



¿El veneno de serpiente puede curar el cáncer?

Por: Odalys Heredia-Andino^{1,*} y Daniela Ramón²

* odalys.heredia@ucuenca.edu.ec

¹ Estudiante de Bioquímica y Farmacia. Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Biociencias.

² Estudiante de Bioquímica y Farmacia. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad de Cuenca, Ecuador

¿Sabías que para el año 2040, existirán aproximadamente 20 millones de nuevos casos de cáncer? (1) y ¿quién no ha perdido o conoce a alguien que ha perdido a un ser querido luchando contra esta enfermedad? De seguro este dato te parece alarmante, pues todos hemos escuchado sobre lo difícil que es tratar el cáncer, los efectos no deseados de los tratamientos y las muertes causadas por éste. Pero, qué exactamente es esta enfermedad que afecta tantos niños, jóvenes y adultos, a personas de distintos sexos y estratos social, en resumen, una enfermedad que no discrimina. El cáncer no es solo una enfermedad es un grupo de enfermedades, tumores o neoplasias malignas que afectan a cualquier tejido en el cuerpo humano.

Cuando todo funciona de forma adecuada, la multiplicación de nuestras células, tiene un orden y cronología específico pero cuando el cáncer ataca esta multiplicación se descontrola, por ejemplo, algo similar a cuando Harry, Ron y Hermione -de la Saga de Harry Potter- buscaban los horrocruxes, ellos irrumpieron en Gringotts, donde se activó una maldición de duplicación, por lo que cada cosa en esa bóveda, empezó a duplicarse millones de veces y casi sepulta a nuestros tres protagonistas. Aplicando al cáncer hagamos de cuenta que esa maldición es el cáncer y que cada cosa que se multiplica en la bóveda son nuestras células. Si no hay un conjuro que lo pare o una forma de detener la duplicación celular llegará un punto donde la bóveda colapsará y en nuestro caso se producirán tumores (masas compuestas por varias células que crecen descontroladamente en un determinado órgano o lugar) que en el mejor de los casos serán benignas, pero en el peor podrían matarnos al generar metástasis, es decir, que se expandan a otros órganos.

Una vez que el cáncer se manifiesta tiene características distintivas que lo hacen ser algo difícil de combatir. Estas características también se conocen como “Hallmarks del cáncer” y para poder explicarlas vamos a imaginar que las células de nuestro cuerpo ahora serán soldados que han adquirido 8 nuevos superpoderes nada beneficiosos para nosotros. Estas capacidades son 1) mantener la señalización proliferativa (reproducirse y crecer), 2) evadir los supresores del crecimiento o agentes que suprimen el crecimiento de las células, 3) resistir a la muerte celular, 4) permitir la inmortalidad replicativa (las



¿El veneno de serpiente puede curar el cáncer?

células se vuelven inmortales cuando lo normal es que cuando envejecen mueran), 5) inducir/acceder a la vasculatura y así se esparcen por todo el cuerpo, 6) activar la invasión y la metástasis (invaden varios órganos), 7) reprogramar el metabolismo celular y 8) evitar la destrucción inmunitaria (2).

Empecemos con el primer superpoder maligno, la capacidad de mantener la señal de proliferar: esta característica es fundamental en una célula cancerosa y no es otra cosa que tener la capacidad de inhibir la señal de dejar de multiplicarse. En una célula normal el crecimiento es controlado y se mantiene una perfecta estructura y equilibrio, por lo que, el tejido es liso porque cada ladrillo (célula) está colocado perfectamente y hay un recambio de células que mantendrán este equilibrio, como ocurre en una pared de ladrillos. En cambio, en una célula cancerígena, todo es desorden, los ladrillos no calzan y se dará una masa, nada será liso ni perfecto. Esto ocurre porque estas células cancerígenas evaden la señal de parar de multiplicarse y lo seguirán haciendo sin control.

Por otro lado, tenemos la evasión de los supresores de crecimiento: los supresores de crecimiento son moléculas que en nuestro cuerpo se comportan como inspectores que, deciden si una célula debe o no seguir creciendo, una célula cancerígena es capaz de evadirlos y crecer sin control hasta volverse un gigante incontenible y monstruoso.

Sabemos que la muerte celular es un mecanismo de autodestrucción que tienen nuestras células, podemos definirlo como una bomba de tiempo que cuando algo va mal, la célula se sacrifica para no dañar a las demás, sin embargo, una célula cancerígena no se sacrifica como sus hermanas sanas, ellas son egoístas y evaden el mecanismo de autodestrucción y siguen proliferándose. En este sentido, las células cancerígenas tienen una inmortalidad replicativa, la cual es la presencia de los ciclos sucesivos y división celular ilimitados, en contraste con una célula normal que tiene un número limitado de divisiones. Cuando una célula se propaga, los ciclos de división repetidos conducen primero a la inducción de la senescencia (vejez) y luego a una fase de crisis en donde las células mueren, en otras palabras, la célula tiene un control, pero en el caso del cáncer el control no se respeta y la célula cancerígena sigue dividiéndose de manera incontrolada, como un auto cuando se le vacían los frenos.

Después de evadir el mecanismo normal, es decir, atravesar los controles, los tumores pueden seguir creciendo con la neovasculatura. La neovasculatura viene generada por el proceso de angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), cuando hay la existencia de un tumor, la vasculatura sigue produciendo nuevos vasos sanguíneos y, por lo tanto, los tumores siguen creciendo y extendiéndose.



¿El veneno de serpiente puede curar el cáncer?

La activación de la invasión y la metástasis es una secuencia de varios pasos que es denominada como cascada de invasión-metástasis, cambios biológicos sucesivos que van desde la invasión, intravasación de los vasos sanguíneos, tránsito de las células mediante el sistema linfático, escape de las células cancerosas, formación de nódulos de células cancerosas y el crecimiento de lesiones. Todo para lograr la expansión del tumor a diferentes partes de nuestro cuerpo.

Asimismo, la célula reprograma el metabolismo energético, en vez de producir uno para fomentar su crecimiento y división celular, reprogramando el metabolismo de la glucosa. Finalmente, evita la destrucción inmunitaria, dicho de otra forma, evade o resiste a este sistema creando y formando neoplasias, tumores en etapa tardía (2). Todos estos superpoderes malignos los puedes ver en la Figura 1.

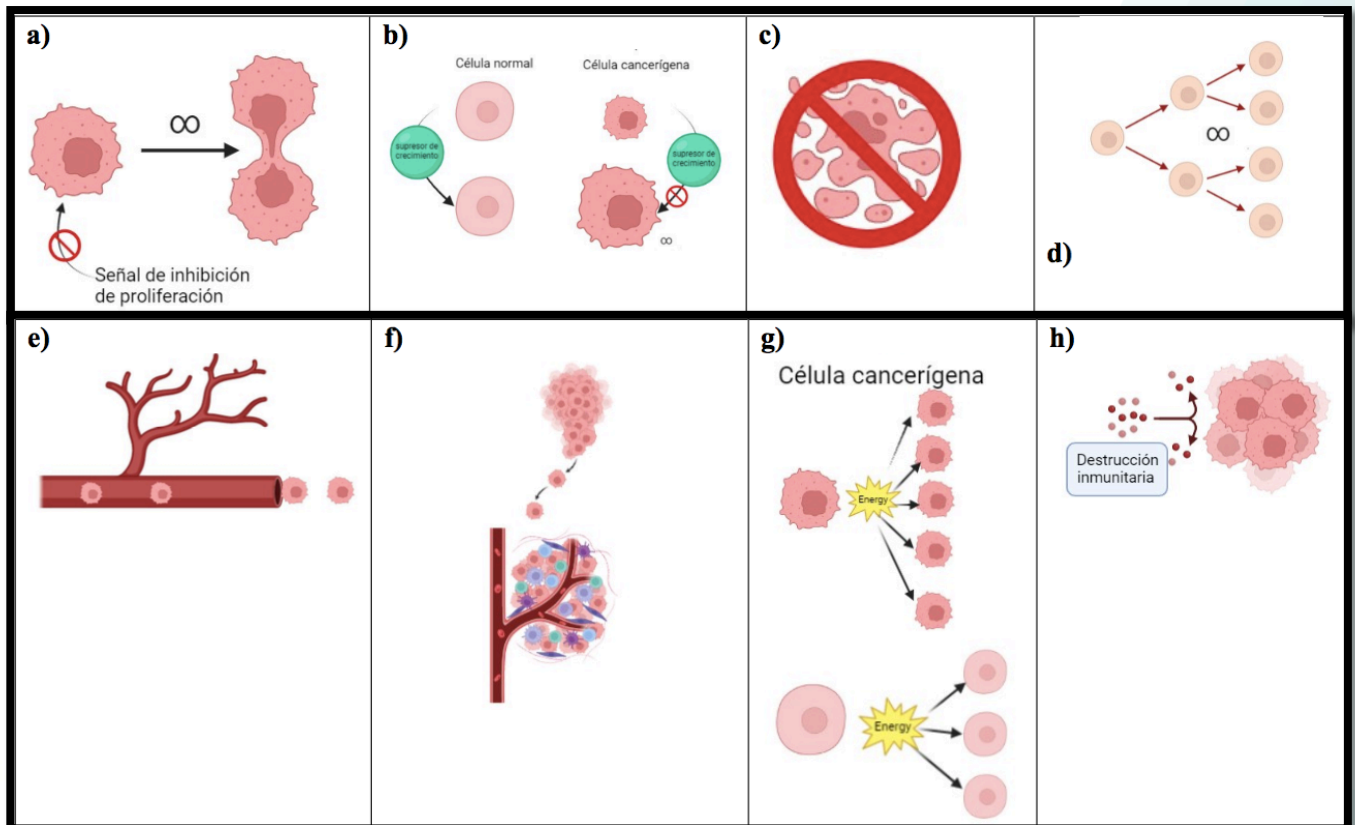


Figura 1. Hallmarks del cáncer: a) Mantenimiento de la señalización proliferativa, b) Evasión de los supresores del crecimiento, c) Resistencia a la muerte celular, d) Inmortalidad replicativa, e) incidencia a la vasculatura, f) Metástasis, g) Reprogramación de metabolismo energético y h) Evasión de destrucción inmunitaria. Realizada con BioRender



¿El veneno de serpiente puede curar el cáncer?

Como ya lo han notado, combatir el cáncer parece una guerra sin fin pues las células cancerígenas disponen de muchas herramientas y mecanismos que hacen que nuestro cuerpo por sí solo no pueda combatirlo y salir victorioso. Por tal razón, día a día se buscan nuevas formas de combatirlo, formas que sean menos dolorosas, de calidad, más seguras y eficaces. Los científicos han encontrado inspiración y asombro en moléculas de venenos de serpientes que pueden ayudar a combatir los diferentes Hallmarks del cáncer.

En este momento, debe venir a tu mente ¿cómo esos seres que nos dan miedo y temor podrían ayudarnos a combatir el cáncer?, pues les diré que no son malos en muchas ocasiones, pero por lo general son mal juzgados. No vamos a negar que la mordedura de una serpiente venenosa puede causar mucho daño y hasta la muerte, pero de su veneno podemos aprender mucho, porque es similar una biblioteca, pero en vez de libros tenemos muchas moléculas activas con diversas propiedades farmacológicas.

Actualmente, ya existen en el mercado medicamentos basados en proteínas encontradas en venenos de serpientes, como por ejemplo, el captopril, medicamento hipertensivo basado en un componente bioactivo de veneno de *Bothrops jararaca*, el Agrastat (Tirofiban) medicamento antiplaquetario basado en el veneno de *Echis carinatus* y la esfibrasa/Reptilasa (Batroxobin) medicamento basado en una molécula encontrada en el veneno *Bothrops atrox* y *B. moojeni* (3). Los venenos de serpiente están compuestos por una mezcla de 20 a más de 100 componentes, la mayoría de estos son proteínas (4).

Dentro del primer grupo tenemos las proteínas citotóxicas, fosfolipasas, proteasas, metaloproteinasas L-aminoácido oxidasas y para el segundo grupo tenemos sarafotoxinas, proteínas natriuréticas, desintegrinas entre otras (5). Dentro de las mencionadas, existen algunas que tienen la capacidad de inhibir los efectos de los Hallmarks del cáncer. Los ejemplos más claros de actividad son:

Fosfolipasas A_2S (PLA₂S): son las enzimas más comunes encontradas en los venenos de serpiente, esta enzima tiene varias aplicaciones farmacológicas como: neurotoxicidad, miotoxicidad, anticoagulación e hipotensión.

Actualmente se sabe que, estas proteínas pueden inducir la apoptosis, dicho de otra manera, las células cancerígenas se autodestruirían (6), proceso por el cual se puede frenar su proliferación.



¿El veneno de serpiente puede curar el cáncer?

Metaloproteinasas (svMPs): Son el principal componente de los venenos de serpientes de la familia *Crotilidae* y *Viperidae*. Algunos estudios realizados con veneno de *Bothrops Jararaca* han llegado a determinar que las metaloproteinasas poseen un efecto citotóxico sobre las células cancerígenas (6). Un segundo estudio realizado con metaloproteinasas de veneno de *Trimeresurus stejnegeri* determinó que estas moléculas son capaces de inhibir la proliferación (5).

L-Aminoácido oxidasa (svLAAOs): estas enzimas poseen una toxicidad muy alta y su potencial anticancerígeno se centra en generar apoptosis, mecanismo que logra inhibir uno de los Hallmarks del cáncer denominado metástasis.

Aún nos quedan muchos años de investigación para poder lograr la cura del cáncer; sin embargo, usar moléculas de veneno animal como inspiración para nuevos fármacos podría llevarnos más cerca, porque estas moléculas pueden tener la actividad deseada o usándolas como una base para modelado molecular y así trabajar con bioinformática.

REFERENCIAS

1. PAHO. (2023). Día Mundial contra el Cáncer 2023: Por unos cuidados más justos. Recuperado de: <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-contra-cancer-2023-por-unos-cuidados-mas-justos>
2. Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discovery*, 12(1), 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
3. Mohamed Abd El-Aziz, T., Garcia Soares, A., & Stockand, J. D. (2019). Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving. *Toxins*, 11(10), 564. <https://doi.org/10.3390/toxins11100564>
4. Oliveira, A. L., Viegas, M. F., da Silva, S. L., Soares, A. M., Ramos, M. J., & Fernandes, P. A. (2022). The chemistry of snake venom and its medicinal potential. *Nature Reviews Chemistry*, 6(7), 451-469. <https://doi.org/10.1038/s41570-022-00393-7>
5. Almeida, J. R., Resende, L. M., Watanabe, R. K., Carregari, V. C., Huancahuire-Vega, S., da S Caldeira, C. A., Coutinho-Neto, A., Soares, A. M., Vale, N., de C Gomes, P. A., Marangoni, S., de A Calderon, L., & Da Silva, S. L. (2017). Snake Venom Peptides and Low Mass Proteins: Molecular Tools and Therapeutic Agents. *Current medicinal chemistry*, 24(30), 3254-3282. <https://doi.org/10.2174/0929867323666161028155611>



¿El veneno de serpiente puede curar el cáncer?

REFERENCIAS

6. Chaisakul, J., Hodgson, W. C., Kuruppu, S., & Prasongsook, N. (2016). Effects of Animal Venoms and Toxins on Hallmarks of Cancer. *J Cancer*, 7(11), 1571-1578. <https://doi.org/10.7150/jca.15309>

Cita este artículo como: Heredia-Andino, O. y Ramón, D. 2023. ¿El veneno de serpiente puede curar el cáncer?. *Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular* [en línea]. Lima: Editorial IGBM, 2023(1): 16–21. ISSN: 2415–234X.

Disponible en: <http://igbmgenetica.com/revista-rdgbm/>