

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

La dosis hace el veneno... o la terapia

Karina Galache · Tuesday, April 30th, 2024

Categorías: [Cuartil Uno](#), [Ciencias Exactas](#)

Más de una vez, a lo largo de nuestra vida, nos ha picado una abeja y de inmediato sentimos dolor. ¿Es por el aguijón que se nos quedó enterrado? La verdad no. Tal dolor es una respuesta de nuestro sistema nervioso por un exceso de inflamación en las células de la piel, producido por el veneno que la abeja nos inyectó. Éste y otros venenos se componen, entre otras cosas, de una enzima de apenas 14-16 kDa (kilodaltons) que se llama Fosfolipasa A2, o PLA2 por sus siglas en inglés. Esta pequeña enzima, o proteína, funge como el agente activo que desencadena el proceso inflamatorio y corresponde a cerca del 15% del peso seco del veneno.

La PLA2 tiene la habilidad particular de cortar fosfolípidos. Específicamente, corta la cola derecha (sn-2) de éstos (Fig. 1). Los fosfolípidos, dicho sea de paso, son moléculas con un extremo polar o cabeza (que le gusta el agua) y una cola no-polar (o hidrófoba, que evita el agua). Son los responsables de generar una barrera llamada “membrana”, que da soporte a receptores proteicos presentes en todo organelo, toda célula, y en todo tejido de nuestro cuerpo, por ejemplo, en las células de la piel. Así que la abeja, asustada por el instinto de una amenaza, nos inyecta un “shot” de enzima y ésta, al instante, comienza a realizar la función para la que fue diseñada: cortar colas derechas de fosfolípidos desencadenando un mecanismo inflamatorio en las células circunvecinas. Un verdadero pandemónium molecular. Cabe señalar que todos los venenos, de serpiente, araña, abeja, avispa, entre otros, cuentan con este poderoso corta-lípidos, donde la especie busca paralizar a su presa por un exceso de inflamación, o bien, usarlo como mecanismo de defensa cuando se ve amenazada.



Figura 1. La Fosfolipasa A2 de tipo secretada (sPLA2) corta la cola sn-2 de un fosfolípido de la membrana plasmática, la cual corresponde al ácido graso poliinsaturado: ácido araquidónico. Este ácido graso puede ser procesado posteriormente hasta por 3 tipos de enzimas, donde particularmente la ciclooxigenasa (COX1 o COX2) se encarga de transformarlo en prostaglandinas, las cuales participan como mediadoras del proceso fisiológico de inflamación, dolor y fiebre.

Puesto que evolutivamente la PLA2 se ha convertido en una máquina perpetua y eficiente de corte, ésta corta sin parar la cola derecha de tantos fosfolípidos como le sea posible en las células cercanas donde fue inyectada. Después del dolor viene una hinchazón, producto de la inflamación, donde un colectivo de agentes del sistema inmune se reúne para revisar la zona y tratar de detener el festín de la PLA2. La alta sensibilidad de una región del cuerpo inflamada, tal que el mínimo

tacto en la zona genera un gran dolor, es algo que hemos sufrido.

Por alguna extraña razón, interesante y aún bajo estudio, en la fisiología humana necesitamos de un “barbero” de lípidos, donde no solo contamos con la PLA2 sino que también producimos otras primas hermanas de ésta (e.g. PLA1, PLC y PLD), con la encomienda de cortar distintas zonas del fosfolípido, donde a su vez, cada producto regula determinado proceso celular de forma única. Y, por si fuera poco, en nuestro cuerpo contamos con diversos tipos de PLA2, cuyas diferencias estructurales tan sutiles les permiten cortar colas de lípidos de distintos tipos y en variados contextos celulares y tejidos de nuestro cuerpo. Gracias a estos mecanismos, podríamos afirmar que tenemos micro-periodos de inflamación y desinflamación donde la PLA2 actúa de una forma sumamente regulada. Cuando por factores externos ocurre un desbalance en la producción de PLA2, caemos en una inflamación constante o crónica. Entonces se activan las alarmas. Una inflamación crónica en el sistema nervioso o cerebro puede presentarse en las enfermedades de Alzheimer, migraña o epilepsia. La inflamación en el tejido muscular se presenta en la esclerosis múltiple, mientras que en la piel (el órgano más grande del cuerpo) da lugar a dermatitis atópica, psoriasis, calvicie, entre otras. Hasta una hernia discal está asociada con la PLA2. En pocas palabras, un exceso de inflamación no siempre se asocia a la picadura de una abeja.

La hidrólisis de fosfolípidos producida por la enzima PLA2 es solo el primer paso de una ruta metabólica que termina en la síntesis de ácido araquidónico (AA), formado por una cadena de 20 átomos de carbono y 5 dobles enlaces entre éstos (Fig. 1). Este ácido graso poliinsaturado o PUFA (por sus siglas en inglés), genera moléculas proinflamatorias al ser metabolizado. Por lo tanto, es importante aclarar que una actividad de la PLA2 no siempre implica inflamación, pues se requiere una acumulación de AA para desencadenar el proceso.

En lo que respecta a los venenos, no todo es dañino. Se sabe que la PLA2 de abeja, así como de algunas otras especies, en la dosis adecuada, puede tener efectos irónicamente terapéuticos de tipo antimicrobiano, antitumoral, anti-inflamatorio, anti-neurodegenerativo, antinociceptivo, entre otros. El truco está en que si la PLA2 de abeja gusta de cierto tipo de fosfolípidos presentes en una bacteria (e.g. *E.Coli*), entonces probabilísticamente esta bacteria sería cortada en mayor proporción que nuestras células. Dicho de otra forma, una micro-inflamación pudiera generar estragos a determinados microorganismos invasores, células de cáncer, o poner orden en determinadas regiones de una célula propia del cuerpo humano.

Por otra parte, ¿qué decir de aquellos compuestos que pueden regular la función de dichas PLA2? Evolutivamente, las especies han generado agentes que acompañan a la PLA2 en los venenos. Sin embargo, aún falta mucho por comprender el rol que juega cada uno y la sinergia que presentan al momento de inyectarse juntos. En el caso de la abeja, se sabe que una pequeña molécula llamada “melitina” permite potenciar la acción de corte (inflamatoria) de la PLA2. Del mismo modo, se sospecha que otros péptidos presentes en el veneno, que generan poros en la membrana, tienen una acción biológica conjunta para atacar por todos lados a una presa, o defenderse de algún depredador.

Las plantas también han desarrollado evolutivamente algunos biocompuestos (como los polifenoles) para defenderse de algunas plagas de microorganismos, mientras que otros depredadores serán atraídos para consumir el fruto, y luego de una buena digestión, ayudar a la planta a esparcir su semilla en otros lugares. Así que, cuando el ser humano consume cierto tipo de plantas (raíz, semilla, tallo, fruto, flor, hoja o resina), algunos biocompuestos pueden presentar un efecto anti-inflamatorio sorprendente.

De lo anterior, se desprende que aquellos biocompuestos con propiedades anti-inflamatorias como el resveratrol, el CBD, la quercetina, el ácido oleanólico, tienen la propiedad de inhibir a la enzima que desencadena el proceso inflamatorio en la membrana celular. Recientemente, dimos un pequeño gran paso en la comprensión de la actividad de la PLA2 y la regulación de una variedad de biocompuestos naturales y sintéticos con propiedades anti-inflamatorias. Encontramos que, contra lo esperado, no todos los anti-inflamatorios son capaces de inhibir el efecto de corte. Algunos de éstos, al contrario, lo aceleran. Esto pudiera indicar, por ejemplo, que en un sistema celular deberían de sobre-inflamar. Y más bien esto sería la causa del buen resultado que muestran frente a células cancerígenas, donde ya *per se* equivale a un ambiente inflamatorio. Además, en este trabajo experimental y computacional, proponemos un posible mecanismo de acción donde biocompuestos de naturaleza química hidrófoba pueden modular la acción de esta enzima a través la regulación de las propiedades físico-químicas de la membrana celular.

Una ingeniería de fármacos que use a su favor la gran riqueza de la naturaleza para modular, “al gusto”, la acción de los venenos y generar estrategias terapéuticas para contrarrestar la inflamación crónica en el cuerpo humano, pudiera desprenderse como consecuencia del estudio biofísico y preliminar que recién hemos publicado en *Langmuir* 2024, 40, 13, 7038–7048 (<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.langmuir.4c00084>).

Foto de portada: Pexels por David Hablützel

This entry was posted on Tuesday, April 30th, 2024 at 9:51 pm and is filed under [Cuartil Uno, Ciencias Exactas](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.