

Mayra Pamela Becerra Amezcua y Arisaí C. Hernández Sámano

Usos biotecnológicos del pez león

El pez león es una especie con un alto potencial de usos biotecnológicos debido a las diversas propiedades de las sustancias extraídas del veneno que producen estos organismos marinos. La investigación y el avance de las técnicas para descubrir nuevas moléculas son necesarios para desarrollar tratamientos contra el cáncer, estudiar enfermedades neurológicas y proponer aplicaciones en la industria.

Potencial biotecnológico del pez león

P*terois volitans*, mejor conocido como pez león (véase la Figura 1), es una especie marina popular en el gremio de acuaristas; su valor puede llegar hasta los 80 dólares estadounidenses por espécimen, debido a su alta fecundidad y ausencia de depredadores naturales. Esta especie nativa de los arrecifes coralinos de la región Indo-Pacífica fue liberada hace más de 35 años en arrecifes de Florida, lo que provocó una invasión de los ecosistemas en varias regiones del noreste del océano Atlántico, el mar Caribe y Golfo de México (Aguilar-Perera y cols., 2015). Como estrategia de control, se promueve la extracción para el consumo humano, pero el pez león también puede usarse con fines biotecnológicos, mediante un conjunto de técnicas que utilizan organismos vivos o sus derivados para la creación de productos u optimización de procesos con usos específicos. Aunado a esto, el desarrollo tecnológico en el buceo y la prospección marina, junto con el impulso de métodos para el descubrimiento de nuevas moléculas, a partir del trabajo de las ciencias genómicas y **proteómicas**, han beneficiado la búsqueda de productos de origen marino con potencial biotecnológico (Nagle y cols., 2004).

El pez león posee espinas que contienen un veneno con efecto adverso tanto para sus presas como para la salud humana (véase la Figura 2); sin embargo, se ha estudiado que los componentes de esta sustancia presentan actividad antibacterial, antitumoral y hepatoprotectora, entre otras, lo que significa que este organismo marino tiene un amplio potencial de usos médicos y hasta industriales. En este sentido, la biotecnología azul o biotecnología marina se ha ocupado de la investigación y el aprovechamiento del veneno del pez león para diversos fines.

Proteómica

Disciplina que estudia todas las proteínas de un organismo, tejido o célula.





Figura 1. *Pterois volitans*. Fotografía: Saúl López Vite.

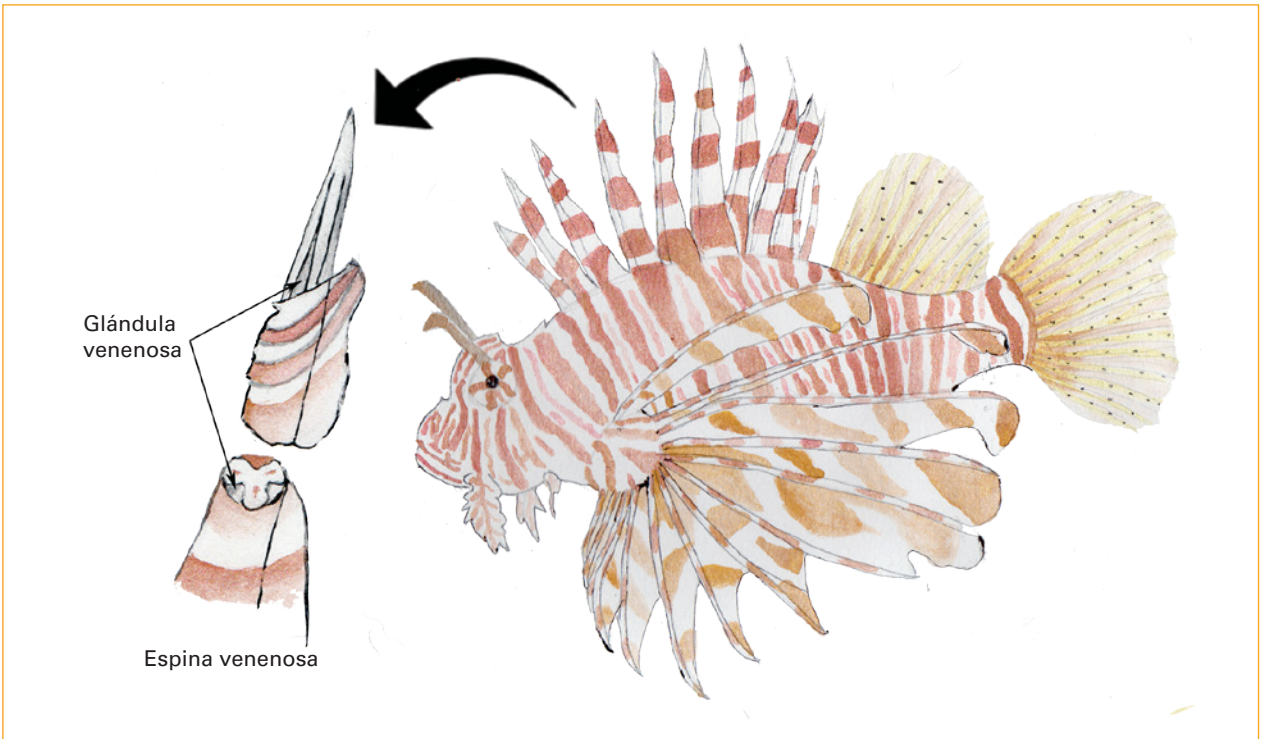


Figura 2. Esquema del pez león y su glándula venenosa. Esquema elaborado por Mayra Pamela Becerra Amezcua.

En general, los venenos de diferentes organismos marinos han demostrado tener un importante potencial en el campo biomédico, debido a que poseen estructuras moleculares únicas que constituyen una fuente de varios fármacos. Los venenos son una mezcla de sustancias químicas de diversa naturaleza: por una parte, los organismos pluricelulares sintetizan proteínas capaces de afectar procesos vitales como la circulación sanguínea o la sinapsis neuronal, entre otros, como método de protección ante los depredadores o con usos alimenticios; por otro lado, las toxinas son sustancias venenosas fabricadas por organismos unicelulares, aunque, comúnmente, a las sustancias aisladas de los venenos también se les conoce como toxinas (Xie y cols., 2017).

■ **Pez león contra el cáncer**

■ El cáncer conforma un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento y la propagación descontrolada de células anormales debido a una amplia gama de cambios genéticos. Los tipos de cáncer más comunes en México son el cáncer de mama, el de próstata y el de hígado (Reynoso y Torres, 2017); el cáncer es la tercera causa de decesos en nuestro país y una de las principales causas de muerte en el mundo.

En la actualidad, los tratamientos contra el cáncer consisten en procedimientos quirúrgicos, radioterapia, agentes quimioterapéuticos o la combinación de quimioterapia y terapia hormonal con inmunoterapia. Sin embargo, la tasa de prevalencia de esta enfermedad persiste en el mundo debido a que ciertos tumores son resistentes a algunos compuestos anticancerígenos. Por ello, es necesario investigar nuevas moléculas que maximicen el control tumoral y minimicen los efectos secundarios en las personas para que tengan una mejor calidad de vida (véase el Recuadro 1).

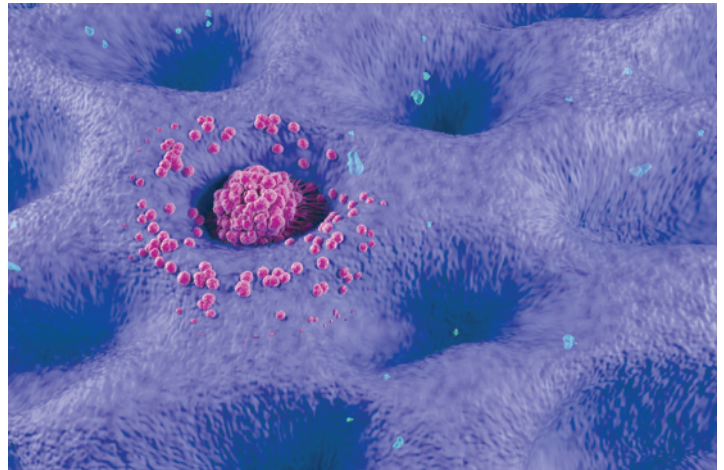
La mayoría de los agentes quimioterapéuticos usados contra el cáncer presentan propiedades tóxicas para las células (citotóxicas); los venenos de muchos organismos marinos son una fuente importante de compuestos citotóxicos. Por ejemplo, en el veneno del pez león se ha descubierto un **péptido**, denominado FV, que provoca la muerte celular en células cancerosas que proliferan de manera activa (Balasu-

Recuadro 1.

Mecanismos moleculares del cáncer

Aunque existen diferentes tipos de cáncer, la mayoría comparte ciertas características. En los tumores humanos se han identificado seis principales mecanismos moleculares, los cuales se busca atacar mediante los compuestos antitumorales (Nagle y cols., 2004):

1. Independencia en las señales de crecimiento celular.
2. Insensibilidad a señales inhibitorias del crecimiento.
3. Evasión de la muerte celular programada (apoptosis).
4. Potencial replicativo ilimitado.
5. Angiogénesis (formación de vasos sanguíneos en el interior del tumor).
6. Invasión en tejidos celulares y metástasis (diseminación del cáncer).



bashini y cols., 2006). Ahora bien, es necesario realizar más investigación para llegar a desarrollar un medicamento a partir de esta sustancia, debido a que en la creación de estos productos se deben cumplir diferentes etapas (tres fases clínicas) antes de su aplicación.

■ **Pez león y neurociencia**

■ El funcionamiento del sistema nervioso depende de unas células llamadas neuronas, que se especializan según su función; por ejemplo, las neuronas

Péptido

Molécula formada por la unión de varios aminoácidos (aproximadamente menos de 50) mediante enlaces peptídicos.

motoras son las encargadas de enviar mensajes del cerebro a todo el cuerpo, mientras que las neuronas sensoriales transmiten la información de diferentes órganos hacia el cerebro. Las neuronas se comunican entre sí y establecen diferentes conexiones mediante un proceso electroquímico; estas interacciones funcionales se denominan sinapsis (véase el Recuadro 2).

De entre la gran variedad de toxinas producidas por los animales venenosos, las que ejercen acción sobre el sistema nervioso (al afectar la estructura o función de los elementos neurales) son conocidas como neurotoxinas. En su mayoría, éstas funcionan como **ligandos** altamente específicos de proteínas presentes en las neuronas, debido a la extrema complejidad estructural, bioquímica y homeostática del sistema nervioso. Por ello, dichas moléculas son útiles como herramientas para el estudio de este sis-

Ligando ▶ Molécula (usualmente pequeña) que se une específicamente a una molécula más grande para formar un complejo capaz de producir una señal.

tema, así como para el uso como agentes terapéuticos contra enfermedades neurológicas (Salceda y Ortega, 2009).

Desde el punto de vista biológico, la especificidad de las toxinas de un animal venenoso brinda diversas ventajas cuando la velocidad de ciertos procesos, como provocar la parálisis de la presa, es un factor importante; esta especificidad permite un uso más rápido y eficiente de las moléculas involucradas. Así, restringir la unión de una toxina al subtipo de receptor más relevante para determinado mecanismo fisiológico evita su desperdicio y, consecuentemente, permite una mayor producción (Salceda y Ortega, 2009).

En el caso del pez león, se ha estudiado que el veneno crudo (con todos sus componentes; es decir, sin ningún proceso de purificación) tiene efectos en el sistema nervioso, principalmente en la sinapsis quí-

Recuadro 2. Sinapsis eléctrica y sinapsis química

En el sistema nervioso, las células se comunican por medio de dos tipos de sinapsis (Figura 3).

Sinapsis eléctrica: la información se transmite por corrientes de iones de una célula a otra mediante unas uniones entre las células. Estas uniones, denominadas *gap*, son pequeños canales iónicos formados por proteínas llamadas *conexinas*.

Sinapsis química: el mensaje se transmite mediante sustancias conocidas como neurotransmi-

sores, para lo cual es necesario que la neurona presináptica sintetice el neurotransmisor y lo libere al espacio intersináptico para que pueda unirse a los receptores postsinápticos, formados de varias subunidades proteicas. El neurotransmisor que no se une a los receptores es degradado por enzimas o regresado a la neurona presináptica por medio de transportadores.

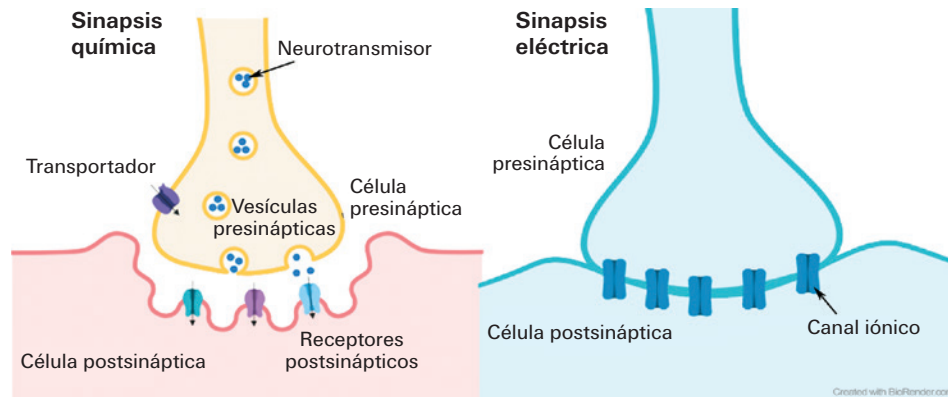


Figura 3. Tipos de sinapsis. Esquema elaborado por Mayra Pamela Becerra Amezcua.



mica colinérgica (Church y Hodgson, 2002), en la cual el neurotransmisor principal es la acetilcolina, relacionada con procesos fisiológicos importantes, como la memoria, el aprendizaje, el movimiento de los músculos y el corazón, entre otros. La acetilcolina se une a dos tipos de receptores: los muscarínicos y los nicotínicos. Los muscarínicos fueron nombrados así por la acción de la muscarina, una toxina aislada del hongo *Amanita muscaria*; este tipo de receptores colinérgicos son los más abundantes y, a su vez, tienen cinco diferentes subtipos (M1-M5), clasificados de acuerdo con su localización y funcionamiento, sobre todo en el cerebro. Por otro lado, los receptores nicotínicos son llamados así debido a que son activados por la nicotina, una sustancia encontrada principalmente en la planta del tabaco: *Nicotiana tabacum*; estos receptores se componen de cinco subunidades proteicas, cuya combinación les confiere un amplio rango de perfiles fisiológicos y farmacológicos, como el control voluntario del movimiento, la atención, el sueño, el dolor y la ansiedad.

Mucus

Secreción viscosa de las membranas mucosas. Contiene mucina, glóbulos blancos, agua, sales inorgánicas y células exfoliadas.

Según se ha estudiado, un extracto del tejido de la espina venenosa del pez león contiene acetilcolina, que es capaz de diferenciar entre subtipos de receptores nicotínicos (Cohen y Olek, 1989), lo que le brinda el potencial de ser utilizado como herramienta molecular para estudiar enfermedades relacionadas

a este tipo de sinapsis por ejemplo, Alzheimer, esquizofrenia y depresión. Otro tipo de sinapsis afectada por el veneno crudo del pez león es la dopaminérgica (Church y Hodgson, 2002), cuyo neurotransmisor principal es la dopamina, relacionada con la actividad motora, la integración de los sistemas sensorial y motor, y el aprendizaje mediado por recompensa. Por su efecto en este sistema, el veneno del pez león podría funcionar como herramienta molecular para estudiar enfermedades como Parkinson, esquizofrenia y trastornos del sueño.

■ **Actividad antibacteriana del veneno del pez león**

Las bacterias son microorganismos que habitan en todas partes; algunas tienen beneficios para la salud humana, pero otras son nocivas y provocan enfermedades. Los antibióticos se encargan de impedir que las bacterias crezcan y se reproduzcan, aunque el abuso de su consumo ha generado nuevos organismos resistentes y difíciles de combatir. El **mucus** presente en la piel del pez león contiene un grupo diverso de bacterias capaces de producir compuestos antibacterianos, por lo que ésta puede ser una fuente importante para la búsqueda de medicamentos con tal propósito (Stevens y cols., 2016).



Proteasas del veneno del pez león con fines industriales

Las proteínas son macromoléculas que desempeñan diferentes funciones en el organismo. Dentro de las proteínas, se encuentran las enzimas, que se encargan de controlar los procesos metabólicos en las células, ya que catalizan (aceleran) las reacciones bioquímicas. Las enzimas encargadas de catalizar reacciones de hidrólisis de proteínas son llamadas enzimas proteolíticas o proteasas, las cuales poseen múltiples aplicaciones en procesos industriales, como la producción de detergentes, textiles, alimentos y medicamentos.

Cabe considerar que las enzimas extraídas de organismos marinos tienen ventajas sobre las de origen terrestre o microbiano por su actividad y estabilidad en condiciones de reacción extremas. El extracto crudo del veneno del pez león contiene proteasas de tipo metaloproteasa, cuya actividad es inhibida con temperaturas mayores de 60 °C. Estas enzimas requieren la presencia de un átomo metálico para poder degradar proteínas (Manso y cols., 2015), lo que resulta en cadenas más cortas (péptidos) y aminoácidos libres. Las proteasas pueden ser utilizadas en diferentes industrias como ablandadores de carne, clarificadores de cerveza y para la elaboración de bebidas y alimentos, como panes, galletas y quesos, entre otras aplicaciones.

Mayra Pamela Becerra Amezcua

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, unidad Mérida.
mayrapame@gmail.com

Arisaí C. Hernández Sámano

Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, campus Juriquilla.
arizai5@hotmail.com

Referencias específicas

- Aguilar-Perera, A., L. Quijano-Puerto y E. Carrillo-Floata (2015), *Manual de técnicas para disección del pez león, Pterois volitans, del sureste del Golfo de México*, Mérida, Fundación UADY-CONANP-CCBA/Universidad Autónoma de Yucatán.
- Balasubashini, M., S. Karthigayan, S. T. Somasundaram, T. Balasubramanian, R. Rukkumani y P. M. Venugopal (2006), "FV peptide induces apoptosis in HEP 2 and HeLa cells: an insight into the mechanism of induction", *Journal of Carcinogenesis*, 5:27-36.
- Church, J. E. y W. C. Hodgson (2002), "Adrenergic and cholinergic activity contributes to the cardiovascular effects of lionfish (*Pterois volitans*) venom", *Toxicology*, 40:787-796.
- Cohen, A. S. y A. J. Olek (1989), "An extract of lionfish (*Pterois volitans*) spine tissue contains acetylcholine and a toxin that affects neuromuscular transmission", *Toxicology*, 27(12):1367-1376.
- Manso, L., U. Ros, G. Valdés, M. Alonso del Rivero, M. E. Lanio y C. Álvarez (2015), "Actividad hemolítica y proteolítica en el veneno del Pez León *Pterois volitans*, especie invasora de las costas cubanas", *Revista Cubana de Ciencias Biológicas*, 4(2):57-63.
- Nagle, D., Z. Yu-Dong, F. D. Mora, K. A. Mohammed y K. Yong-Pil (2004), "Mechanism Targeted Discovery of Antitumor Marine Natural Products", *Current Medicinal Chemistry*, 11(13):1725-1756.
- Reynoso-Noverón, N. y J. A. Torres-Domínguez (2017), "Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020", *Revista Latinoamericana de Medicina Conductual*, 8(1):9-15.
- Salceda, E. y A. Ortega (2009), "Neurotoxinas: significado biológico y mecanismos de acción", *Elementos*, 74:29-37.
- Stevens, J. L., R. L. Jackson y J. B. Olson (2016), "Bacteria associated with lionfish (*Pterois volitans*/miles complex) exhibit antibacterial activity against known fish pathogens", *Marine Ecology Progress Series*, 558:167-180.
- Xie, B., Y. Huang, K. Baumann, B. G. Fry y Q. Shi (2017), "From Marine Venoms to Drugs: Efficiently Supported by a Combination of Transcriptomics and Proteomics", *Marine Drugs*, 15(4):103-113.

Hidrólisis

Proceso de ruptura de un compuesto químico, mediante la adición de una molécula de agua.