



VENENOS DE CARACOLES MARINOS EN EL DESARROLLO DE FÁRMACOS CONTRA ENFERMEDADES CRÓNICAS

Johanna Bernáldez Sarabia,

Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, departamento de Innovación Biomédica.
Ensenada, Baja California, México c.p. 22860. jbernaldez@cicese.edu.mx

Conotoxinas, caracoles marinos, enfermedades crónicas.

Los caracoles marinos del Género *Conus*, han desarrollado exitosamente un arsenal de toxinas presentes en sus venenos llamadas conotoxinas, mismas que en su nicho ecológico son utilizadas como defensa, caza o contra competidores. Se ha evidenciado que cada especie presenta un coctel único de toxinas que van dirigidas a diferentes blancos moleculares. De forma general, estas conotoxinas tienen su efecto en canales iónicos y receptores de membrana, actuando de manera específica y con alta afinidad. Por lo tanto, su caracterización bioquímica ha llegado a ser de alto valor farmacológico para el tratamiento de diferentes enfermedades. Son muchos los trabajos que se han realizado en la búsqueda y empleo de estos compuestos peptídicos en enfermedades crónicas, destacando dolor y enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson, entre otros ⁽¹⁾.

De las más de 700 especies que tiene el Género *Conus*, México cuenta con el 10 % de esa riqueza. Nuestra intervención en esa búsqueda de nuevas moléculas con potencial biomédico, nos ha conducido a abordar diferentes padecimientos. Esto incluye la identificación y caracterización de conotoxinas con actividad en modelos de enfermedades crónicas, dolor crónico y otros procesos inflamatorios.

Un ejemplo de estos resultados es la identificación de una conotoxina nombrada RsXXIVA, aislada del veneno de *Conus regularis*, que mostró tener efecto analgésico en un modelo murino de dolor persistente, o prueba de formalina. Donde los resultados demostraron que esta conotoxina (0.85 mg/kg, IP) disminuye en un 77% la respuesta conductual asociada a dolor, como consecuencia de una reacción inflamatoria en el tejido periférico ⁽²⁾. La ventaja de RsXXIVA sobre lo descrito en la literatura, es su acción anti-nociceptiva administrada IP sobre el efecto observado para otras conotoxinas vía intratecal⁽³⁾. Por otro lado, la conotoxina cal16b aislada de la especie *C. californicus* en sus versiones cal16b_1 (forma globular) y cal16b_2 (forma de lazos) tiene como blanco molecular los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje. Asimismo, han mostrado afectar la respuesta inflamatoria modulando la expresión de genes pro- y anti-inflamatorios como IL1B, IL12p40, TNF- α e IL10 en la línea celular de macrófagos murinos ⁽⁴⁾. Lo que ha llevado a su evaluación en modelos de enfermedad inflamatoria crónica.

De lo anterior se concluye que la diversidad de moléculas presentes en los venenos de las especies del Género *Conus* tienen gran potencial para el descubrimiento de nuevos compuestos con actividad biomédica y otras aplicaciones.

1. Essack M, Bajic VB, Archer JAC. (2012). Conotoxins that confer therapeutic possibilities. *Marine Drugs* 10:1244-1265.
2. Bernáldez JS, Román S, Martínez O, Jiménez S, Vivas O, Arenas I, Corzo G, Arreguín R, García DE, Possani LD, Licea A. (2013). A *Conus regularis* conotoxin with a novel eight-cysteine framework inhibits Cav2.2 channels and displays an anti-nociceptive activity. *Marine Drugs* 11:1188-1202.
3. McGiven JG. (2007). Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 3(1): 69-85.
4. Cervantes K, Bernáldez J, Licea A. (2013). Effect of two synthetic disulfide bond variants of a 13-mer toxin from *Conus californicus* on the transcription of pro-inflammatory cytokines induced by LPS. *Toxicon* 70:82-85.