

Sustancias venenosas que pueden curar

Laboratorios, universidades y empresas europeas se han unido para identificar, recopilar, analizar, y secuenciar las toxinas de 203 especies animales y analizar sus posibilidades terapéuticas

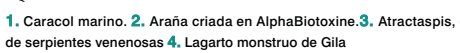
PARIS
LAURA D. RÓDENAS
dirredaccion@diariomedico.com

Hay venenos que matan. Sin embargo, donde la mayoría de los mortales ven una amenaza, el consorcio europeo Venomics ve un vastísimo arsenal terapéutico. Esta alianza, integrada por laboratorios de universidades y empresas de Bélgica, Dinamarca, Francia, Portugal y España, ha identificado una serie de péptidos con potencial farmacológico en obesidad, diabetes, patologías cardiovasculares y patologías autoinmunes.

La naturaleza tóxica de un veneno está vinculada a un amplio espectro de complejidad química dispuesto para impactar en un blanco molecular clave. Cada toxina por separado e inyectada en una dosis más modesta puede ser beneficiosa. Venomics, financiado con seis millones de euros de la UE, abraza esta precisión biológica natural para presentar la mayor base de datos mundial de venenos, con más de 25.000 secuencias de toxinas sintéticas, de las que ya hay 4.000 secuenciadas, procedentes de 203 especies animales y de tamaños dispares.

El ziconotide, uno de los péptidos venenosos que produce un caracol marino del Pacífico y que paraliza a sus víctimas, se utiliza desde hace algunos años como un potentísimo analgésico; lógico si se piensa en la necesidad del lento predador de inmovilizar a la presa. Y la exenatida, proveniente de la saliva del lagarto monstruo de Gila, funciona en diabetes tipo 2, ya que contiene similares aminoácidos a la insulina humana. Son ejemplos aislados del tándem naturaleza y farmacología actual. La comunidad científica ya contaba con dos bancos de datos: *Conoserver*, con 1.500 toxinas de caracoles venenosos, y *Aracoserver*, con 6.000 muestras de arácnidos.

"Véase el salto cuantitativo y cualitativo", remarcó Frédéric Ducancel, responsable del área de recolección del proyecto y de la Comisión de Energía Atómica (CEA). Más aún cuando



1. Caracol marino. 2. Araña criada en AlphaBiotoxine. 3. Atractaspis, género de serpientes venenosas. 4. Lagarto monstruo de Gila

membros de Venomics viajaron a la Guayana francesa, la isla Mayotte y Polinesia para recoger animales nunca estudiados. En el repertorio final figuran escolopendras, peces, pulpos e insectos como avispas, abejas y hasta hormigas. Algunas lagunas se suplieron con la contratación de la empresa belga AlphaBiotoxine, especializada en la cría de animales venenosos.

Este banco es sometido a técnicas de *screening* para evaluar su actividad frente a dianas específicas y ya hay 30 moléculas validadas. La otra parte de esta librería se analizará en los próximos meses. "En paralelo, los *hits* que han dado una reacción positiva serán caracterizados en términos de afinidad, selectividad, estructura y función y, según los resultados, se patentarán", dijo Nicolas Gilles, coordinador de Venomics. "Sin las tecnologías ómicas el reto habría sido imposible", agregó Rebeca Miñambres, jefa de departamento I+D de la valenciana Sistemas Genómicos, que ha cubierto el flanco tecnológico. "La

transcriptómica *de novo* es una herramienta muy potente. Es como montar un puzzle de 500.000 piezas sin el dibujo de referencia. En Venomics, de las 203 especies analizadas no teníamos el genoma de referencia y nuestro reto era analizarlo todo", recordó Miñambres.

MARCA ESPAÑA

Sistemas Genómicos ha acelerado la fase de identificación de moléculas activas de una forma exponencial. Ciertamente que cuatro años, los que acumula el proyecto, han sido suficientes para ofrecer resultados prometedores. Hasta la fecha el proceso guiado por bioensayo figuraba como el método de referencia para el descubrimiento de fármacos derivados de fuentes naturales. Sin embargo, como recordó Gilles, "este flujo de trabajo es lento e incompatible con la investigación a gran escala de los venenos, ya que sólo permite caracterizar una molécula a la vez".

Así las cosas, Venomics optó por explorar los códigos genéticos de estos péptidos con el enfoque parale-

lo masivo, posible gracias a una combinación de vanguardia de análisis genómicos (transcriptómica) y métodos bioquímicos (proteómica). "El veneno se enviaba al equipo de proteómica y la glándula, de la que extraímos el ARN, al de transcriptómica", aclaró Miñambres.

El refinamiento tecnológico ha permitido una sensibilidad inigualable. "Hemos desarrollado la tecnología para trabajar con organismos desconocidos y con requerimientos de material de partida ínfimos, llegando a reducir hasta

veinte veces la necesidad mínima", añadió Miñambres. Con esto, Sistemas Genómicos abre la puerta a la identificación de secuencias de animales cuyo genoma aún no se ha estudiado, además de irrumpir con fuerza en la nanovenómica. Desde el consorcio señalan que la mayoría de especies venenosas son de pequeño tamaño y los avances en este campo serán determinantes. Estudios piloto han demostrado la posibilidad de trabajar con extractos de glándulas de arañas menores de 5 milímetros, permi-

tiendo detectar más de 300 componentes.

'SCREENING'

Renaud Vincentelli, del Centro Nacional de Investigación Científica de la Universidad Aix Marsella, insistió en la importancia del protocolo para la producción, purificación y caracterización de 4.000 toxinas recombinantes a partir de residuos en sólo seis meses.

Venomics almacena en su base de datos más de 25.000 secuencias de toxinas sintéticas, y 4.000 ya secuenciadas, de 203 especies animales

"La mayoría de los pasos se automatizaron y robotizaron, lo que explica, en parte, la rapidez en la producción frente a los *pipelines* tradicionales". Recogiendo el testigo de la descripción del ARN, Vincentelli, al frente del equipo de producción, facturó los péptidos sintéticos aplicando la síntesis química o la producción en bacterias.

El futuro, según Frosty Loechel, director de farmacología molecular de Zealand Pharma, es someter los péptidos a *screening*. "Zealand Pharma y CEA están secuenciando las 4.000 toxinas en un panel de cuatro ensayos. Dos fueron ensayos celulares para identificar *hits* en patologías inflamatorias, diabetes u obesidad; los otros podrían avanzar en patologías inflamatorias o autoinmunes".

Ambas compañías planean seguir con el *screening* de *hits* con potencial terapéutico al terminar Venomics. ¿La principal traba? Si bien la naturaleza es sabia, la biodiversidad tiene fronteras y, a menudo, las corporaciones y estados ponen un precio, insinuó Ducancel. De ahí, por cierto, la limitación a especies del territorio francoeuropeo del proyecto.