*.
- Souza, J., Goncalves, B., Gomez, M., Vieira, L., & Ribeiro, F. (2018). Animal Toxins as Therapeutic Tools to Treat Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 145.
- Stephen, B., & Davidson, J. A. (2016). Exenatide Once Weekly: A Review of Pharmacology and Treatment Considerations in Type 2 Diabetes. *Clinical Therapeutics*, 38(3), 582-594. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.01.014>.
- Stewart, J. (2020). TRPV6 as A Target for Cancer Therapy. *Journal of Cancer*, 374–387.
- Stumpf, W. E. (2006). The dose makes the medicine. *Drug discovery today*, 11(11-12), 550-555.
- Teixeira, N., M.B., S., Giardini, A., L.P., A., L.A., F., A.S., B., . . . Pico, G. (2020). Crotoxin down-modulates pro-inflammatory cells and alleviates pain on the MOG35-55-induced experimental autoimmune encephalomyelitis, an animal model of multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 253-268.
- Theodore, E. (2004). Bivalent direct thrombin inhibitors: hirudin and bivalirudin. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 17(1), 105-125.
- Tonello, R., Fusi, C., Materazzi, S., Marone, M., De Logu, F., & al, e. (2017). The peptide Phα1β, from spider venom, acts as a TRPA1 channel antagonist with antinociceptive effects in mice. *British Journal of Pharmacology*, 57-69.
- Tourki, B., Matéo, P., Morand, J., Elayeb, M., Godin-Ribuot, D., & al., e. (2016). Lebetin 2, a Snake Venom-Derived Natriuretic Peptide, Attenuates Acute Myocardial Ischemic Injury through the Modulation of Mitochondrial Permeability Transition Pore at the Time of Reperfusion. *PLOS ONE*, 11(9).
- US Food and Drug Administration. (2021). *Drugs FDA: FDA approved drug products*. Retrieved from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
- Utkin, N. (2017). Modern trends in animal venom research - omics and nanomaterials. *World journal of biological chemistry*, 8(1), 4–12. Retrieved from <https://doi.org/10.4331/wjbc.v8.i1.4>
- Utkin, Y. (2015). Animal venom studies: Current benefits and future developments. 6, 28-33. Retrieved from <https://doi.org/10.4331/wjbc.v6.i2.28>

- Vallverdú, J. (2005). La evolución de la Toxicología: de los venenos a la evaluación de riesgos. *Revista de toxicología*, 153-161.
- Von Reumont, B. ., Undheim, E. A., & Jaus, R. T. (2017). Venomics of remipede crustaceans reveals novel peptide diversity and illuminates the venom's biological role. *Toxins*, 9(8), 234.
- Von Reumont, B., Blanke, A., Richter, S., Alvarez, F., Bleidorn, C., & Jenner, R. (2014). The first venomous crustacean revealed by transcriptomics and functional morphology: remipede venom glands express a unique toxin cocktail dominated by enzymes and a neurotoxin. *Molecular biology and evolution*, 31(1), 48-58.
- Wahren-Herlenius, M., & Dörner, T. (2013). Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*, 819–831.
- Wang, R., Wang, Y., Zhang, Y., Gabrelow, C., Zhang, Y., Chi, V., & al., e. (2016). Rational design of a Kv1.3 channel-blocking antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 11501-11506.
- Wang, X., Zhu, D., Huang, Y., Wang, Y., Zhang, T., Wang, C., . . . Zhao, J. (2020). Scorpion Venom Heat-Resistant Peptide is Neuroprotective against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Association with the NMDA-MAPK Pathway. *Neuroscience Bulletin* , 243–253.
- Waqar, M., & Batool, S. (2015). In silico analysis of binding of neurotoxic venom ligands with acetylcholinesterase for therapeutic use in treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Theoretical Biology*, 107-117.
- Wesselius, T., Heersema, D. J., Mostert, J. P., Heerings, M., Admiraal-Behloul, F., Talebian, A., . . . Keyser, J. D. (2005). A randomized crossover study of bee sting therapy for multiple sclerosis. *Neurology*, 1764-1768.
- Whittington, C. M., & Belov, K. (2009). Platypus venom genes expressed in non-venom tissues. *Australian Journal of Zoology*, 57(4), 199-202.
- Whittington, C., & Belov, K. (2007). Platypus venom: a review. *Australian Mammalogy*, 29(1), 57-67.
- Williams, B. L. (2011). Ontogeny of tetrodotoxin levels in blue-ringed octopuses: Maternal investment and apparent independent production in offspring of *Hapalochlaena lunulata*. *Journal of chemical ecology*, 37(1), 10-17.
- Xu, D., Wang, J., Chen, W., Yang, X., Zhou, J., Ma, H., . . . Duan, J. (2021). Evaluation of analgesic and anti-inflammatory actions of indolealkylamines from toad venom in mice using lipidomics and molecular docking. *Journal of Ethnopharmacology*, 269.
- Xu, H., An, D., Yin, S., M., C. W., Zhao, D., Meng, X., & al., e. (2015). The alterations of apoptosis factor Bcl-2/Bax in the early Parkinson's disease rats and the protective effect of scorpion venom derived activity peptide. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* , 225–229.
- Yang, E. J., Kim, S. H., Yang, S. C., Lee, S. M., Choi, & M., S. (2011). Melittin restores proteasome function in an animal model of ALS. *J. Neuroinflammation*.

- Yang, S. L. (2012). Chemical punch packed in venoms makes centipedes excellent predators. *Molecular & Cellular Proteomics*, 11(9), 640-650.
- Yang, W., Feng, J., Wang, B., Cao, Z., Li, W., Wu, Y., & Chen, Z. (2013). BF9, the First Functionally Characterized Snake Toxin Peptide with Kunitz-Type Protease and Potassium Channel Inhibiting Properties. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 76-83.
- Yu, Y., Hayashi, S., Cai, X., Fang, C., Shi, W., Tsutsui, H., & et al. (2014). Pu-erh tea extract induces the degradation of FET family proteins involved in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. . *Biomed. Res. Int.*
- Zambelli, V., Picolo, G., Fernandes, C., Fontes, M., & Cury, Y. (2017). Secreted phospholipases A2 from animal venoms in pain and analgesia. *Toxins*.
- Zarei, S., Carr, K., Reiley, L., Díaz, K., Guerra, O., Altamirano, P., & al., e. (2015). A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.*
- Zhao, Y., Cai, X., Ye, T., Huo, J., Liu, C., Zhang, S., & Cao, P. (2011). Analgesic-antitumor peptide inhibits proliferation and migration of SHG-44 human malignant glioma cells. *J. Cell. Biochem.*, 2424-2434.
- Zingali, R., Jandrot-Perrus, M., & Guillin, M. (1993). Bothrojaracin, a new thrombin inhibitor isolated from Bothrops jararaca venom: characterization and mechanism of. *Biochemistry*, 32(40), 10794-10802.