

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Estrategias proteómicas para hacer frente a una patología desatendida, el envenenamiento por mordedura de serpiente

Juan José Calvete

Laboratorio de Proteínica Estructural. Instituto de Biomedicina de Valencia

Biografía

Juan J. Calvete (Valencia, 1957), Profesor de Investigación del CSIC, Profesor Grado 5 del PEDECIBA (Uruguay), y Profesor Asociado de la UPV, dirige el Laboratorio de Proteínica Estructural del IBV al que se incorporó en 1998 tras estadías en el Banting Institute (Toronto, 1987), Max-Planck-Institute für Biochemie (Martinsried, 1988-92), e Institut für Reproduktionsmedizin (Hannover, 1993-98). Es coautor de más de 230 publicaciones (PubMed) que han recibido más de 5400 citas (ISI Web of Knowledge). Experto en Biología Estructural y Espectrometría de Masas Biológica, su investigación se centra en la Venómica, área en la que ha desarrollado herramientas proteómicas para estudiar la composición e inmunoreactividad de venenos de serpientes y, desentrañando su evolución, desarrollar antivenenos poliespecíficos para paliar la patología desatendida que es el envenenamiento ofídico. El Dr. Calvete ha sido Socio Fundador y primer Presidente de la Sociedad Española de Proteómica, y es Editor Jefe del Journal of Proteomics (Elsevier).

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

SEBBM
SEBBM
Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

Resumen

El envenenamiento por mordedura de serpiente afecta a más de 5 millones de personas de países tropicales de Centro- y Suramérica, África subsahariana y Asia. Venómica, antivenómica y el fenotipado de veneno representan un ménage à trois de herramientas proteómicas para hacer frente a esta patología desatendida.

Summary

Snakebite envenoming constitutes a heavy public health impact, particularly affecting young agricultural workers living in villages far from health care centers in low-income countries of Africa, Asia and Latin America. Venomics, antivenomics, and venom phenotyping represent the ménage à trois of proteomic tools aimed at alleviating this neglected pathology.

Las serpientes evolucionaron a partir de un ancestro común a los lagartos durante el tiempo de los grandes dinosaurios, en el periodo Cretácico hace unos 130 millones de años, aunque no fue hasta hace unos 36 millones de años que aparecieron los primeros colúbridos, el grupo de serpientes tal como hoy las conocemos. La radiación de los colúbridos coincide con la aparición y diversificación de los roedores, mamíferos que constituyen una parte muy importante de su dieta. El suborden Serpentes de los reptiles escamosos (Squamata) agrupa unas 3000 especies en aproximadamente 400 géneros y 18 familias (1)

presentes en gran variedad de hábitats y en todos los continentes, exceptuando la Antártida. Unas 640 especies de ofidios actuales son venenosas. Las ponzoñas tienen su origen en el reclutamiento y transformación mediante evolución acelerada de proteínas ordinarias en etapas tempranas de la historia evolutiva de lagartos y serpientes (2). Los venenos de serpientes de las subfamilias Viperinae y Crotalinae constituyen un arsenal de proteínas capaces de degradar la matriz extracelular e interferir con la cascada de coagulación, el sistema hemostático y la reparación de tejidos. Las manifestaciones clínicas del envenenamiento ofídico pueden ser locales o sistémicas. Los efectos locales se presentan minutos después de la inoculación del veneno e incluyen con frecuencia dolor, edema, y equimosis (moretones causados por hemorragia local). Tales síntomas cursan en muchos casos con necrosis alrededor del sitio de la mordedura. Entre los efectos sistémicos pueden observarse alteraciones en la coagulación sanguínea y episodios hemorrágicos distantes al sitio de inyección del veneno, toxicidad muscular, fallo renal agudo y shock cardiovascular. La mayoría de accidentes por mordedura de serpiente ocurren en regiones pobres de países tropicales de Centro- y Suramérica, África subsahariana y Asia, y afectan sobre todo a trabajadores y niños de zonas rurales. La OMS cifra en 5,4 millones los accidentes por mordedura de serpientes anuales que dan lugar a más de 125.000 muertes y un

SEBBM DIVULGACIÓN

número mucho mayor de lesiones permanentes (3). Estas cifras podrían multiplicarse por un factor difícil de determinar debido a que muchas víctimas acuden a curanderos locales o fallecen en sus casas sin haber pasado por un centro de salud.

La única terapia efectiva frente a un envenenamiento por mordedura de serpiente es la administración intravenosa de un antiveneno. Los sueros antiofídicos actuales se producen inmunizando animales grandes (équidos y camélidos) con dosis subletales de veneno completo. La administración de grandes cantidades de proteínas extrañas al organismo puede producir reacciones adversas, incluso la muerte por shock anafiláctico. Por otra parte, la producción de antivenenos tradicionales o de corte biotecnológico resulta cara para los sistemas de salud de muchos países donde el ofidismo es un grave problema de salud pública y algunas empresas farmacéuticas multinacionales han cesado su producción al no resultar ser productos rentables (4). En el Laboratorio de Proteómica Estructural, y en un puñado de laboratorios repartidos por todo el orbe, pensamos que esta patología descuidada que es el ofidismo puede paliarse desde el mundo académico. A este respecto, hemos desarrollado protocolos basados en técnicas proteómicas que nos permiten determinar la composición proteica y la abundancia relativa de las diferentes familias de toxinas en un veneno (venómica) (5). Este conocimiento es esencial para diseñar la mezcla idónea de venenos para generar un antiveneno polivalente de amplio espectro. Afortunadamente la Evolución juega a nuestro favor: nuestros estudios 'venómicos' muestran que, a pesar de la aparente complejidad de los venenos, éstos están compuestos por un número reducido de familias proteicas, aunque su distribución y

abundancia relativa varían entre géneros, especies y subespecies(6). Además, estudios de la inmunoreactividad cruzada de antivenenos existentes y venenos de serpientes no incluidas en el cóctel de inmunización ('antivenómica') (6) demuestran una gran conservación de determinantes antigénicos intra- e interespecíficos en todas las familias de toxinas. Esta afortunada circunstancia permite reducir el problema de la generación de un antiveneno polivalente a la formulación de la mezcla de venenos que incluya el complemento de epítomos necesarios para generar anticuerpos que bloqueen la acción tóxica de todas las familias proteicas presentes en los venenos diana.



Extracción del veneno. *La materia prima para estudios de venómica, antivenómica y fenotipado de venenos: mènage a trois de técnicas proteómicas para estudiar la composición e inmunoreactividad cruzada de venenos de serpientes.*

El veneno representa una innovación adaptativa y como tal su composición está modulada por las condiciones ecológicas a través de la selección natural. La adaptación al medio conlleva tanto divergencias como convergencias en la composición global del armamento químico de los animales venenosos. La filogenia no refleja, pues, el grado de similitud composicional de los venenos y, por tanto, la taxonomía no es una herramienta fiable para clasificarlos

molecular o funcionalmente. El fenotipado por combinación de técnicas cromatográficas y espectrométricas (7) se está revelando como la estrategia adecuada para identificar y cuantificar las toxinas mayoritarias de los venenos. Venómica, antivenómica y fenotipado venómico representan un mènage a trois de herramientas proteómicas para hacer frente a una patología desatendida, el envenenamiento por mordedura de serpiente.

Referencias

1. The TIGR Reptile Database: <http://www.reptile-database.org>.
2. Fry, B.G., Vidal, N., Norman, J.A., Vonk, F.J., Scheib, H., Ramjan, S.F., Kuruppu, S., Fung, K., Hedges, S.B., Richardson, M.K., Hodgson, W.C., Ignjatovic, V., Summerhayes, R. & Kochva, E. Early evolution of the venom system in lizards and snakes. *Nature* 439, 584-588 (2006).
3. World Health Organization. Rabies and Envenomings. A neglected Public Health Issue. Report of a Consultative Meeting; WHO: Geneva, 2007 (http://www.who.int/bloodproducts/animal_sera/Rabies.pdf).
4. Kasturiratne, A., Wickremasingue, A.R., da Silva, N., Gunawaredna, N.K., Pathmeswaran, A., Premaratna, R., Savioli, L., Lalloo, D.G., da Silva, H.J., 2008. The global burden of snakebite: a literature analysis and modeling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Med.* 5, e218. Calvete JJ, Juárez P, Sanz L., 2007. Snake venomomics. Strategy and applications. *J. Mass Spectrom.* 42: 1405-1414.
5. Calvete, J.J., Sanz, L., Angulo, Y., Lomonte, B., Gutiérrez, J.M., 2009. Venoms, venomomics, antivenomics. *FEBS Lett.* 583, 1736-1743.
6. Calvete, J.J. (ed.) *Venomomics*. *J. Proteomics* 72, 121-282