Serpientes de cascabel, recurso químico invaluable

Rattlesnakes, an invaluable chemical resource

Por José Fernando Lazcano Pérez y Adrián Marcelo Franco Vásquez

Resumen: Las serpientes de cascabel son originarias de México y tienen millones de años. Su veneno es una mezcla de muchas sustancias, las fosfolipasas y las proteasas son las más importantes pues están implicadas en los síntomas fisiopatológicos debido a la mordedura de esta. Estas sustancias se estudian para saber su mecanismo y hallar antídotos y compuestos químicos nuevos que permitan combatir varios padecimientos incluido el cáncer.
Palabras clave: serpientes de cascabel, veneno, proteínas, fosfolipasa, proteasa.

Abstract: Rattlesnakes were originated in Mexico millions of years ago. Their venom is a mixture of many substances being phospholipases and proteases some of the most important since they are involved in the physiopathological symptoms of their bite. These substances are studied in order to know their mechanisms and to find antivenoms and novel chemical compounds that will allow us to trear several aliments including cancer.
Keywords: rattlesnakes, venom, proteins, phospholipase, protease.

Cada determinado tiempo, Ana cuelga dos víboras de cascabel, desolladas y saladas, para descongelarlas y secarlas completamente al sol. Espera de tres a cinco días y las corta en pedazos de tamaño apropiado para ponerlas en el mismo molinillo en donde muele cacao y canela. Una vez hechas polvo, las coloca en las cápsulas vacías que ha comprado previamente en la botica y las guarda en un frasco. Todos los días, su abuela, quien padece cáncer de mama, toma dos de estas cápsulas después de cada comida. En la región donde vive se piensa que consumir serpiente de cascabel ayuda a combatir el cáncer y algunas otras enfermedades. Cuando le preguntamos si había visto mejoría en su abuela, Ana nos dijo que junto con la quimioterapia el cáncer había sido superado.

Según los estudios filogenéticos, las serpientes de cascabel se originaron en México hace millones de años y se esparcieron hacia el norte y el sur, diversificándose en todas las especies que hoy conocemos: 50, de las cuales 22 son endémicas de México (Borja *et al.*, 2018). Estas serpientes son exclusivas del continente americano y la característica que las hace únicas en su tipo, o excepcionales, es un cascabel que se encuentra en la sección final del cuerpo, hecho de queratina (la proteína que forma los cuernos, plumas y pelo en los animales y, también, nuestras uñas) y está formado por una serie de anillos entrelazados que la serpiente vibra para hacerlos chocar y producir el clásico sonido que asociamos con peligro.

Existen muchísimas especies venenosas, como las nauyacas o cuatro narices, los cantiles, los coralillos, y hasta serpientes marinas, pero un tipo en particular captó la atención lo suficiente para aparecer en códices, pinturas y ser la representación de ciertas divinidades: la serpiente o víbora de cascabel. Todas las culturas

del México prehispánico le rendían culto. El dios azteca Quetzalcóatl y su homólogo en la cultura maya, Kukulcán, son representados como serpientes con plumas; el escudo nacional mexicano es un águila devorando a una. Son un tema excepcional, recurrente y simbólico en la obra de muchos artistas y naturalistas antiguos y modernos (Fig. 1).



Figura 1. Las serpientes en el Arte. **Izquierda:** Patria 2016 del pintor mexicano Rocco Almanza (Técnica mixta collage: dibujo, acuarela, filatelia y papel moneda sobre papel algodón, 70X50 cm). **Derecha:** *Crotalus culminatus* del biólogo Juan Carlos Martínez (lápices de colores sobre papel, 45X35 cm).

Estas serpientes son temidas, pero también son utilizadas en la medicina tradicional de varias regiones. El culto, el temor y la creencia de ser curativas se deben, además de su tamaño, movimientos estilizados, su crecimiento a través de mudas y que son muy astutas, a que todas producen un potente veneno en unas glándulas que se encuentran en la base de sus colmillos. Estos colmillos son largos, retráctiles y tienen un conducto por donde pasa el veneno que inyectan al morder. La mordedura es considerada peligrosa y, en su mayoría, requieren atención médica urgente. Entre las especies más tóxicas están la diamantada oriental (*Crotalus adamanteus*), diamantada occidental (*C. atrox*) y la cascabel mexicana occidental (*C. basiliscus*) (Fig. 2).



Figura 2. Serpientes de cascabel. **Izquierda en orden descendente:** *Crotalus basiliscus, C. molossus nigrescens* y *C. atrox*. **Derecha**: *C. adamanteus* en su hábitat natural. **Fotos:** Eric Centenero Alcalá.

UNA QUÍMICA MUY INTERESANTE

El veneno de las serpientes de cascabel es una mezcla de muchas sustancias químicas. Contiene moléculas pequeñas, como sales, serotonina, péptidos, proteínas y otras moléculas orgánicas. En caso de una mordedura, el sitio de la agresión comienza a cambiar de color y se inflama hasta que en determinado tiempo se torna morado oscuro, casi negro, y la zona queda tan inflamada que se deforma. El dolor es extremadamente fuerte y la presión arterial disminuye de forma alarmante. Cada uno de estos síntomas es producido por una molécula específica dentro del veneno. Los toxinólogos se encargan de aislar estas moléculas para saber su estructura química, cómo causan esos efectos y aprovechan esos mecanismos para crear antídotos y desarrollar moléculas de uso farmacéutico (Franco Vásquez *et al.*, 2023).

¿Qué son estas sustancias químicas y cómo funcionan? Describir todas las sustancias en el veneno requeriría un libro entero, así que hablaremos solo de algunas y de forma breve. Comencemos por definir qué es son las enzimas: proteínas que aceleran reacciones químicas que de otra manera sucederían muy lentamente. Las serpientes de cascabel tienen varios tipos de proteínas con actividad enzimática, pero dos tipos forman la mayor parte del veneno: fosfolipasas A_2 y proteasas. Las fosfolipasas A_2 (PLA_2), de tamaño mediano (aprox. 14 kDa), hidrolizan fosfolípidos en un sitio específico, es decir, rompen, con ayuda de una molécula de agua, un tipo de grasas que forman la membrana de las células (Fig. 3). La ruptura genera un ácido

graso y un lisofosfolípido. Cuando son inyectadas en una mordedura generan parálisis, toxicidad muscular y hemólisis (rompimiento de glóbulos rojos). Cabe resaltar que estas moléculas necesitan de un ion de calcio que es esencial para su actividad enzimática. Por otro lado, las proteasas son proteínas más grandes (25-80 kDa) que destruyen a otras proteínas. Algunos ejemplos muy reconocidos son la papaína y la bromhelina, presentes en la papaya y la piña, respectivamente. Esta es la razón por la que puedes ablandar la carne con papaya o consumir piña después de disfrutar tantos tipos de carne en un restaurante de espadas y tener mejor digestión.

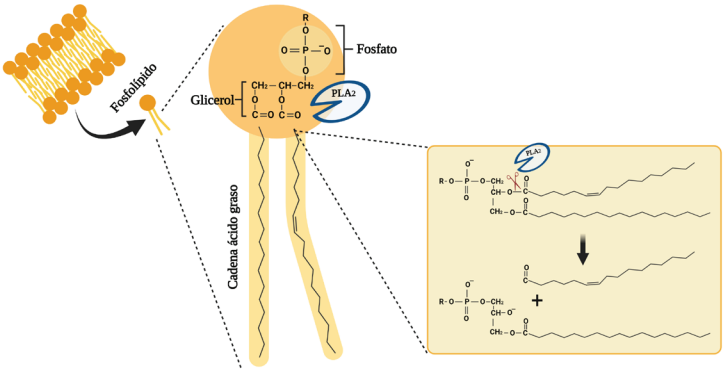


Figura 3. Mecanismo de reacción de una fosfolipasa A_2 (PLA_2). La molécula de fosfolipasa (aquí representada con forma de Pac Man) corta al fosfolípido de la membrana celular en el sitio indicado con tijeras, produciendo el ácido graso correspondiente y un lisofosfolípido (creado con Biorender.com).

Las proteasas de las serpientes son tan potentes que destruyen el tejido con el que entran en contacto y junto con las fosfolipasas causan esa coloración e inflamación característica en el sitio de la mordedura (Fig. 4).

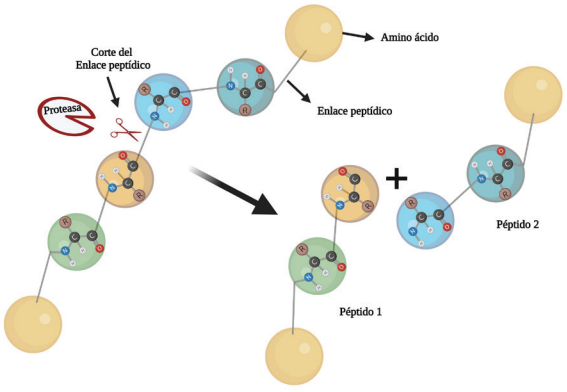


Figura 4. Las proteasas cortan las proteínas en el enlace peptídico de sitios específicos, dando lugar a péptidos o proteínas más pequeñas.

Las fosfolipasas y proteasas son las moléculas mayormente implicadas en el proceso de envenenamiento por mordedura de serpientes de cascabel; estudiarlas ha llevado al desarrollo y mejoramiento de antivenenos. Además, debido a que las fosfolipasas se unen a moléculas muy específicas dentro de ciertas células para destruirlas, se ha aplicado el mismo principio para utilizarlas contra tumores cancerosos (Fig. 5).

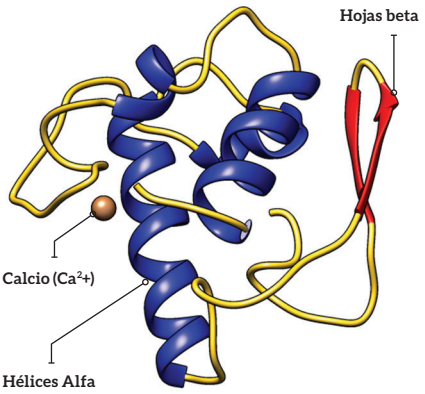


Figura 5. Estructura tridimensional de una molécula de fosfolipasa A_2. La cadena de aminoácidos (amarillo) contiene tres hélices alfa (azul) y una hoja plegada beta (rojo). Además, estas moléculas requieren forzosamente de un ion de calcio (dorado) para ejercer su actividad enzimática.

LAS SERPIENTES NO CURAN EL CANCER

La medicina tradicional de algunas zonas de México considera a las serpientes de cascabel como remedio contra varios padecimientos y esto incluye desde consumirla o beber el veneno hasta dejarse morder por ellas. Cabe mencionar que ninguno de estos procedimientos está validado por la medicina moderna o experimentos científicos

serios, por lo cual podemos afirmar que se trata de una creencia errónea. Sin embargo, todo esto ha dado pie a investigar las propiedades del veneno y sus componentes, y a la fecha hay una serie de descubrimientos muy interesantes e incluso prometedores. Un estudio reciente mostró que las fosfolipasas de la serpiente de cascabel de cola negra (*C. molossus nigrescens*) pueden inhibir células de tumores cerebrales en ratas hasta en 90% y en concentraciones más bajas que una quimioterapia comercial (Lazcano-Pérez *et al.*, 2022). Se han reportado resultados similares con otras especies de serpientes, lo cual despierta el interés de los investigadores en la búsqueda de medicamentos anticancerígenos más potentes que los actuales. Esto no significa que bebiendo el veneno o comiendo a la serpiente podamos curar el cáncer, se requiere más tiempo para conocer la sustancia que tiene esta propiedad y estudiarla a fondo para utilizarla.

En México, las serpientes de cascabel se encuentran amenazadas por dos razones principales: la pérdida de su hábitat y la caza indiscriminada por ser percibidas como organismos dañinos. Poco se difunde que ayudan a regular las poblaciones de especies que son potencialmente dañinas para un ecosistema o para la salud humana, como los roedores. Por ejemplo, en Norteamérica, donde existe la enfermedad de Lyme, las cascabel regulan la población de los roedores hospederos de la garrapata que porta la bacteria *Borrelia burgdorferi*. Sin embargo, en ocasiones la desinformación o ignorancia nos lleva a realizar acciones incorrectas e influir de manera directa o indirecta sobre la vida de otros seres.

La abuelita de Ana superó el cáncer, pero es muy probable que haya sido por la quimioterapia y los excelentes cuidados médicos que recibió. Cazar a estas serpientes porque se piense que pueden curar enfermedades es otra razón por la que su población disminuye. Debemos respetarlas y conservarlas, porque aún no sabemos qué molécula en su complicada química podría inspirar una futura cura.

Referencias

Borja, Miguel, *et al.* (2018). "Ontogenetic change in the venom of Mexican black-tailed rattlesnakes (*Crotalus molossus nigrescens*)", en *Toxins*, vol. 10, núm. 12,

Franco-Vásquez, Adrián Marcelo, Lazcano-Pérez, Fernando y Arreguín-Espinosa, Roberto (2023). "Animales venenosos: una propuesta terapéutica", en *Revista de divulgación científica iBIO*, vol. 5, núm. 2,

Lazcano-Pérez, Fernando *et al.* (2022). "Chemical structure of three basic Asp-49 phospholipases A2 isolated from *Crotalus molossus nigrescens* venom with cytotoxic activity against cancer cells", en *Toxicon*, vol. 210.





José Fernando Lazcano-Pérez es egresado de la Facultad de Química de la UAEMéx. Realizó el Doctorado en Ciencias en la UNAM y trabaja en el Laboratorio de Biomacromoléculas 2 del Instituto de Química de esta última universidad. Es especialista en toxinas de origen animal. Autor de 18 artículos en revistas internacionales indizadas, dos capítulos de libros y artículos de divulgación científica. Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores.

Adrián Marcelo Franco-Vásquez es licenciado en Biología y Química por la Universidad de Caldas, Colombia, y maestro en Ciencias por la UNAM. Su interés se centra en toxinas de serpientes y antivenenos. Coautor de artículos en revistas nacionales e internacionales. Actualmente realiza el Doctorado en Ciencias en el Posgrado en Ciencias Bioquímicas de la UNAM.