

El huevo o la gallina: ¿Aplicación de la ciencia o ciencia aplicada?

F. Alejandro Sánchez Flores
Instituto de Biotecnología,
UNAM
Miembro de la Academia de
Ciencias de Morelos

Esta es la última entrega de la serie "El huevo o la gallina", en la que después de hablar de los antibióticos (y alternativas) para combatir patógenos bacterianos (primera entrega) y la lógica e importancia de las vacunas (segunda entrega), hablaremos de los *antídotos contra venenos* como otro de los grandes ejemplos de ciencia aplicada. En particular, el desarrollo de estos antídotos para remediar los efectos de picaduras de arácnidos o reptiles venenosos han sido de los grandes desarrollos gestados en el Estado de Morelos. En colaboración con investigadores dentro y fuera del país, este tipo de investigación y ciencia aplicada que resuelve un problema grave de salud, es una razón de orgullo e inspiración para todos los mexicanos.

La definición muy básica de veneno nos dice que es cualquier sustancia sólida, líquida o gaseosa que pueda generar una enfermedad, lesión o intoxicación de un ser vivo. Puede ser de origen inorgánico como el arsénico o el mercurio, o de naturaleza orgánica, donde tenemos una gran variedad de moléculas con efectos tóxicos.

En esta ocasión, hablaremos de aquellos venenos de arañas y alacranes, sobre los cuales se han realizado trabajos de investigación durante casi 40 años.

Esto ha generado conocimiento relacionado con los mecanismos evolutivos de los organismos que los producen, los mecanismos de acción de dichos venenos y finalmente, investigación aplicada para obtener antídotos para neutralizar los efectos de algunos de estos venenos, que pueden llegar a ser mortales.

Los cazadores de ocho patas

Las arañas son artrópodos (tienen apéndices articulados y un exoesqueleto) que pertenecen a la clase taxonómica Arachnida, en la cual existen más de 102,000 especies y son el segundo grupo más numeroso del reino animal, después de los insectos. Anatómicamente, cuentan con cefalotórax (la cabeza unida al tórax), cuatro apéndices bucales y ocho extremidades. La mayoría de los arácnidos son carnívoros y la digestión la comienzan de manera externa. La presa es retenida por los quelíceros (apéndices bucales) y sobre ella se vierten jugos digestivos producidos en el intestino medio. Sin embargo, es aquí donde se involucran las glándulas productoras de veneno. Las glán-

dulas se asocian a los quelíceros que terminan con un aguijón, con el que pueden inocular el veneno. Si bien este veneno puede servir para defensa, la mayoría de las veces se utiliza para paralizar a los presas y en varios casos, son parte del proceso de digestión.

Debido al mecanismo de acción de ciertos venenos (los cuales no se discutirán en este artículo) pueden afectar a mamíferos.

Entre las arañas más venenosas para el ser humano se encuentran las arañas australianas de los géneros *Atrax*, *Hadronyche* y *Illawarra* (conocidas como *funnel-web spiders* por la forma de embudo de sus telarañas).

Los venenos de estas arañas afectan a los canales de sodio de las células dando lugar a una liberación masiva de neurotransmisores.

A pesar de que las arañas son demasiado pequeñas para atravesar la piel humana con sus quelíceros, las que pueden hacerlo producen efectos someros y locales, salvo unas pocas especies que pueden producir intoxicaciones sistémicas severas o necrosis (muerte del tejido) localizadas pero extensas. Hay dos grupos de arañas pequeñas que, por su distribución y frecuencia, originan más casos de envenenamiento. Se trata de las *viudas negras*, del género *Latrodectus*, y de las "arañas pardas", del género *Loxosceles*. El latrodecismo es la intoxicación por viudas negras, cuyas especies más notables son *Latrodectus mactans*, (Norteamérica); *L. tredecimguttatus*, (Mediterráneo); *L. hasselti*, (Australia) y *L. geometricus* (África meridional).

Las hembras son más grandes y venenosas que los machos, los cuales son devorados cuando se aparean y de ahí el mote de viuda negra. En realidad, no son agresivas, por lo regular huyen y las mordeduras son circunstanciales. El principio activo del veneno que produce los efectos graves es un neurotóxico llamado α -latrotoxina. Los efectos locales aparecen al cabo de un rato en forma de dolor y se prolongan de 3 a 7 días, pero sólo en un tercio de los casos llega a haber efectos sistémicos (que afectan al conjunto del organismo) y las muertes son muy esporádicas. Sin embargo, en niños la mordedura de esta araña puede causar mayores complicaciones.

Por otro lado, el *loxoscelismo* es la intoxicación por el veneno de las arañas del género *Loxosceles*, del cual existen muchas especies.

Estas arañas tejen redes desordenadas en rincones dentro de las casas. Son más activas durante la noche y nada agresivas, mordiendo sobre todo cuando se encuentran atrapadas entre las sábanas de la cama o entre la ropa.

El veneno de *Loxosceles* es proteolítico (rompe proteínas) y produce una necrosis local que puede extenderse y tardar en cicatrizar. La araña violinista (*Loxosceles laeta*), conocida así por la característica marca que posee (Figura 1), es considerada como la más peligrosa en México.

Su mordedura puede provocar dolor e hinchazón en la zona afectada, donde comienzan a aparecer ampollas. También puede desarrollarse necrosis y extenderse en áreas grandes de piel y músculos. En el caso de niños se pueden presentar convulsiones, ya que el veneno comienza a recorrer el organismo y es capaz de afectar rápidamente órganos como los riñones, el hígado y los pulmones, lo que puede llevar hasta la muerte de la víctima.

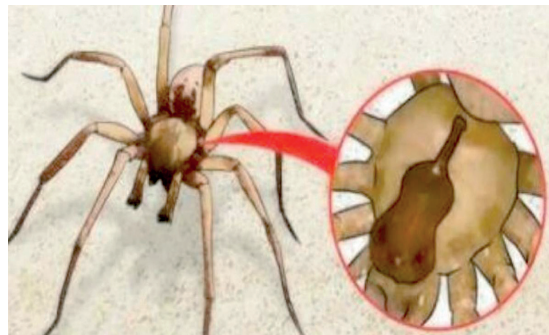


Figura 1. Dibujo de la araña violinista. Como se hace notar en el círculo, esta especie cuenta con una marca parecida a un violín. Tomada de <https://www.fayerwayer.com/2018/07/mexico-mordeduras-arana-violinista/>

Los míticos escorpiones

Estos animales son míticos porque desde hace milenios los escorpiones han desempeñado papeles culturales. En los mitos y leyendas suelen representarse como seres peligrosos y mortíferos. En el zodiaco, este animal representa una de las constelaciones, *Escorpio*, y su signo astrológico correspondiente. Incluso, existe la leyenda azteca referente a esta misma constelación, nombrada Citlalcoatl o Coltlitayac. Los aztecas denominaban *Colotl* (doblado o curvado) al alacrán o escorpión, como representación del señor de los muertos Miclantecuhtli y símbolo del señor del fuego Xiuhtecuhtli debido a ese dolor quemante que produce la picadura. En general, todo lo caliente se representaba como un aguijón humeante.

Desde el punto de vista científico, los escorpiones o alacranes también son un orden de artrópodos de la clase de los arácnidos. Están provistos de un par de apéndices en forma de pinza (pedipalpos), ocho patas y el telson, que es una pieza situada al final del abdomen de muchos artrópodos pero que,



en este caso se ha transformado en un aparato venenoso terminado en aguijón.

Igual que los quelíceros de las arañas, el telson de los escorpiones está asociado a glándulas venenosas y la inoculación del veneno tiene lugar mediante la inyección

Figura 2. Foto de un alacrán *C. limpidus*. Tomada de https://www.flickr.com/photos/carlos_mancilla/20363655804

(Figura 2) por lo que Morelos es el lugar más afectado del país.

Breve historia de los antivenenos

Cuando hablamos de antídotos para venenos, es imposible no mencionar la destacada labor y carrera de dos investigadores que han trabajado la mayor parte de su vida aquí en la ciudad de Cuernavaca, Morelos. Ellos son los Dres. *Lourival Possani Postay* y *Alejandro Alagón Cano*.

Estos dos investigadores han trabajado juntos desde hace casi 40 años y además de su gran carrera científica y de formación de recursos humanos, son un claro ejemplo de emprendedores, que han logrado aplicar la ciencia a la resolución de problemas como en este caso, el envenenamiento por picaduras de arañas y alacranes, entre otros animales ponzoñosos. Pero, ¿qué contiene el veneno de una araña y un alacrán? Sin entrar en mucho detalle, los venenos son mezclas complejas de moléculas, que como ya se mencionó, sirven para paralizar a las presas y en algunos casos, comenzar la digestión de las mismas. En 1977, sale la primera publicación donde colaboran los Dres. Possani y Alagón y que habla de las toxinas que afectan a mamíferos encontradas en el veneno del alacrán brasileño *Tityus serrulatus*. Una de las toxinas que encontraron fue la toxina y que fue una de las primeras extraídas del veneno de escorpiones. Se dieron cuenta que una de las regiones de esta toxina de 62 aminoácidos, tiene gran parecido con otras toxinas encontradas en otras especies como *Centruroides suffusus* y *Androctonus australis*.

Posiblemente, esta similitud entre toxinas de alacranes que no se encuentran geográficamente cercanos, haya llamado la atención desde el punto de vista evolutivo y posiblemente en ese momento, la posibilidad de un antiveneno era algo factible. A pesar de que este tipo de trabajo es un ejemplo de bioquímica, donde se carac-

(Tercera Parte)

terizaron y purificaron las toxinas de alacrán, fue el inicio para que en conjunto con investigadores en biología molecular e inmunología, se lograra conseguir el ahora tan preciado antídoto.

Los antivenenos están relacionados con la inmunología moderna. A principios de los años 1890, Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato demostraron que se podía lograr la inmunidad contra toxinas extracelulares observadas en la difteria y tétanos, por medio de la inmunización pasiva, que es parte del principio de las vacunas. Siguiendo la misma lógica, científicos como Albert Calmette cambiaron la historia en el tratamiento de envenenamientos producidos por mordeduras de serpientes, usando anticuerpos contra las toxinas de estos venenos. Hideyo Noguchi quien trabajaba en Nueva York en el Rockefeller Institute (lugar donde mucho años después, los Dres. Possani y Alagón realizaron estancias) trató de reproducir el descubrimiento de Calmette en cobras, utilizando ese antiveneno en otras intoxicaciones, pero por víboras de cascabel. Desgraciadamente no tuvo éxito. En 1904, el Dr. Daniel Vergara Lope Escobar, científico mexicano pionero de la ciencia médica en nuestro país, probó también sin éxito, el antídoto creado por Calmette, pero en este caso contra las picaduras de alacrán. Por lo tanto, comenzó a producir su propio antiveneno el cual probó en perros y que fue utilizado para curar a dos adultos y un bebé en el estado de Morelos.

En 1926, Isaura Venzor y Carlos León de la Peña comenzaron a producir antivenenos en Durango. Posteriormente, José Monroy Velasco y su socio Nájera, que habían trabajado en el Departamento de Salud donde se había asignado el desarrollo del antiveneno de Venzor y León de la Peña, comenzaron su propia compañía (Laboratorios MyN) para producir antivenenos. Ya en los años 1940's, los Laboratorios Zapata comienzan a competir por el mercado de antivenenos. En 1994, comienza la participación del Dr. Alagón con el Instituto Bioclon para la producción de faboterápicos antialacrán (*Alacramyn*). Este antiveneno fue aprobado (después de 12 años) por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en inglés) de los Estados Unidos en el 2011, y se comercializa con el nombre *Anascorp*. En la Figura 3, podemos observar el proceso de como se producen los antivenenos contra alacrán.

La historia de los antivenenos para picadura de arañas aprovechó todo el conocimiento generado de la investigación en

alacranes y fueron desarrollados por el Dr. Alagón.

Dentro de sus aportaciones están el desarrollo de antídotos contra intoxicaciones provocadas por especies como la viuda negra, la araña violinista y también para mordeduras de serpientes.

Para la araña violinista, las investigaciones iniciaron con el proceso de purificación de la neurotoxina llamada *esfingomielinasa D*. Entre los componentes que tiene el veneno de la araña, la neurotoxina es la única que ocasiona los problemas en el humano. Una vez obtenida la secuencia de las toxinas, se emplearon técnicas de biología molecular para clonar sus genes y así expresarlos en bacterias (*E. coli*) en el laboratorio. Con estas proteínas producidas en bacterias, se realiza el proceso de inmunización, aplicándola en caballos para así obtener finalmente el antiveneno a partir del suero sanguíneo.

Estos antivenenos se consideran de cuarta generación, ya no que no se utiliza el veneno natural para producirlo, sino la toxina obtenida recombinantemente por medio de la biología molecular.

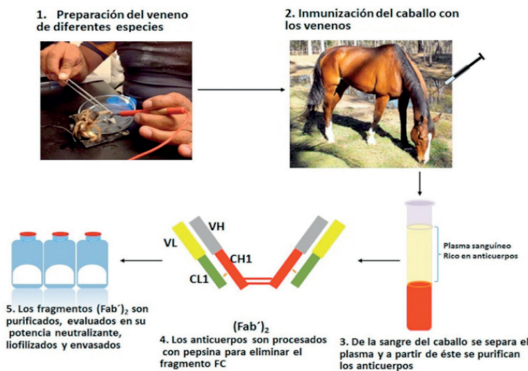


Figura 3. Proceso usado en la actualidad para producir antivenenos en caballos contra la picadura de alacrán. Tomada de <http://www.revista.unam.mx/vol.15/num11/art84/art84.pdf>

México como líder en el desarrollo y producción de antivenenos

La prevalencia de la picadura de alacrán en México es alta (aproximadamente 300 mil personas en el 2018), siendo más frecuente en la población rural, en menores de cinco años y en adultos mayores de 65 años de edad. Es una de las 20 causas de problema de salud pública en el país, debido a que anualmente ocurren entre 700 y 1,400 muertes.

Con la implementación del antiveneno, ha sido posible evitar un considerable número de muertes al año en México. La alianza entre la academia y la industria farmacéutica para el desarrollo y comercialización de los antivenenos, ha sido de gran éxito en nuestro país. Cabe señalar que los antivenenos producidos por el IBT-UNAM y el Instituto Bioclon

forman parte del cuadro básico del sector salud en México. Asimismo, la compañía participa con el 7% de las ventas mundiales de antivenenos, y es la primera compañía nacional en recibir la aprobación de la FDA, para el empleo de dos faboterápicos en Estados Unidos.

Sin embargo, no está de más insistir que aún con la incursión de la industria farmacéutica en el área de investigación, es necesario realizar una mayor inversión en ciencia básica por parte del país. La historia de los antivenenos es un buen ejemplo del potencial que tiene la ciencia y que muchas veces lleva tiempo y la visión correcta para encontrar la aplicación de la misma. También es claro que no es posible realizar estas aplicaciones de manera aislada y que requiere el esfuerzo de muchos investigadores, expertos en diferentes disciplinas para llegar a un punto donde se tenga un resultado con potencial de aplicación. Actualmente hay disponibilidad del antiveneno contra la araña violinista, pero se han tenido problemas ajenos a la investigación y que se encuentran en el área com-

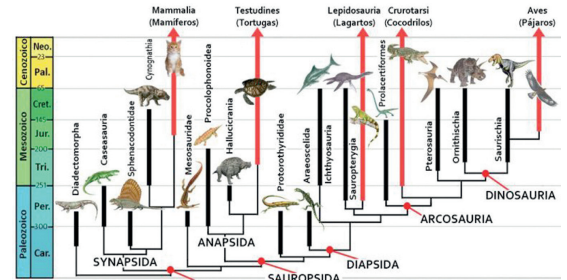


Figura 4. Árbol filogenético que presenta la evolución de las amniotas, que es cuando apareció el huevo. Tomada de <http://blogs.webgranada.com/ouemwildnature/index.php/2017/08/28/que-fue-antes-la-gallina-o-el-el-huevo/>

16 mil pesos. En el caso de loxocelismo cutáneo se requieren dos dosis; si es sistémico se requerirán cuatro. Por lo tanto, el costo del tratamiento se vuelve inaccesible para muchas personas.

La solución al dilema del huevo y la gallina

Para finalizar esta serie y como se mencionó en la primera entrega, es posible utilizar el conocimiento científico para resolver prácticamente cualquier problema. Dejando de lado el dilema filosófico que apunta a un problema circular, desde el punto de vista biológico y evolutivo, la respuesta al problema es sencilla. El huevo, claramente es la respuesta, ya que apareció mucho antes de que aparecieran las gallinas como tal. Un huevo no es sino un gameto (célula) sexual femenino que es capaz de ser fecundado al unirse a otro gameto masculino (el espermatozoide). Normalmente la fecundación es interna gracias al sexo, produciéndose la salida del gameto fecundado capaz de dividirse y crear un nuevo ser. Esto ocurre en el oviparismo que comparten aves como las gallinas y muchos otros animales (Figura 4). Uno puede deducir que las gallinas no "inventaron" los huevos y que existían mucho antes de que la gallina apareciera en la línea evolutiva. Algunas investigaciones indican que probablemente los huevos más rudimentarios, que no tenían un cascarón con la estructura que tienen ahora, aparecieron hace unos 600 millones de años y los puso un animal parecido a las esponjas actuales. El huevo amniota como el de gallina, apareció con los primeros reptiles, esto es, hace unos 325 millones de años más o menos (Figura 4). Teniendo en cuenta las evidencias de que este sistema ya aparecería con los reptiles y que las aves (que son auténticos dinosaurios modernos), no tienen más de unos 200 millones de años, además de que la gallina domesticada es muy reciente, tenemos la certeza avalada por los registros fósiles y estudios evolutivos, de que el huevo apareció antes que la gallina.

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.

Referencias

<https://es.wikipedia.org/wiki/Ara%C3%91n>
<https://es.wikipedia.org/wiki/Scorpiones>
<https://es.wikipedia.org/wiki/Centruroides>
<https://smbb.mx/congresos%20smbb/cancun13/TRABAJOS/SMBB-Simposia/Transfer/Alagon.pdf>
 Possani, L.D. Alagón, A.C. Fletcher, P.L. Erickson, B.W. 1977. Purification and properties of mammalian toxins from the venom of Brazilian Scorpion *Tityus serrulatus* Lutz and Mello Archives of Biochemistry and Biophysics, 180, 394-403

Lecturas recomendadas

<https://definicion.de/aracnidos/>
<https://alloyoneedisbiology.wordpress.com/2018/02/01/artropodos-venenosos-toxicos/>
<http://www.laopinion.net/la-ley-enda-azteca-la-constelacion-del-escorpion/>
<http://cienciamx.com/index.php/sociedad/personajes/5776-simboliza-alejando-alagon-cano-investigador-dedicado-al-mejoramiento-de-antivenenos-y-al-desarrollo-de-nuevos-antivenenos-en-mexico-y-el-mundo>
<http://www.revista.unam.mx/vol.15/num11/art84/art84.pdf>
<https://vanguardia.com.mx/mexicolidermundialenproduccionde-antivenenos-575194.html>
<https://www.eleconomista.com.mx/artesideas/Una-noticia-alentadora-contramordedura-de-ara%C3%91na-violinista-20190623-0091.html>
<https://www.cronica.com.mx/notas-elevan-ochoveces-costo-de-antiveneno-de-ara%C3%91na-violinista-1124529-2019>