



Artículo de divulgación científica <https://doi.org/10.61767/mjte.003.2.0412> Ordaz-Hernández et al., 2024

Recibido: 31-07-2024

Revisado: 11-08-2024

Aceptado: 12-08-2024

Publicado: 10-09-2024

Venenos de animales como fuente de medicamentos: Más allá del peligro

Animal venoms as a source of medicines: Going beyond the danger

A. Ordaz-Hernández^{1*}, M. Corona-Ramírez¹, M. Herrera-Martínez¹ y M. González-Vázquez¹

¹ Instituto de Farmacobiología, Universidad de la Cañada, Carretera Teotitlán - San Antonio Nanahuatipán Km 1.7 s/n., Paraje Titlacuatitla, Teotitlán de Flores Magón, C.P. 68540, Oaxaca, Oaxaca, México.

*Correspondencia: armandohdz@unca.edu.mx

Resumen

En la naturaleza encontramos animales que han desarrollado la capacidad de producir sustancias tóxicas para inmovilizar a sus presas o para defenderse de los depredadores. Estas sustancias, conocidas como “venenos”, también representan un riesgo para los mamíferos, incluyendo al humano, ya que contienen toxinas y enzimas que afectan el funcionamiento normal del sistema respiratorio, inmune, cardiovascular y nervioso. No obstante, gracias a los avances científicos el concepto de los venenos ha cambiado de ser sustancias peligrosas a ser tesoros naturales para la medicina. Hasta ahora se ha descubierto que las toxinas y otros componentes poseen propiedades antimicrobianas, antitumorales, hipoglucemiantes, hipotensoras, analgésicas, anticoagulantes, y otras más, que han permitido el desarrollo de medicamentos e impulsado la aplicación innovadora de los componentes del veneno en el diagnóstico clínico y la cosmética. Se espera que en el futuro se desarrollen más medicamentos, y surjan nuevas aplicaciones para los componentes del veneno de animales. Al respecto, la diversidad de animales venenosos que existe en nuestro país podría ser clave para descubrir nuevos compuestos bioactivos.

Palabras clave: Veneno de animales, toxinas, péptidos, enzimas, medicamentos.

Abstract

In nature, we find animals that have developed the ability to produce toxic substances to immobilize their prey or defend themselves from predators. These substances, known as "venoms," also pose a risk to mammals, including humans, as they contain toxins and enzymes that affect the normal functioning of the respiratory, immune, cardiovascular, and nervous



Artículo de divulgación científica

Ordaz-Hernández et al., 2024

systems. However, it's important to note that scientific advances have played a crucial role in shifting the concept of venoms from hazardous substances to natural treasures for medicine. To date, it has been discovered that toxins and other components possess antimicrobial, antitumor, hypoglycemic, hypotensive, analgesic, and anticoagulant properties. These properties have enabled the development of medications and boosted innovative applications of venom components in clinical diagnostics and cosmetics. More medications and new applications for animal venom components are expected to be developed in the future. In this regard, our country's diversity of venomous animals could play a pivotal role in discovering new bioactive compounds.

Keywords: Animal venoms, toxins, peptides, enzymes, drug development.

1. Introducción

Ciertos animales producen sustancias peligrosas para el ser humano que denominamos habitualmente como “venenos”. Dichas sustancias sirven para inmovilizar o matar presas, y como mecanismo de defensa contra enemigos naturales, dado que los venenos contienen toxinas y otros componentes que llegan a ser perjudiciales o letales. Después de muchos años de investigación se ha modificado la precepción que se tenía sobre los venenos animales: anteriormente eran considerados peligrosos y sin utilidad médica, pero ahora se consideran tesoros naturales para desarrollar nuevos medicamentos. Hasta el momento se han aprobado algunos medicamentos formulados con moléculas aisladas del veneno de reptiles (lagarto de Gila y serpientes), artrópodos (ciempiés, alacranes, arañas), anfibios (ranas, sapos), himenópteros (abejas, hormigas, avispas), moluscos (caracoles), y anélidos (sanguijuela), aunque existen más moléculas que están en fase de evaluación y en lista de espera para ser aprobadas en el futuro. No obstante, el camino que debe seguirse desde el descubrimiento de una molécula activa hasta su comercialización como medicamento es largo, complejo y costoso, dado que se requieren numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* que demuestren la seguridad y eficacia de las moléculas, conforme a las exigencias de las agencias reguladoras de medicamentos a nivel mundial. Hasta el momento, algunas moléculas han sido la base para el desarrollo de antibióticos, antifúngicos, analgésicos, antihipertensivos,

antivirales, anticancerígenos, inmunomoduladores, y otros medicamentos.

En este trabajo se describen casos exitosos de medicamentos desarrollados a partir de moléculas aisladas del veneno de animales, así como aplicaciones emergentes extendidas hacia el diagnóstico clínico y la cosmética.

2. Venenos de animales, ¿Por qué son tan peligrosos?

El veneno de los animales se produce normalmente en glándulas especializadas que se encuentran en la piel, órganos cercanos a la boca o en áreas próximas a un aguijón. Dicho veneno se puede introducir en un ser vivo mediante colmillos, un aguijón, dientes, o tubos especializados llamados nematocistos (Casewell *et al.*, 2013). La función biológica del veneno es inmovilizar o matar presas, sin embargo, también sirve como mecanismo de defensa contra algún depredador o agresor, incluyendo al hombre. La razón principal por la cual el veneno de algunos animales llega a ser tan peligroso para el humano es porque contiene moléculas llamadas “toxinas”, que junto a otras moléculas llamadas péptidos y enzimas, favorecen el proceso de envenenamiento (Gopalakrishnakone & Malhotra, 2017). En el veneno también se pueden encontrar otras sustancias, como neurotransmisores, sales minerales, carbohidratos y agua, pero estos componentes no participan directamente en el proceso de envenenamiento. Las toxinas pueden provocar



Artículo de divulgación científica

Ordaz-Hernández et al., 2024

daños leves, moderados o graves en las personas, debido a que comprometen el funcionamiento normal del sistema nervioso, cardiovascular, respiratorio e inmunológico, además pueden causar daños en los vasos sanguíneos y alterar el

proceso de coagulación de la sangre, e inclusive provocar degradación del tejido muscular (Kini & Utkin, 2023).

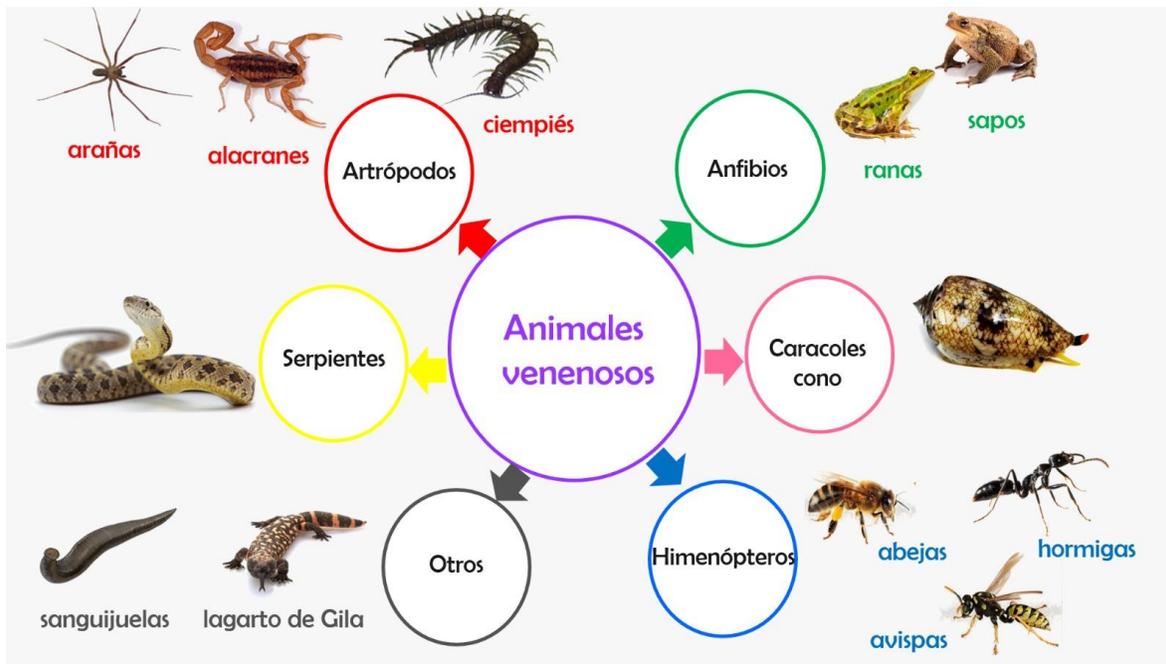


Figura 1. Animales que producen veneno con potencial terapéutico.

3. Los venenos animales son tesoros naturales para la medicina

En la naturaleza existen cerca de 220,000 especies de animales que desarrollaron la habilidad de producir veneno, lo cual equivale aproximadamente al 15% de la biodiversidad animal del planeta (Rodríguez-Solís, 2019). Dentro de los diferentes organismos encontramos especies terrestres y acuáticos, tanto invertebrados (erizo de mar, corales, gusanos, caracoles, crustáceos, insectos, ciempiés y arañas), como vertebrados (peces, anfibios, reptiles, aves e incluso mamíferos) (Figura 1).

Esta diversidad de animales venenosos ha cautivado por muchos años a varias culturas del mundo y algunas de ellas se han arriesgado poco

a poco utilizar los venenos en la medicina tradicional para tratar enfermedades. Por ejemplo, el veneno de abeja se ha utilizado en Asia oriental desde el siglo II a.C. para tratar la artritis. En cambio, la secreción de la sanguijuela se ha utilizado por algunas culturas de Egipto, India, Grecia y Arabia para tratar la inflamación, enfermedades de la piel, dolores reumáticos y problemas reproductivos (Herzig, 2021). Con el paso del tiempo, se han sumado varios hallazgos científicos sobre el potencial terapéutico que poseen los componentes derivados del veneno de animales (Figura 2).



Artículo de divulgación científica

Ordaz-Hernández et al., 2024



Figura 2. Principales aplicaciones terapéuticas de los componentes del veneno de animales

La mayoría de ellos reportan la presencia de toxinas, péptidos (cadena de 2 a 50 aminoácidos), y en menor grado de proteínas y sustancias inorgánicas, que poseen propiedades antimicrobianas, antivirales, analgésicas, anticancerígenas, antiparasitarias, inclusive contra enfermedades crónico-degenerativas como diabetes, artritis, y otras más (Joglekar *et al.*, 2022; Díaz *et al.*, 2024). Citando ejemplos específicos, el veneno de cobra (*Naja naja*) contiene la proteína NN-32 con potencial para tratar tumores y aliviar el dolor; en tanto, que en el veneno de la mamba negra (*Dendroaspis polylepis*) se encuentra el péptido calciseptina, que es capaz de reducir la hipertensión. El veneno de caracol (*Conus catus*) contiene el péptido conotoxina con gran potencial para aliviar el dolor intenso. En la piel de algunas ranas (especies Phyllobates) existen los alcaloides llamados batracotoxinas que actúan como agentes anticonvulsivos, analgésicos y antiarrítmicos; incluso se han identificado otros alcaloides como las pumiliotoxinas, que muestran actividad analgésica más potente que la morfina, el fármaco aislado de la planta de la amapola que se utiliza en medicina para aliviar dolores muy intensos (Joglekar *et al.*, 2022). También, se han aislado péptidos con propiedades antimicrobianas del veneno de alacranes, avispas,

ranas y sapos, especialmente contra bacterias y levaduras (Yacoub *et al.*, 2020). Además, en el veneno de alacranes, arañas, abejas, y avispas, se encuentran toxinas y otros péptidos que activan o disminuyen la respuesta de las células del sistema inmune, así que son fuertes candidatos para tratar enfermedades autoinmunes (artritis, nefropatías, dermatitis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico), y neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer y Parkinson, isquemia cerebral, glaucoma, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple) (Minutti-Zanella *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2019).

4. Los venenos de animales sirven para desarrollar medicamentos

Después de muchos años de investigación se lograron comercializar los primeros medicamentos elaborados con moléculas aisladas del veneno de animales (Bordon *et al.*, 2020; Ghosh *et al.*, 2019). Para ser precisos, el tiempo que tomó desarrollar un medicamento desde el descubrimiento de la molécula activa hasta su comercialización osciló entre 10 a 15 años, y durante este proceso se cumplieron las normas requeridas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés de Food and Drug Administration) (Bordon *et al.*, 2020). En 1981 se lanzó al mercado el Captopril®, este producto contiene un péptido aislado del veneno de una víbora sudamericana (*Bothrops jararaca*), que sirve para tratar pacientes con presión arterial elevada (hipertensión). En años posteriores, surgieron otros medicamentos derivados de las toxinas encontradas en el veneno de serpientes, como es el AGRASTAT® (Tirobifan) E INTEGRILIN® (Eptifibatida), que son inhibidores potentes de la agregación plaquetaria, así que se usan para prevenir infartos al corazón al reducir la formación de coágulos sanguíneos. Con varios casos de éxito, surgió la motivación por desarrollar el producto PRIALT®, a partir del compuesto ziconotida aislado de un caracol de mar (*Conus magnus*), que se prescribe a los



Artículo de divulgación científica

Ordaz-Hernández et al., 2024

adultos para tratar el dolor grave crónico. Otros medicamentos como el BYETTA® (péptido exenatida) y LYXUMIA® (péptido lixisenatida) se sumaron a la lista de éxitos, en este caso, se formularon con los péptidos encontrados en el veneno secretado por el monstruo de Gila (*Heloderma sospechoso*), dichos péptidos poseen la capacidad de reducir niveles de glucosa en pacientes con diabetes tipo II (propiedades hipoglucemiantes). El medicamento Angiomax RTU® se aprobó en 2019 y contiene el péptido bivalirudin que se aisló de la saliva de una sanguijuela (*Hirudo medicinalis*). Cabe mencionar que, en años anteriores, la saliva de la sanguijuela

condujo al desarrollo de los anticoagulantes Angiomax® (Bivalirudina) e Iprivask® (desirudina). En la figura 3 y tabla 1 se describen los avances obtenidos en el desarrollo de medicamentos de manera cronológica y de manera más detallada para una mejor comprensión (Bordon *et al.*, 2020). Cabe mencionar que varios compuestos derivados del veneno de animales se encuentran en diversas etapas de experimentación (estudios preclínicos y/o clínicos) y en lista de espera para ser aprobados por la FDA, así que en los próximos años encontraremos otros medicamentos novedosos en el mercado.

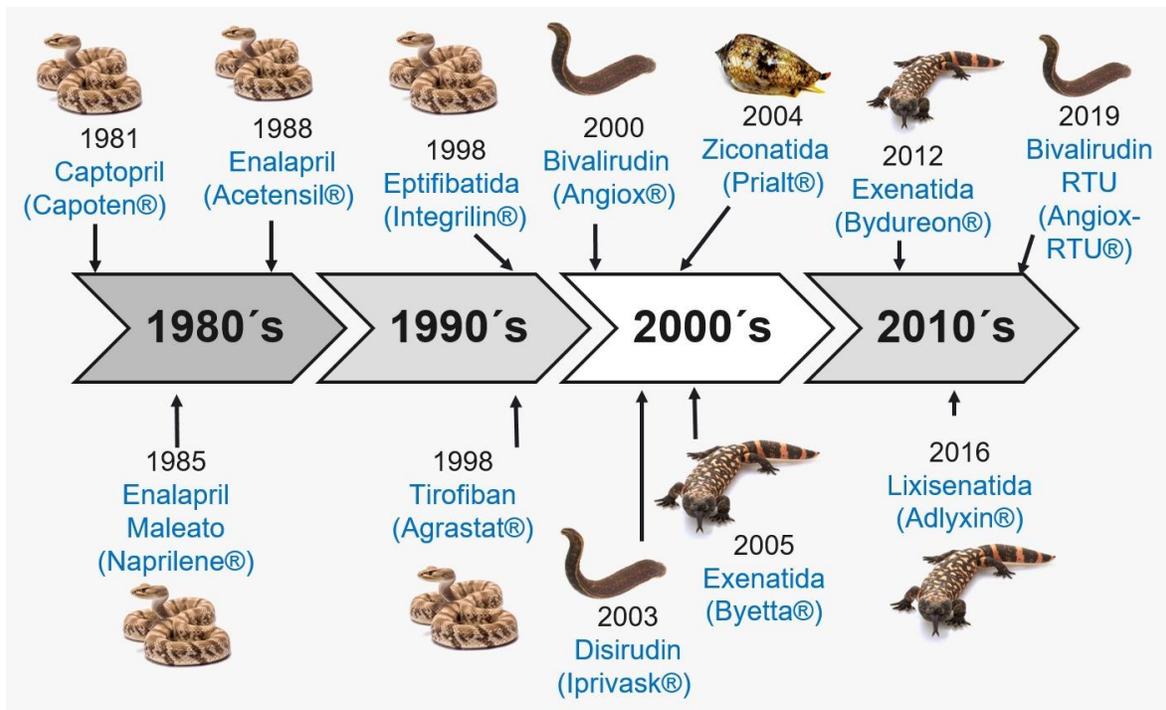


Figura 3. Línea del tiempo de medicamentos derivados del veneno de animales aprobados por la FDA



Artículo de divulgación científica

Ordaz-Hernández et al., 2024

Tabla 1. Características de los medicamentos aprobados por la FDA para uso clínico (Fuente: Bordon *et al.*, 2020; Ghosh *et al.*, 2019).

Medicamento y año de aprobación	Especie de origen	Mecanismo de acción	Uso clínico
Captopril (Capoten®) 1981	Serpiente <i>Bothrops jararaca</i>	Inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina	Hipertensión arterial
Enalapril Maleate (Naprilene®) 1985			
Enalapril (Acetensil®) 1988			
Eptifibatide (Integrilin®) 1998	Serpiente <i>Sistrurus miliariu barbouri</i>	Inhibición específica del receptor de la glicoproteína de la membrana plaquetaria (GP IIb-IIIa)	Síndrome coronario agudo
Tirofiban (Agrastat®) 1998	Serpiente <i>Echis carinatus</i>		
Bivalirudin (Angiomax®) 2000	Sanguijuela <i>Hirudo medicinalis</i>	Anticoagulante: inhibición específica y reversible de la trombina	Intervención coronaria percutánea Profilaxis antitrombótica, después de la cirugía ortopédica
Bivalirudin Angiomax RTU® 2019			
Desirudin (Iprivask®) 2003			
Ziconotide (Prialt®) 2004	Caracol de mar <i>Conus magnus</i>	Bloqueador selectivo y reversible de los canales de calcio neuronales	Dolor crónico severo
Exenatide (Byetta®) 2005	Lagarto monstruo de Gila <i>Heloderma sospechosum</i>	Agonista del receptor de glucagón-like peptide-1	Diabetes mellitus tipo II
Exenatide (Bydureon®) 2012			
Lixisenatide (Adlyxin®) 2016			



Artículo de divulgación científica

Ordaz-Hernández et al., 2024

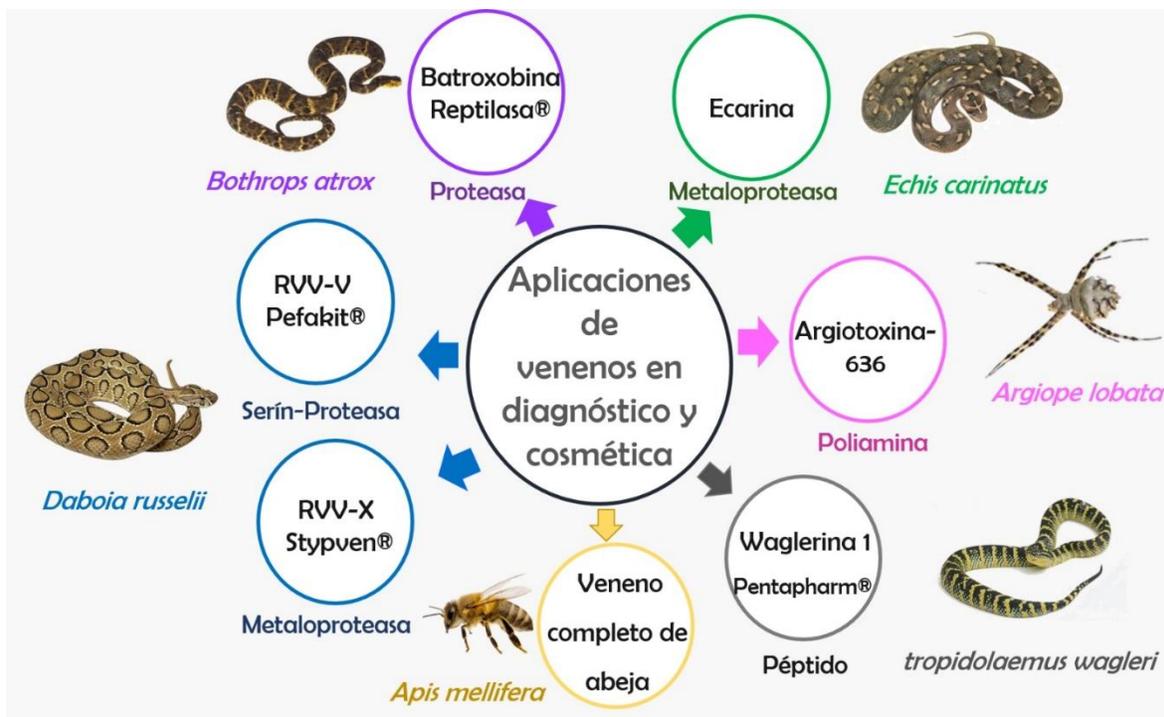


Figura 4. Moléculas aisladas del veneno de animales que se usan en diagnóstico clínico y formulaciones cosméticas

5. Aplicaciones innovadoras de los venenos

Los compuestos aislados del veneno de animales se han utilizado principalmente en el tratamiento de enfermedades, sin embargo, en los últimos años surgieron aplicaciones novedosas (figura 4). Una de estas aplicaciones surgió en el diagnóstico clínico con el uso de la batroxobina, una toxina extraída del veneno de la serpiente llamada *Bothrops moojeni*; en este caso en particular, la batroxobina mide el fibrinógeno y el tiempo de coagulación en los pacientes que sufren de trastornos de la sangre. Otro caso más surgió con el uso de las enzimas serín proteasa RVV-V y la metaloproteasa RVV-X, que están presentes en el veneno de la serpiente de Russell (*Daboia russelii*). La serín proteasa RVV-V se utiliza para detectar los niveles del factor de coagulación V en plasma sanguíneo, y la metaloproteasa RVV-X para activar el factor X al factor Xa (Ghosh *et al.*, 2019; Utkin *et al.*, 2019). Por otro lado, la

metaloproteasa ecarina, que se recuperó del veneno de serpiente (*Echis carinatus*), se utiliza en ensayos de coagulación o en la detección de trombina (Francischetti & Gil, 2019).

En la cosmética se impulsó el diseño de productos que previenen la aparición de arrugas basándose en el uso del veneno de abeja, y el tripéptido sintético [dipéptido diaminobutiroil bencilamida diacetato (H-β-Ala-Pro-Dab-NHBzl x 2 AcOH)], que imita al péptido waglerina 1 aislado del veneno de una serpiente (*Tropicodolaemus wagleri*) (Han *et al.*, 2015). Otro avance evidente fue la formulación de productos para el blanqueamiento de la piel con la poliamina denominada Argiotoxina-636, la cual se aisló del veneno de una araña (*Argiope lobata*) (Nguyen *et al.*, 2020; Verdoni *et al.*, 2016; Zhang & Falla, 2009). En los próximos años, se espera que surjan nuevos productos y aplicaciones novedosas para las moléculas presentes en los venenos de animales.



Artículo de divulgación científica

Ordaz-Hernández et al., 2024

6. Conclusión

Por ahora, es necesario ampliar el conocimiento sobre las propiedades terapéuticas que posee el veneno de numerosas especies de animales venenosos, dado que a la fecha se ha explorado un número limitado. Esto abre la posibilidad de encontrar moléculas nuevas con propiedades antimicrobianas, inmunomoduladoras, antivirales, antitumorales, analgésicas, y otras más que aún no se han reportado. Conforme la investigación madure, se pueden explorar aplicaciones emergentes enfocadas al cuidado de la salud humana.

7. Referencias

1. Bordon, K.C.F., Cologna, C.T., Fornari-Baldo, E.C., Pinheiro-Júnior, E.L., Cerni, F.A., Amorim, F.G., & Arantes, E.C. (2020). From animal poisons and venoms to medicines: achievements, challenges and perspectives in drug discovery. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1132. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01132>.
2. Ghosh, A., Roy, R., Nandi, M. et al. (2019). Scorpion venom-toxins that aid in drug development: a review. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 25, 27–37. <https://doi.org/10.1007/s10989-018-9721-x>.
3. Herzig, V. (2021). Animal Venoms-Curse or Cure?. *Biomedicines*, 9(4), 413. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040413>.
4. Joglekar, A.V., Dehari, D., Anjum, M.M. et al. (2022). Therapeutic potential of venom peptides: insights in the nanoparticle-mediated venom formulations. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 8, 34. <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00415-7>.
5. Kini, R.M. & Utkin, Y.N. (2023). Molecular Mechanisms of Animal Toxins, Venoms and Antivenoms. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16389. <https://doi.org/10.3390/ijms242216389>.
6. Minutti-Zanella, C., Gil-Leyva, E. J., & Vergara, I. (2021). Immunomodulatory properties of molecules from animal venoms. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 191, 54–68. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.12.018>.
7. Nguyen, JK, Masub, N. & Jagdeo, J. (2020). Bioactive ingredients in Korean cosmeceuticals: Trends and research evidence. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(7), 1555–1569. <https://doi.org/10.1111/jocd.13344>.
8. Rodríguez-Solís, A.J., Villegas-Villarreal, E.C., & Corzo Burguete, G.A. (2019). Venenos animales, fuente para el desarrollo de agentes terapéuticos. *Inventio*, 15(36), 45–53. <https://doi.org/10.30973/inventio/2019.15.36/6>.
9. Utkin, Y.N, Vassilevski, A.A, Kudryavtsev, D., & Undheim, E.A.B (2019). Editorial: Animal toxins as comprehensive pharmacological tools to identify diverse ion channels. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 423. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00423>.
10. Verdoni, M., Roudaut, H., De Pomyers, H., Gimes, D., Bertin, D., Luis, J., & Mabrouk, K. (2016). ArgTX-636, a polyamine isolated from spider venom: A novel class of melanogenesis inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(22), 5685–5692. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.08.023>.
11. Yacoub, T., Rima, M., Karam, M., & Fajloun, J.S.A.Z. (2020). Antimicrobials from venomous animals: An overview. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(10), 2402. <https://doi.org/10.3390/molecules25102402>.



Artículo de divulgación científica

Ordaz-Hernández et al., 2024

12. Yang, X., Wang, Y., Wu, C., & Ling, E. A. (2019). Animal Venom Peptides as a Treasure Trove for New Therapeutics Against Neurodegenerative Disorders. *Current medicinal chemistry*, 26(25), 4749–4774.
<https://doi.org/10.2174/0929867325666181031122438>.

13. Zhang, L & Falla, T. (2009). Cosmeceuticals and peptides. *Clinics in Dermatology* 27(5), 485–494.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.05.013>.