



1 de noviembre de 2014 | Vol. 15 | Núm. 11 | ISSN 1607 - 6079

ARTÍCULO

EL VENENO DE LOS CARACOLES MARINOS Y SU PARADÓJICO USO MÉDICO

*Luis Martínez Hernández, Estuardo López Vera y
Manuel B. Aguilar Ramírez*

EL VENENO DE LOS CARACOLES MARINOS Y SU PARADÓJICO USO MÉDICO

Resumen

Los organismos que habitan los océanos han llamado la atención de las instituciones farmacéuticas en las últimas décadas, debido a las características estructurales y funcionales que presentan las toxinas que componen los venenos que algunos de estos organismos sintetizan. Uno de estos grupos de organismos son los caracoles marinos del género *Conus*, que tienen la habilidad de sintetizar moléculas capaces de interactuar específicamente con canales iónicos y receptores. Se ha querido aprovechar esta característica

para el tratamiento de distintos padecimientos, de los cuales se ha documentado la participación de proteínas de membrana responsables de su patogénesis y progresión en el ser humano. Existen varias conotoxinas y conopeptidos aún en pruebas clínicas y preclínicas, siendo la conotoxina ω -MVIIA (Ziconotide) aislada de *Conus magus* la más popular, debido a su utilidad para el tratamiento de dolor neuropático en pacientes con cáncer y SIDA.

Palabras clave: conotoxinas, canales iónicos, receptores, dolor, enfermedades neurodegenerativas.

THE VENOM OF MARINE SNAILS AND ITS PARADOXICAL MEDICAL USE

“...de cada 10,000 especies terrestres sólo una resulta útil para elaborar nuevos fármacos, mientras que para las especies marinas esta relación es de una por cada 70.”

Abstract

*Organisms that inhabit oceans have drawn the attention of pharmaceutical institutions in recent decades, due to structural and functional characteristics of the toxins that constitute the venoms that some of these organisms synthesize. Marine snails of the genus *Conus* are one of these groups of organisms that have the capacity to synthesize molecules that specifically interact with ion channels and receptors. Advantage has been taken of this characteristic for the treatment of various diseases of which, it has been documented the involvement of certain types of membrane proteins responsible for the pathogenesis and progression in humans. For these reasons, there are several conotoxins and conopeptides in preclinical and clinical trials. However, ω -conotoxin MVIIA (Ziconotide) isolated from *Conus magus* is the best known because of its usefulness for the treatment of neuropathic pain in patients with cancer and AIDS.*

Keywords: Conotoxins, ion channels, receptors, pain, neurodegenerative disorders.

EL VENENO DE LOS CARACOLES MARINOS Y SU PARADÓJICO USO MÉDICO

Importancia del estudio de organismos acuáticos marinos

En los últimos años, los océanos se han convertido en objeto de estudio para las instituciones farmacéuticas, mismas que centran su atención en organismos como algas, moluscos, peces, corales, entre otros, creyendo que en ellos está la fuente para crear medicamentos revolucionarios para tratar las dolencias del ser humano.

Las características que presenta el ambiente marino han permitido que los organismos que lo habitan estén dotados de mecanismos complejos que les permiten sobrevivir en este medio. Las moléculas expresadas por estos organismos, llamadas toxinas (biotoxinas), son el resultado de un complejo proceso de evolución molecular y de interacciones funcionales que se han dado en la naturaleza a lo largo de millones de años.

El estudio de toxinas de origen marino tiene sus inicios en la década de los sesenta, siendo los primeros estudios los que se llevaron a cabo en peces globo y dinoflagelados, de los cuales se extrajeron, en un principio, la tetrodotoxina y la saxitoxina, respectivamente, las cuales dieron pauta de los futuros estudios de más moléculas marinas (GARATEIX *et al*, 2003).

Caracol Conus. Imagen:
Dra. Mónica Anabel Ortiz
Arellano.



Organismos marinos y sus defensas

Ciertamente, la vida se originó en los mares y a partir de ella evolucionó invadiendo la mayoría de los ambientes hoy en día conocidos, desarrollando características morfológicas, conductuales y fisiológicas que permitieron a los organismos establecerse en el nuevo ambiente terrestre, o bien, sobrevivir en el viejo ambiente marino. En particular, algunos grupos de animales fueron capaces de producir sustancias con la capacidad de alterar los procesos fisiológicos normales de otras especies. Tales sustancias reciben el nombre de venenos, los cuales están compuestos por proteínas, péptidos, enzimas y otros elementos no proteicos (PEREAÑEZ y VARGAS, 2009). Por otro lado, se llama toxina a una molécula aislada, extraída o derivada del veneno de un animal, planta, hongo o microorganismo que causa algún daño, ya sea en la presa o el depredador y, en algunos casos se conoce su blanco específico.

En las últimas dos décadas se ha documentado que durante la búsqueda de nuevas moléculas bioactivas, es decir, aquellas que pueden ser de utilidad en la práctica médica, el ambiente marino se ha convertido en la principal fuente, ya que de cada 10,000 especies terrestres sólo una resulta útil para elaborar nuevos fármacos, mientras que para las especies marinas esta relación es de una por cada 70 (FERNÁNDEZ, 2009).

En la actualidad, casi todos los medicamentos que se utilizan proceden o están inspirados en productos naturales, lo que refleja la complejidad de los arsenales de compuestos farmacológicamente activos que los organismos utilizan para interactuar con otras especies en su medio (OLIVERA y TEICHERT, 2007). Un grupo de interés son los caracoles que pertenecen al género *Conus*, que se destacan porque el estudio de sus venenos ha aumentado considerablemente en el ámbito farmacéutico, principalmente desde 1985, después de los primeros estudios realizados en *Conus magus*.

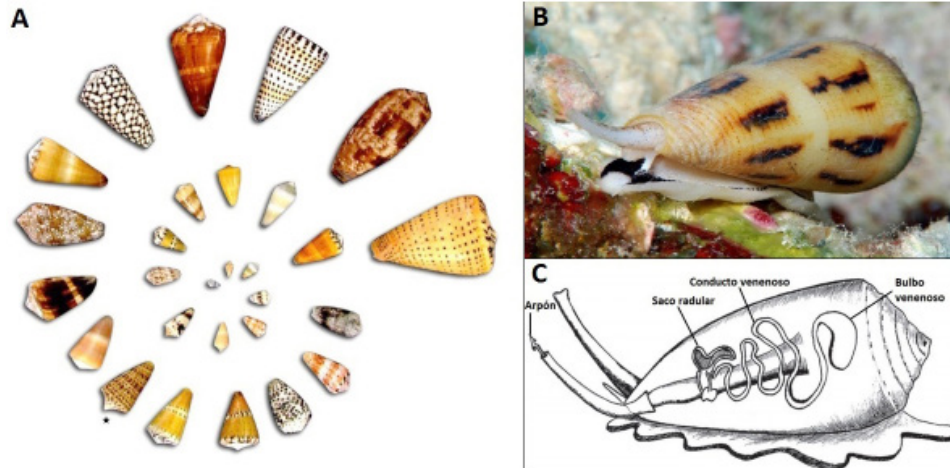
El género *Conus*

En el pasado los caracoles marinos del género *Conus*, llamados así por la forma de su concha, eran conocidos a nivel mundial por su belleza y por el valor que alcanzaron (Figura 1 A y B). Es digno de mencionarse que la picadura de algunas especies, sobre todo de aquellas que habitan el Océano Indo-pacífico, ha causado la muerte de humanos. Esto despertó un gran interés en el estudio del veneno de estos caracoles y se ha descubierto el potente efecto de sus toxinas y aplicaciones farmacológicas derivadas del mismo; es decir, se ha encontrado que los componentes individuales del veneno pueden ser utilizados como fármacos.

El veneno de estos caracoles se sintetiza en una estructura llamada conducto venenoso, que está contenido en el aparato bucal modificado característico de este grupo de moluscos (Figura 1 C), mismo que les permite cazar sus presas mediante la inyección de veneno. Se estima que existen alrededor de 50,000 componentes, neuroactivos en su mayoría, contenidos en los venenos de los *Conus*, debido a que cada especie puede producir de 100 a 200 péptidos y se reportan 500-700 especies en el género.

Figura 1 A. Ilustración del colorido de las conchas de varias especies de *Conus* del Indo-Pacífico (*excepción: especie del Golfo de México).

Figura 1 B. Fotografía de *Conus magus*. Al igual que la gran mayoría de las especies que integran el género *Conus*, presenta una concha muy atractiva a la vista. Además, este caracol es el más popular dentro del ámbito médico y científico (Tomado de Hannon & Atchison. *Marine Drugs*, 2013). Figura 1 C. Representación esquemática de un caracol *Conus* donde se muestra la ubicación del aparato venenoso, el cual consta de tres partes principales: un conducto venenoso, donde el veneno es sintetizado y almacenado; un bulbo venenoso, del cual se cree que transfiere el veneno del conducto venenoso, y un saco radular donde se almacenan las rádulas en forma de arpón, los cuales son cargados con veneno para ser inyectado en las presas. Modificado de Halai & Craik. *Natural Product Reports* (2009).



Las toxinas de los venenos de los *Conus* son llamadas comúnmente conotoxinas o conopéptidos y tienen una longitud que, en general, va de 12 hasta 30 residuos de aminoácidos. En comparación con toxinas de otros animales venenosos, generalmente compuestas hasta de 80 aminoácidos, las toxinas de *Conus* son realmente pequeñas. Muchas de éstas presentan un patrón definido de residuos de cisteína en su estructura primaria, lo que ha servido para clasificarlas en familias estructurales, mientras que el tipo de molécula que afectan permite clasificarlas en familias farmacológicas.

Dentro de las varias familias farmacológicas que existen, son de particular interés las llamadas conotoxinas alfa (α), que tienen como blanco receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). El estudio sistemático de éstas ha permitido distinguir diferentes subtipos de nAChR, dada la alta especificidad que presentan para estas proteínas de membrana (canales iónicos) (JONES y BULAJ, 2000; TERLAU y OLIVERA, 2004). A la par, estudios de biología molecular e inmunohistoquímica han demostrado la presencia de un gran número de subtipos de nAChR en tejido cerebral de mamíferos. Sin embargo, su caracterización funcional no ha sido posible del todo por la falta de antagonistas específicos.

Otras familias de conotoxinas como las mu-conotoxinas (μ), las kappa-conotoxinas (κ) y las omega-conotoxinas (ω), que tienen como blanco canales de sodio, potasio y calcio dependientes de voltaje, respectivamente, también han llamado la atención por su utilidad como estándares en la búsqueda de herramientas en neurociencias, debido a que estas proteínas de membrana están involucradas en el desarrollo de padecimientos neurológicos (ESSACK *et al*, 2012; GARATEIX *et al*, 2003).

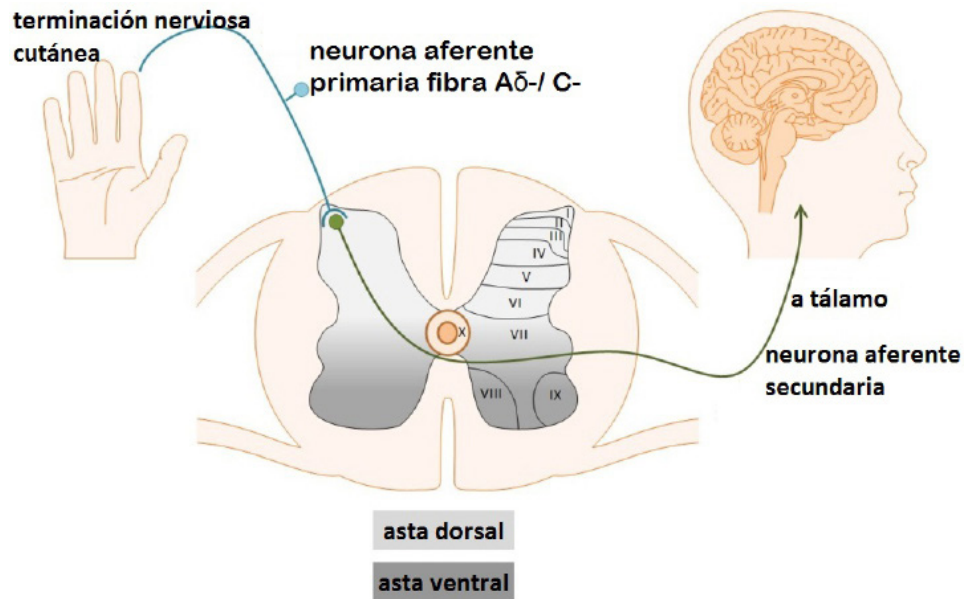
El veneno de *Conus* y el dolor

La sensación del dolor podría ser definida como un mecanismo de alerta producido por el cerebro mediante señales eléctricas y químicas en respuesta a una lesión real o inminente y activa en el cuerpo (JULIUS y BASBAUM, 2001). Se conocen dos tipos principales de dolor, el neuropático y el nociceptivo. El primero se caracteriza por tener origen a partir de una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso, que puede ocurrir a nivel de nervios periféricos (dolor neuropático periférico) o a nivel de la médula espinal o cerebro (dolor neuropático central) (GOHAY, 2005).

Por otra parte, el dolor nociceptivo es resultado de la activación de un sistema neurofisiológico, constituido por nociceptores periféricos, vías centrales de la sensibilidad dolorosa y corteza cerebral (Figura 2). Este segundo tipo de dolor se divide en dolor somático (cutáneo o tejidos profundos) y dolor visceral (dolor en los órganos internos) (GOHAY, 2005).

Figura 2 Los receptores nociceptivos en las terminaciones nerviosas cutáneas detectan estímulos nocivos en la periferia, que pueden ser mecánicos, químicos o térmicos, entre otros. Independientemente de su tipo, el estímulo sufre una conversión a una señal eléctrica llamada potencial de acción, la cual viaja por los cuerpos celulares y las fibras en la médula espinal que están organizados topográficamente en láminas (I-X). Los potenciales de acción se propagan a lo largo de las fibras axonales aferentes A δ -/C- a la terminal nerviosa en las láminas I y II del asta dorsal de la médula espinal.

Dentro de estas láminas superficiales, los nociceptores liberan neurotransmisores pronociceptivos (glutamato y sustancia P) para activar las neuronas postsinápticas del asta dorsal. Los aferentes, a continuación, siguen el tracto espinotalámico, enviando proyecciones al tálamo dorsal para el procesamiento y percepción de los estímulos dolorosos. Modificado de Hannon & Atchison. *Marine Drugs* (2013).



Péptidos de *Conus* en pruebas clínicas

Debido a los estudios realizados con las conotoxinas, se puede disponer de moléculas capaces de activar o inactivar selectivamente diversos canales iónicos o receptores en el sistema nervioso, lo que representa una herramienta invaluable para la investigación a nivel de biomedicina. Basado en lo anterior, diversos componentes del veneno de estos caracoles tienen potencial para el descubrimiento de fármacos para tratar distintos padecimientos de humanos, principalmente a nivel de sistema nervioso.

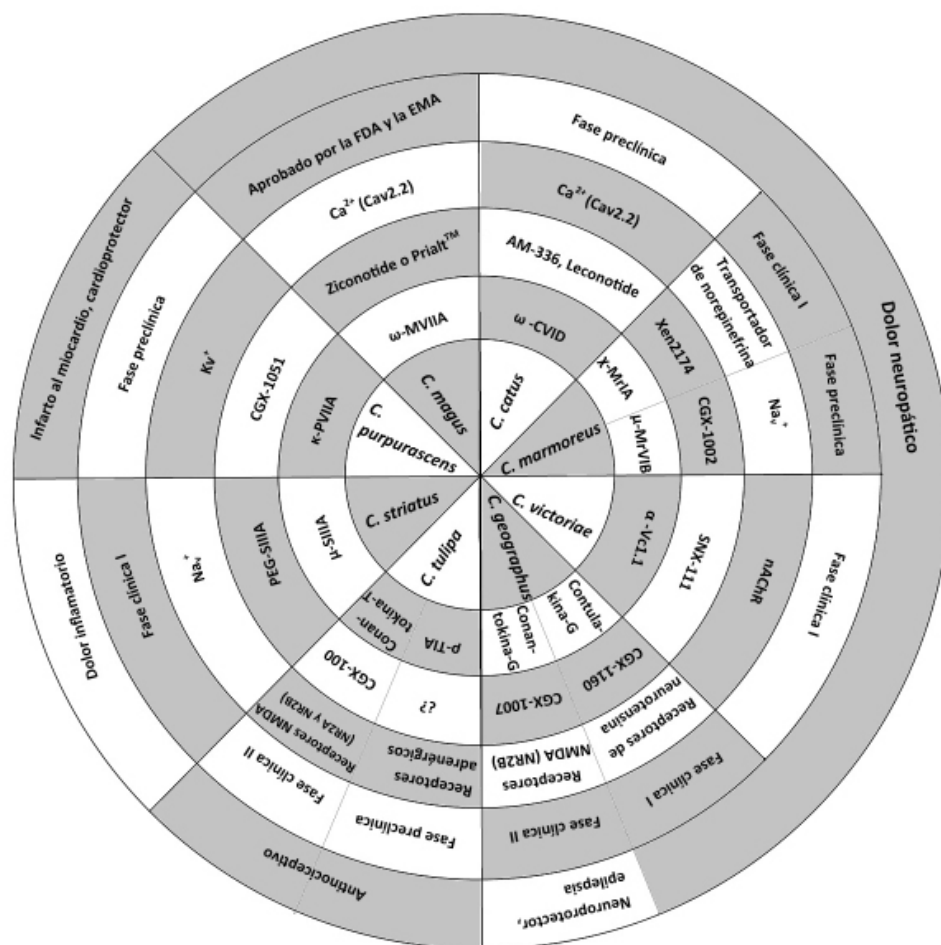
Hasta la fecha, la toxina proveniente de una especie de *Conus* más conocida y popular en el área farmacéutica es la ω -conotoxina MVIIA, aislada de *Conus magus*. Ésta es un péptido hidrofílico constituido de 25 aminoácidos y es el primer bloqueador espe-

cífico de canales de calcio dependientes de voltaje tipo N. Estos canales se expresan en diversas regiones del cerebro y mayoritariamente están concentrados en el asta dorsal de la medula espinal. Las investigaciones realizadas en este tipo de canales sugieren que son la base de estados prolongados de dolor (HANNON y ATCHISON, 2013).

La ω -conotoxina MVIIIA es conocida comercialmente como Ziconotide o Prialt (SNX-111, Patente US 5364842) y fue aprobada en el 2004 por la Food and Drug Administration (FDA) y un año después por la European Medicines Agency (EMA) para su uso en el tratamiento de dolor crónico intenso en pacientes con cáncer y SIDA (VALÍA-VERA *et al*, 2007). Este nuevo fármaco tiene como principales ventajas funcionar como analgésico, ser 1,000 veces más potente que la morfina y, además, carecer del efecto adictivo de esta droga (BINGHAM *et al*, 2010).

El éxito que tuvo el Ziconotide en el área médica inspiró a la comunidad científica para la búsqueda de más componentes dentro del veneno de las especies de caracoles Conus que, al igual que él, fueran capaces de interactuar específicamente con canales iónicos o receptores del sistema nervioso y que pudiesen ser utilizados en el tratamiento de diferentes padecimientos. Algunos ejemplos claros de ello se ilustran en la Figura 3, que incluye la información disponible relacionada con cada conotoxina o conopéptido y su estado actual en pruebas clínicas o preclínicas, según sea el caso.

Figura 3. Esquema de los péptidos extraídos de especies del género *Conus* que tienen aplicación médica comprobada o potencial terapéutico. En el centro se enlistan el nombre de las especies de las cuales se han extraído las conotoxinas o conopéptidos con utilidad en ciertos tratamientos. En el segundo nivel (de dentro hacia afuera), el nombre que reciben con base en la nomenclatura establecida para nombrar a los componentes del veneno de cada especie de *Conus* en específico. En el tercer nivel se observa el nombre farmacológico, mientras que en el cuarto se especifica el blanco molecular por el cual tiene afinidad. En el quinto nivel se muestra la fase clínica o preclínica, según sea el caso en el que se encuentra actualmente, y finalmente, en el sexto nivel, se tiene el padecimiento en el cual se utiliza o podría utilizarse como tratamiento (ADAMS *et al*, 2012; ALONSO *et al*, 2003; BINGHAM *et al*, 2010; FEDOSOV *et al*, 2012; HAN *et al*, 2008; NELSON, 2004; SHARPE *et al*, 2001).



Péptidos con potencial aplicación en tratamiento contra desórdenes neurodegenerativos

Gracias al desarrollo de nuevas técnicas de genética molecular se ha podido identificar la forma en que están compuestos los distintos tipos de canales iónicos o receptores presentes en las membranas celulares, así como las mutaciones que producen alteraciones significativas en su funcionamiento normal (GARATEIX *et al*, 2003). En muchas de las alteraciones a nivel neurológico se ha documentado la influencia de mutaciones en más de un tipo de canal iónico. Por ejemplo, en el caso de enfermedades neurodegenerativas o NDD (por sus siglas en inglés, *Neurodegenerative Diseases*), como son la enfermedad de Alzheimer, el mal de Parkinson y la esclerosis múltiple, se ha reportado una expresión y función anormal de canales iónicos, cuyo resultado fisiológico es una excitabilidad aberrante (ESSACK *et al*, 2012).

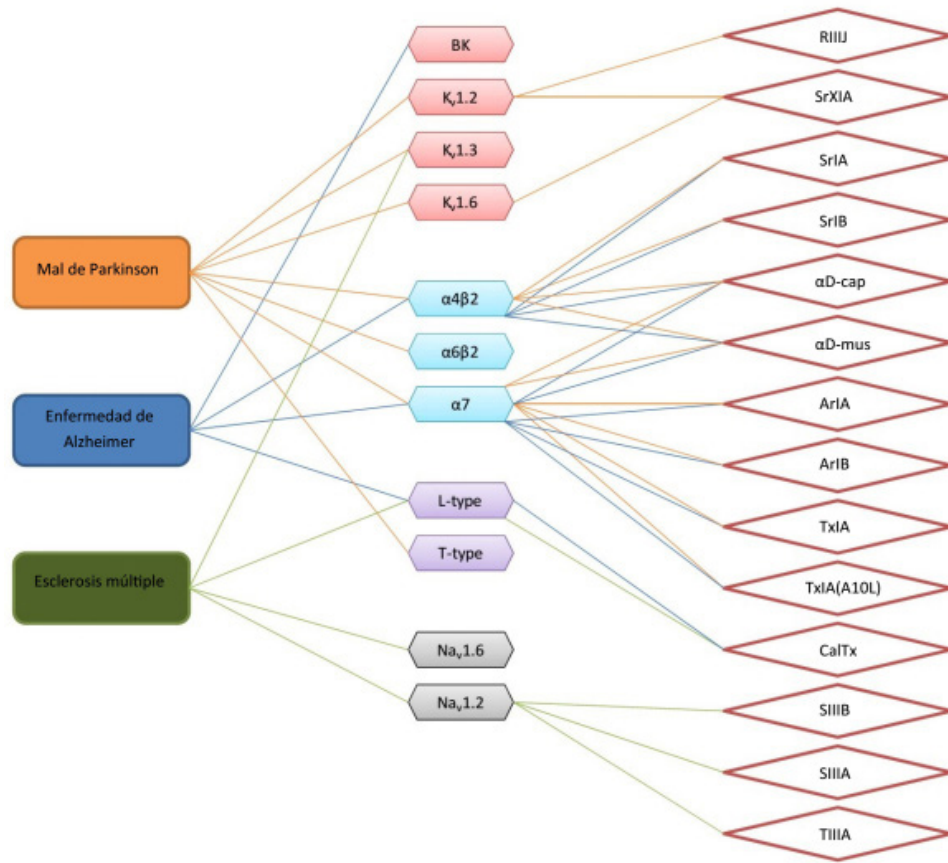
La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la pérdida neuronal de la superficie de la corteza y la reducción de la densidad de las terminales presinápticas. Se ha observado que tipos específicos de canales iónicos como nAChR ($\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$), canales de calcio (Cav1.2 y Cav1.3) y canales de potasio (BK) juegan un papel importante para el desarrollo y progresión de dicho padecimiento, dependiendo de su expresión y anomalías en su función (HAYDAR y DUNLOP, 2010; KIM y RHIM, 2011).

En el caso del mal de Parkinson, caracterizado por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas del cerebro medio y subsecuente reducción de dopamina estriatal, se ha demostrado que subtipos de nAChR ($\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 6\beta 2$), canales de calcio (tipo T, principalmente) y canales de potasio (Kv1.2, Kv1.3, y Kv1.6) juegan un papel vital en la progresión de la enfermedad (MARTEL *et al*, 2011; PEREZ *et al*, 2010; TAI *et al*, 2011).

Finalmente, en el caso de la esclerosis múltiple (que es caracterizada por la destrucción de las vainas de mielina, cicatrices glióticas y daño axonal), de la misma manera que en los otros dos padecimientos, se ha documentado la participación de canales de sodio (Nav1.2 y Nav1.6), canales de calcio tipo L (Cav1.3) y canales de potasio (Kv1.3) en la patogénesis de este padecimiento (BRAND-SCHIEBER, 2004; CRANER, 2004; WULFF, 2003).

En los últimos años se han aislado toxinas del veneno de *Conus* que presentan afinidad por los canales iónicos responsables del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Como pueden presentar efectos agonistas o antagonistas, se ha propuesto que estas toxinas puedan ser de utilidad para el tratamiento de dichas enfermedades. En la figura 4, se presentan algunos componentes del veneno de *Conus*, de los cuales se ha probado que tienen afinidad y selectividad por cada subtipo de canal documentado para estas tres enfermedades neurodegenerativas.

Figura 4. Representación esquemática de las conotoxinas y conopéptidos con posible aplicación en desórdenes neurodegenerativos. En la columna de la izquierda se enlistan tres desórdenes neurodegenerativos y en la columna de enmedio los receptores que participan en la patogénesis y progresión de estos padecimientos; en color rojo los canales de potasio, en azul los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), en morado los canales de calcio y en color gris los canales de sodio. En la columna de la derecha se enlistan las conotoxinas y los conopéptidos que tienen como blanco (específico en algunos casos), los distintos canales iónicos y receptores asociados a cada uno de los padecimientos. Modificado de Essack et al. Marine Drugs (2012).



Conclusiones

Durante millones de años de evolución, las especies que integran al género *Conus* han desarrollado complejos venenos, compuestos por numerosas conotoxinas o conopéptidos, cada uno de ellos con blancos específicos. Los estudios sobre la estructura, actividad y blanco por el cual tienen afinidad estos componentes se han vuelto populares entre la comunidad científica en las últimas tres décadas, como lo demuestra la publicación de miles de artículos de investigación sobre ellos. Dichos estudios no sólo han llevado a un mejor entendimiento del papel de los receptores iónicos, sino que también han permitido el desarrollo de nuevos compuestos con fines terapéuticos.

Aunque la aplicación de las toxinas no ha sido extensa, la literatura científica actual incluye artículos de investigación sobre algunas familias de conotoxinas, de las cuales se ha demostrado que tienen uso potencial como tratamiento para ciertas enfermedades neurodegenerativas o como analgésicos. Estas aplicaciones han surgido a partir del conocimiento de la afinidad de varias toxinas por subtipos específicos de canales iónicos o receptores que están involucrados en el desarrollo de este tipo de padecimientos.

Bibliografía

- [1] ADAMS, D. J., Callaghan, B. & Berecki, G. "Analgesic conotoxins: block and G protein-coupled receptor modulation of N-type (CaV2. 2) calcium channels". *Br. J. Pharmacol.* 2012, 166, 486–500.
- [2] ALONSO, D., Khalil, Z., Satkunanathan, N. & Livett, B. G. "Drugs from the sea: Conotoxins as drug leads for neuropathic pain and other neurological conditions". *Mini Rev. Med. Chem.* 2003, 3, 785–787.
- [3] BINGHAM, J.P., Mitsunaga, E. & Bergeron, Z. "Drugs from slugs—Past, present and future perspectives of ω -conotoxin research". *Chem. Biol. Interact.* 2010, 183, 1–18.
- [4] BRAND-SCHIEBER, E. & Werner, P. "Calcium channel blockers ameliorate disease in a mouse model of multiple sclerosis". *Exp. Neurol.* 2004, 189, 5–9.
- [5] CRANER, M. J. *et al.* "Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Nav1.2 and Nav1.6 sodium channels and Na⁺/Ca²⁺ exchanger". *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, 101, 8168–8173.
- [6] ESSACK, M., Bajic, V. B. & Archer, J. A. C. "Conotoxins that confer therapeutic possibilities". *Mar. Drugs*, 2012, 10, 1244–1265.
- [7] FEDOSOV, A. E., Moshkovskii, S. A., Kuznetsova, K. G. & Olivera, B. M. "Conotoxins: From the biodiversity of gastropods to new drugs". *Biochem. Suppl. Ser. B Biomed. Chem.* 2012, 6, 107–122.
- [8] FERNÁNDEZ GARCÍA, A. "La farmacia marina". *Sesenta y más*, 2009, 46–51.
- [9] GARATEIX, A., García, T., Salceda, E. & Soto, E. "Compuestos de origen marino como instrumentos para el estudio del sistema nervioso". *Avicennia*, 2003, 16, 6–12.
- [10] GOHAY, O. "Contribution of ion channels in pain sensation". *Modulator*, 2005, 19, 9–13.
- [11] HALAI, R. & Craik, D. J. "Conotoxins: natural product drug leads". *Nat. Prod. Rep.* 2009, 26, 526–536.
- [12] HAN, T. S., Teichert, R. W., Olivera, B. M. & Bulaj, G. "Conus venoms - A rich source of peptide-based therapeutics". *Curr. Pharm. Des.* 2008, 14, 2462–2479.
- [13] HANNON, H. & Atchison, W. "Omega-conotoxins as experimental tools and therapeutics in pain management". *Mar. Drugs*, 2013, 11, 680–699.
- [14] HAYDAR, S. N. & Dunlop, J. "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors - Targets

- for the development of drugs to treat cognitive impairment associated with schizophrenia and Alzheimer's disease". *Curr. Top. Med. Chem.* 2010, 10, 144–152.
- [15] JONES, R. & Bulaj, G. "Conotoxins-New vistas for peptide therapeutics". *Curr. Pharm. Des.* 2000, 6, 1249–1285.
- [16] JULIUS, D. & Basbaum, A. I. "Molecular mechanisms of nociception". *Nature*, 2001, 413, 203–210.
- [17] KIM, S. & Rhim, H. "Effects of amyloid- β peptides on voltage-gated L-type Cav1.2 and Cav1.3 Ca(2+) channels". *Mol. Cells*, 2011, 32, 289–294.
- [18] MARTEL, P., *et al.* "Role of Kv1 potassium channels in regulating dopamine release and presynaptic D2 receptor function". *PLoS One*, 2011, 6, 1–12.
- [19] NELSON, L. "Venomous snails: One slip, and you're dead..." *Nature*, 2004, 429, 798–799.
- [20] OLIVERA, B. M. & Teichert, R. "Diversity of the neurotoxic *Conus* peptides: A model for concerted pharmacological discovery". *Mol. Interv.* 7, 251–260 (2007).
- [21] PEREAÑEZ, J. A. & Vargas, L. J. "Neurotoxinas de invertebrados como alternativas terapéuticas y herramientas en investigación básica". *Vitae*, 2009, 16, 155–163.
- [22] PEREZ, X. A., Bordia, T., McIntosh, M. J. & Quik, M. " $\alpha 6\beta 2^*$ and $\alpha 4\beta 2^*$ Nicotinic receptors both regulate dopamine signaling with increased nigrostriatal damage: Relevance to Parkinson's disease" *Mol. Pharmacol.* 2010, 78, 971–980.
- [23] SHARPE, I. *et al.* "Two new classes of conopeptides inhibit the $\alpha 1$ -adrenoceptor and noradrenaline transporter". *Nat. Neurosci.* 2001, 4, 902–907.
- [24] TAI, C.H. *et al.* "Modulation of subthalamic T-type Ca^{2+} channels remedies locomotor deficits in a rat model of Parkinson disease". *J. Clin. Invest.* 2011, 121, 3289–3305.
- [25] TERLAU, H. & Olivera, B. M. "Conus venoms: A rich source of novel ion channel-targeted peptides". *Physiol. Rev.* 2004, 84, 41–68.
- [26] VALÍA-VERA, J. C. *et al.* "Ziconotide: una alternativa innovadora en el dolor crónico neuropático intenso". *Rev. Neurol.* 2007, 45, 665–669.
- [27] WULFF, H. *et al.* "The voltage-gated Kv1.3 K^+ channel in effector memory T cells as new target for MS". *J. Clin. Invest.* 2003, 111, 1703–1713.