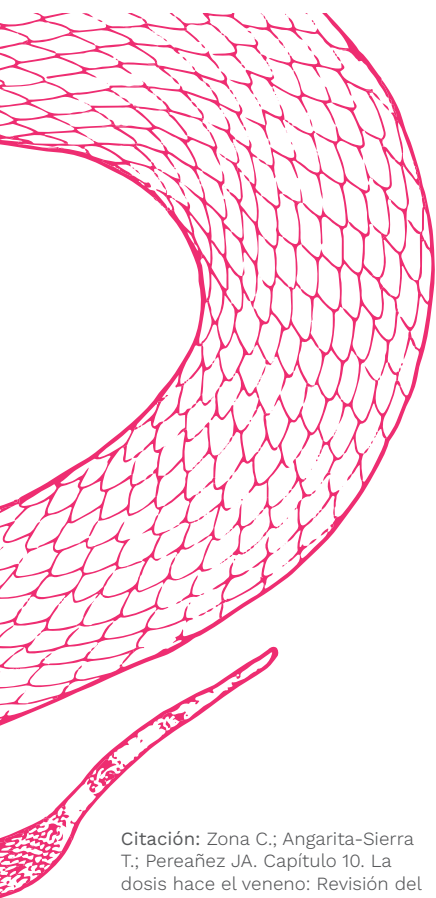


Capítulo 10

La dosis hace al veneno: Revisión del potencial farmacológico de los venenos de serpiente

Carolina Zona, Teddy Angarita-Sierra, Jaime Andrés Pereañez



Resumen: Desde el inicio de la historia humana, ha existido un estrecho vínculo entre las serpientes y las percepciones de la vida y la muerte. Por ello, los venenos de serpiente se han utilizado de muchas formas, como armas hasta remedios medievales. En la actualidad, así como en las antiguas civilizaciones, los venenos de serpiente han sido útiles para descubrir nuevas moléculas y crear medicamentos, como el primer antiveneno o el captopril, un nuevo fármaco. Con el objetivo de brindar un panorama amplio del potencial farmacológico de los venenos de serpiente, realizamos búsquedas en línea durante abril a junio de 2021 siguiendo la metodología Primas y sus recomendaciones. Las propiedades terapéuticas atribuidas a los venenos se pueden agrupar en los siguientes usos farmacológicos: alteraciones del sistema cardiovascular y del sistema nervioso; y otras indicaciones como el tratamiento del cáncer, terapia antimicrobiana y el manejo de los trastornos de la coagulación. El potencial terapéutico de los venenos de serpientes colombianas es inmenso y pueden ayudar a generar nuevos tratamientos para múltiples patologías. El uso de tecnologías “ómicas” permitirá identificar más moléculas potenciales en los venenos de serpientes colombianas. Sin embargo, debemos seguir estudiando convencionalmente los componentes del veneno, mientras las tecnologías “ómicas” se puedan realizar de forma masiva y a un costo razonable para los investigadores colombianos.

Palabras clave: Venenos de serpiente, actividad farmacológica, descubrimiento de fármacos, aplicaciones medicinales, *Bothrops atrox*, *Crotalus durissus*.

Citación: Zona C.; Angarita-Sierra T.; Pereañez JA. Capítulo 10. La dosis hace el veneno: Revisión del potencial farmacológico de los venenos de serpiente: En el libro: *Mordeduras, venenos y serpientes venenosas de Colombia*; Angarita-Sierra T., Ruiz-Gómez FJ, Eds.; Instituto Nacional de Salud: Bogotá D.C., Colombia, 2024; pp. XX-XX



Copyright: © 2024 por los autores.
Publicación de acceso abierto
bajo los términos y condiciones de
licenciamiento Creative Commons
Atribución (CC BY-NC-ND 4.0)

1. De las pociones antiguas a los medicamentos modernos: Un breve viaje a través del uso histórico de los venenos en la medicina

En la historia de la humanidad siempre ha existido un vínculo entre las serpientes y la percepción de la vida y la muerte. De ahí que, los venenos de serpiente hayan sido utilizados de diferentes maneras, desde armas hasta remedios medievales. En algunas lenguas la misma palabra es utilizada para vida y serpiente. Este doble significado explica porque en diferentes culturas las serpientes eran descritas como creaturas sanadoras o como un Dios que da vida [1].

Desde las civilizaciones antiguas, las serpientes han sido vistas como un símbolo de vida y salud. Esto explica porque actualmente las serpientes son el símbolo de la medicina. En las culturas mesoamericanas, Quetzalcóatl (en náhuatl, quetzalli significa “pájaro” y “cóatl” significa serpiente); la serpiente emplumada símbolo de la tierra y el cielo, el tiempo y el espacio, la fertilidad y la creación, además de ser el guardián de la medicina [2]. Actualmente, en la Sierra de Jalisco, México, los curanderos tradicionales de la comunidad Wixárika se mantienen devotos a la serpiente emplumada a través del canto y la danza [2].

En la civilización griega, las serpientes representaban el aire, la tierra y eran ofrendas de Atenea; lo que significaba fecundidad, salud, continuidad, y eternidad. Asimismo, se decía que en los templos de *Asklepios* en Epidaurus, Rhodes, Cnides, y Cos, el toque de la lengua de una serpiente podía curar la ceguera. También se menciona que Aristóteles logró describir las propiedades y usos de los venenos de las serpientes [3]. Por ejemplo, Aristóteles mencionaba que el veneno de algunas víboras producía síntomas sépticos y muerte inmediata; y que la mordedura de otras denominadas “asp” pudría la carne. Él también pensaba que los animales venenosos obtenían su veneno al comerse otros animales venenosos. Finalmente, Aristóteles describe que las comunidades de Egipto y Libia utilizaban estos venenos para matar otros animales y a sus enemigos [4].

En África, los antiguos egipcios creían que el *Ouroboros* la serpiente que muerde su cola, representaba el ciclo de la vida, la muerte y la resurrección [5]. Esta civilización antigua se refería a las serpientes como *Atoum*, la creadora del aire y la tierra. Además, la cobra dorada (*Naja haje*) llamada *Uraeus* era el símbolo de la vida, la sabiduría y la soberanía [5]. Se dice que Cleopatra estaba muy interesada en los efectos que causan los venenos de las serpientes [6]. Por lo cual, realizó pruebas en prisioneros condenados para ver las diferentes reacciones corporales y encontrar los límites tóxicos [6].

Adicionalmente, comparó los síntomas de envenenamiento entre especies de víboras (especies de los géneros *Cerastes* y *Echis*) y elápidos (especies de los géneros *Naja* y *Walterinnesia*). Posteriormente, esta información cumplió otro propósito cuando decidió suicidarse. Al parecer, después de muchos años de estudiar los síntomas y reacciones de numerosos venenos de serpientes en los cuerpos de prisioneros condenados, aprendió que la muerte producida por una víbora era mucho más violenta y dolorosa que la producida por los elápidos.

Razón por la cual, eligió al *Uraeus* real (*Naja haje*), la cobra de los faraones, y murió a causa de su mordedura silenciosa [6]. Sin embargo, hoy en día la muerte de Cleopatra sigue siendo objeto de controversia. Existen otras teorías, incluidas el asesinato o el suicidio utilizando su conocimiento de plantas venenosas, pero se cree que es altamente probable que su muerte fuera causada por la mordedura de una cobra [6].

Durante el cristianismo y considerando la pésima reputación de las serpientes en la Biblia, es claro porqué en Europa el veneno de serpiente no se usaba frecuentemente. Al respecto se encontraron pocas referencias. Una de ellas es un relato del siglo XIX del químico alemán Kekulé (1829-1896), quien en uno de sus sueños vio una serpiente mordiéndose la cola. Posterior al sueño, relacionó la serpiente del sueño con la estructura de los anillos bencénicos (anillos aromáticos compuestos por seis átomos de carbono utilizados en la preparación de tintes o de detergentes) [3].

La fascinación por la toxicidad de los venenos de serpientes ha llevado a la humanidad a usarlo para matar y curar. Sus usos pueden resumirse en dos categorías: como arma para derrotar silenciosamente a los enemigos; y como tratamientos y remedios para curar a los moribundos. Históricamente, las flechas envenenadas son una de las armas más conocidas. Estas armas tienen su origen en la mitología griega y fueron utilizadas por primera vez por Herácles. Además, desde el sur de África hasta Siberia, muchos soldados y guerreros antiguos usaban flechas recubiertas con veneno de serpientes [3].

En el año 326 a.C., Alejandro Magno fue atacado en la India con uno de estos proyectiles letales. Los síntomas descritos por los soldados sugirieron que se trataba del veneno de la víbora de Russell (*Daboia russelii*). Luego, en el siglo V a.C., los guerreros escitas utilizaron el veneno como recubrimiento de las puntas de las flechas para matar a los enemigos. Sin embargo, esta cultura fue más allá, exploraron las propiedades curativas del veneno. Algunos escritos antiguos describen la técnica empleada por los escitas para obtener los venenos para crear antivenenos y medicinas [7].

El curandero escita Agari se unió al rey Mitrídates (se menciona más adelante) para investigar los venenos de serpiente. Ellos concluyeron que el veneno podía ingerirse en pequeñas cantidades, pero era letal si ingresaba en el torrente sanguíneo [8]. Además, pensaban que toda sustancia venenosa tenía su antídoto natural. Por lo que comúnmente combinaban ingredientes como canela, miel, ricino, ajo, carbón vegetal, con veneno de serpiente para crear diferentes tratamientos. Dentro de los más comunes, se encuentran el *Electuary* una pasta hecha con miel y una pequeña cantidad de veneno, y el *Theriac* (=Theriaque), conocido como el primer antiveneno. De este último se creía que estimulaba el sistema inmunológico [9]. Finalmente, el veneno de serpiente también se utilizaba para tratar heridas de guerra y hemorragias, debido a sus propiedades anticoagulantes [10].

El Cartaginés Aníbal Barca (247-181 a.C.), general que lideró la lucha contra la República romana durante la Segunda Guerra Púnica, ordenaba a sus soldados arrojar ollas llenas de serpientes a las naves enemigas, causándoles lesiones graves. Sin embargo, este ataque biológico condujo a la creación del primer "antiveneno" al mezclar carne de serpiente con una variedad de componentes y se denominó "*Theriacque*" [7].

En el imperio del Mar Negro en el siglo I a.C., utilizando los enfoques metodológicos de Cleopatra, el rey Mitrídates VI del Ponto (120–63 a. C.), conocido como el primer toxicólogo, formuló un antiveneno universal que contenía una mezcla de toxinas y antidotos. El rey Mitrídates se autoproclamó el creador del antiveneno (*Theriacque*) útil en el tratamiento de intoxicaciones producidas por reptiles venenosos y sustancias tóxicas. También usó como método experimental prisioneros para explorar los antivenenos al someterlos a mordeduras de serpientes [11].

Además, se decía que esta sustancia "*Theriacque*" era capaz de neutralizar todos los venenos de serpientes. Esta técnica asemeja los principios de la inmunización mediante la inoculación de pequeñas cantidades de veneno y, por lo tanto, "preparaba" la respuesta del sistema inmunológico ante la mordedura de una serpiente [12]. Luego, en el año 67 a.C., Mitrídates sufrió una grave herida por el corte de una espada en la pierna, produciéndole un sangrado profuso, dejándolo en riesgo de muerte. Pero uno de sus discípulos logró detener la hemorragia usando veneno de serpiente, salvándole la vida. Este es el primer reporte del uso de venenos de serpiente como coagulante. Este descubrimiento fue utilizado recientemente por científicos en el nuevo campo de la "venómica" [12] (ver Capítulo 5).

Aunque, el "*Theriacque*" se utilizó ampliamente para múltiples enfermedades por las culturas y civilizaciones del mundo antiguo, fue hasta el siglo XVII cuando el famoso boticario francés, Moyse Charas, publicó la fórmula de *Theriacque* acabando así con su monopolio. Actualmente, la fórmula original de *Theriacque* está en desuso. Se puede encontrar en el mercado como un suplemento alimenticio de venta libre que mantiene su nombre, indicando su uso como tratamiento para intoxicaciones alimenticias, para purificar el cuerpo de la brujería, para tratar espasmos digestivos; así como para el trastorno obsesivo-compulsivo y crisis psicológicas [11]. Por favor, no usarlo nunca como antiveneno contra la mordedura de serpientes. Sin embargo, queda bajo su criterio si es útil en caso de brujería.

Como se puede ver, a lo largo de la historia las guerras antiguas llevaron al desarrollo de varios medicamentos y sustancias curativas que usaban los venenos de serpientes como compuesto activo. Particularmente, se observó un interés casi obsesivo por las serpientes en la literatura médica medieval. Como se mencionó anteriormente, el *Theriacque* fue uno de los primeros antivenenos. Más tarde, esta sustancia fue producida en París, creándose también una nueva, mucho más simple y cuestionable llamada *Orvietan*, y otra llamada *Bezoard*, que contenían hígado y grasa de serpiente, ambas propuestas como la panacea contra los envenenamientos por mordedura de serpiente [3].

Adicionalmente, Lucien Bonaparte en 1843, obtuvo un polvo tóxico llamado *Viperine*. Al precipitar el veneno de *Vipera berus* (víbora común europea) con alcohol y éter, comparó sus efectos con los de las enzimas digestivas [13]. Posteriormente, en 1868, el estadounidense Mitchell aisló la toxina crotalina de las serpientes de cascabel y probó sus efectos en animales, obteniendo como resultado principal que producía parálisis [14]. Algunas décadas más tarde, Pelder propuso que los venenos de serpiente tenían un alto contenido proteico. Luego Wolfenden en 1886 validó esta teoría, obteniendo del veneno de serpiente una sustancia similar a la albúmina. Años después de estos descubrimientos, Martin separó el veneno de *Pseudechis porphyriacus* (serpiente negra de vientre rojo) en dos componentes principales, que al ser inoculados en animales, uno produce hemorragias, mientras que el otro detiene la respiración [14]. Estos hallazgos representan las primeras descripciones de las actividades biológicas de los venenos.

Otro uso importante del veneno fue la inducción de la respuesta inmune en animales. En 1890, Louis Pasteur conoció al médico francés Albert Calmette (1863–1933), quien fue invitado a crear y dirigir el primer Instituto Pasteur en la Indochina francesa teniendo como centro de operaciones la ciudad de Saigón (ahora Ciudad Ho Chi Minh, Vietnam). Su objetivo fue proteger a la población local contra la rabia y la viruela. El Instituto Pasteur abrió en 1891 y Calmette realizó investigaciones sobre los venenos de serpiente. Sus primeros intentos por inducir una respuesta inmune en animales no fueron exitosos [15-16]. No obstante, en 1894 Calmette inoculó a conejos con veneno de cobra, produciendo una respuesta inmune con la que configuró el primer suero anticobra. Calmette presentó sus resultados a la sociedad francesa de biología en el mismo año [17]. Finalmente, en el Instituto Pasteur en Francia, Calmette inició la producción de suero anticobra para uso terapéutico mediante la inyección de veneno de serpiente en caballos, siguiendo lo sugerido por Sewall para lograr una producción masiva [18].

En América Latina, el pionero en la producción de antivenenos fue Vital Brazil, quien leyó el manuscrito publicado por Calmette y se empeñó en replicar sus resultados con serpientes brasileras [5]. Un año después de la publicación de Calmette, Brazil ingresó al Instituto de Bacteriología y comenzó inmediatamente a inocular animales con pequeñas dosis de venenos de serpientes brasileñas [18,19]. En 1901, Vital Brazil publicó sus hallazgos sobre los venenos de serpiente y dio inicio a la producción de suero [20,21]. En febrero de 1901, el Instituto Butantan fue inaugurado oficialmente bajo el nombre de Instituto de Sueroterapia con Vital Brazil como director [6].

Durante el siglo XX, se aislaron y conocieron los efectos fisiológicos y las composiciones de los venenos de diferentes especies de serpientes. Estos se clasificaron por sus propiedades. Por ejemplo, los venenos de *Naja naja* (cobra común), *Crotalus adamanteus* (serpiente cascabel de diamantes) y *Daboia russellii* (víbora de Russel) tienen efectos depresores y coagulantes. Además, se añadió a los diccionarios farmacológicos un nuevo término ofiotoxina, el cual hace referencia a las sustancias presentes en los venenos de serpientes [3].

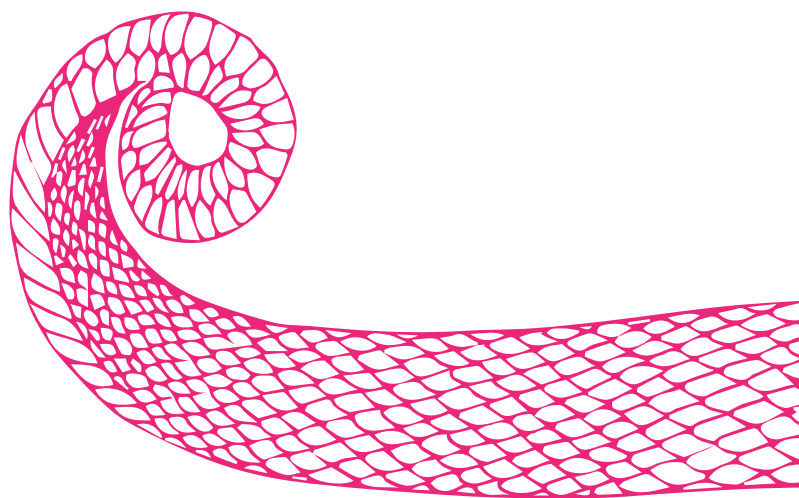
Posteriormente, se realizaron algunos experimentos que demostraron que los venenos de *Crotalus adamanteus*, *Agkistrodon piscivorus* (boca de algodón) y *Naja atra* (cobra china) podrían afectar el sistema nervioso, produciendo parálisis respiratoria. Asimismo, se validó que existen venenos con propiedades coagulantes como los de los vipéridos *Daboia russelii*, *Echis carinatus* (forsa), *Trimeresurus gramineus* (víbora del bambú) y *Crotalus adamanteus*; y los elápidos *Pseudechis porphyriacus* y *Acanthophis antarcticus* (víbora común de la muerte) [3].

En la segunda mitad del siglo XX, Sergio Ferreira reportó que una fracción del veneno de *Bothrops jararaca* (Jararacá) podía inhibir la conversión de angiotensina I a II, potenciando la acción de la bradisinina (ver detalle más adelante). Esta fracción se denominó factor potenciador de bradiquinina (BPF) [22]. Simultáneamente, Ferreira se unió al laboratorio de John Vane; y Vane se convirtió en consultor de la farmacéutica Squibb. En paralelo, pero de forma independiente, Ferreira et al [23], y Ondetti et al [24] otro investigador de Squibb, continuaron investigando para obtener información más precisa sobre BPF, lo que condujo al aislamiento y caracterización de los péptidos activos de la fracción [23,24].

Estos péptidos no tenían suficiente potencial para ser un producto farmacéutico ya que carecían de estabilidad oral y su producción masiva era costosa. Además, Cushman et al. [25] publicaron la caracterización de algunos análogos de los péptidos originales, así como de la región específica que se une al sitio activo de la enzima convertidora de angiotensina I (ACE-I), bloqueando la conversión de angiotensina II y provocando vasodilatación. Posteriormente, Squibb invirtió millones de dólares para generar una forma oralmente activa del fármaco, así como en estudios clínicos y en animales. Finalmente, a principios de la década de 1980, la agencia estadounidense que aprueba las licencias de producción y venta de medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el Captopril® como fármaco para el tratamiento de la hipertensión. Esto permitió dar tratamiento y evitar las secuelas de la hipertensión arterial como lo son el daño renal, infarto, encefalopatía, entre otros [26].

Entre los años 1980 a 2000, se utilizaron dos desintegrinas derivadas de veneno de serpiente como compuestos principales para el desarrollo de dos fármacos antitrombóticos (Eptifibatide, Integrilin®, Millenium Pharmaceuticals) y Tirofiban (Agrastat®, Merck & Co) [27]. Actualmente, las toxinas del veneno de serpiente han demostrado múltiples actividades biológicas, como lo son la acción antitumoral, antibacteriana, antiviral, hipotensora, anticoagulante, entre otras [28–30]. Asimismo, los venenos de serpientes se han empleado como herramientas en la investigación biomédica. Por ejemplo, algunas toxinas han sido esenciales para describir cómo funcionan los receptores de membrana celular o el modo de acción de las enzimas. Asimismo, las proteínas del veneno de serpiente son empleadas como reactivos esenciales en la química clínica [28,31].

Por lo tanto, disciplinas como la bioquímica, la fisiología, la farmacología y la inmunología aportan nuevos conocimientos sobre estas toxinas, particularmente sobre su estructura, efectos y reacciones sobre los sistemas orgánicos. Este conocimiento permite la síntesis de principios activos y fármacos mucho más selectivos y efectivos. Desde esta perspectiva, los venenos de serpientes son una fuente esencial de componentes moleculares que pueden modular varios procesos fisiológicos. Hoy en día, existe una variedad de principios activos derivados de los venenos de serpientes. Estos se pueden clasificar por sus efectos, como anticancerígenos, anticoagulantes, manejo del dolor, antibióticos, antihipertensivos, entre otros (Figura 1). Este capítulo aborda el asombroso potencial terapéutico y el uso biomédico de las toxinas del veneno de serpiente.



LÍNEA DE TIEMPO USOS DEL VENENO

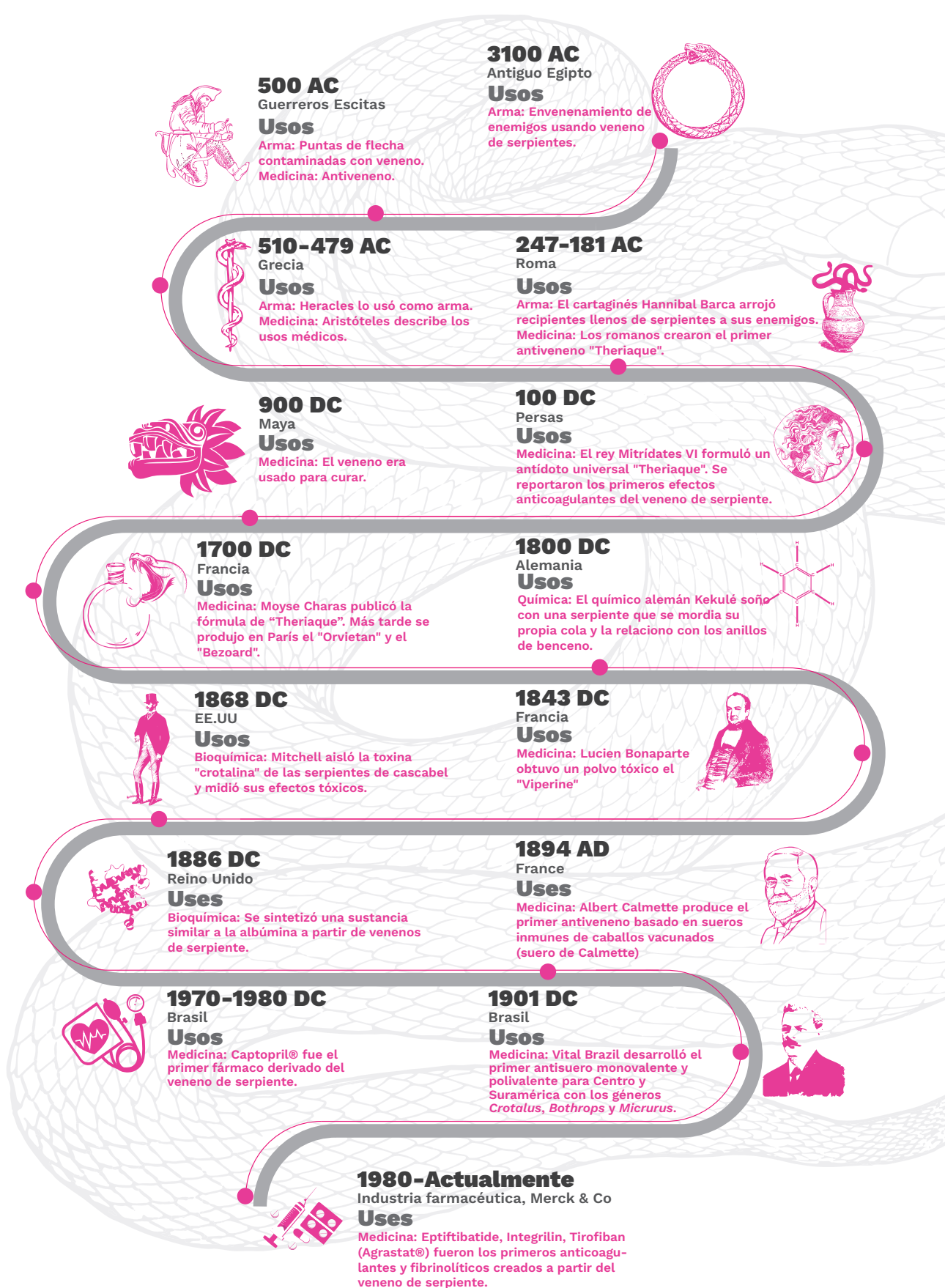


Figura 1. Infografía de línea de tiempo que muestra los principales usos del veneno de serpiente a lo largo de la humanidad.

2. Rol farmacológico de los venenos de serpiente

El conocimiento sobre las propiedades farmacológicas de los venenos de serpiente ha surgido con el avance de la ciencia y la tecnología. Actualmente, se pueden encontrar gran variedad de principios activos derivados de estas sustancias. Los venenos de serpiente son una mezcla de sustancias activas, entre ellos enzimas, proteínas y péptidos (ver Capítulo 5). Los principales componentes de los venenos incluyen alrededor de 19 familias de proteínas, como las fosfolipasas A₂, proteasas de serina, metaloproteinasas, lectinas, L-aminoácido oxidasas, factores potenciadores de bradicinina, factores natriuréticos y antagonistas de integrinas, entre otros [32]. Además, estas sustancias tienen actividades biológicas con potencial terapéutico al interactuar con receptores endógenos (p. ej., receptores de membrana celular acoplados a proteína G y canales iónicos, entre otros), proteínas de membrana y factores de coagulación; afectando el sistema neuromuscular, cardiovascular, la coagulación sanguínea, así como causando alteraciones importantes en el organismo [33].

Adicionalmente, la especificidad, afinidad y selectividad de sus toxinas, ofrecen una excelente oportunidad para nuevas intervenciones farmacológicas, con mecanismos de acción más efectivos, menores interacciones negativas y efectos adversos. Estas características son esenciales en la elaboración del “fármaco ideal”, el cual podría producirse a partir del veneno de serpiente [34]. Actualmente, existen numerosos nuevos fármacos para uso humano derivado de sus toxinas con efectos antihipertensivos, antitrombóticos, anticoagulantes, antivirales, analgésicos, neuromoduladores y fibrinolíticos (Tabla 1). Aunque estas toxinas son útiles como fármacos, también pueden ser útiles en el diagnóstico y estudios de mecanismos celulares [35].

Las propiedades terapéuticas atribuidas a los venenos se pueden agrupar en los siguientes usos farmacológicos: primero, alteraciones del sistema cardiovascular y del sistema nervioso; y otras indicaciones, como el tratamiento del cáncer, la terapia antimicrobiana, el manejo de los trastornos de la coagulación, etc. Estas propiedades terapéuticas se abordarán en las siguientes secciones (Figura 2).

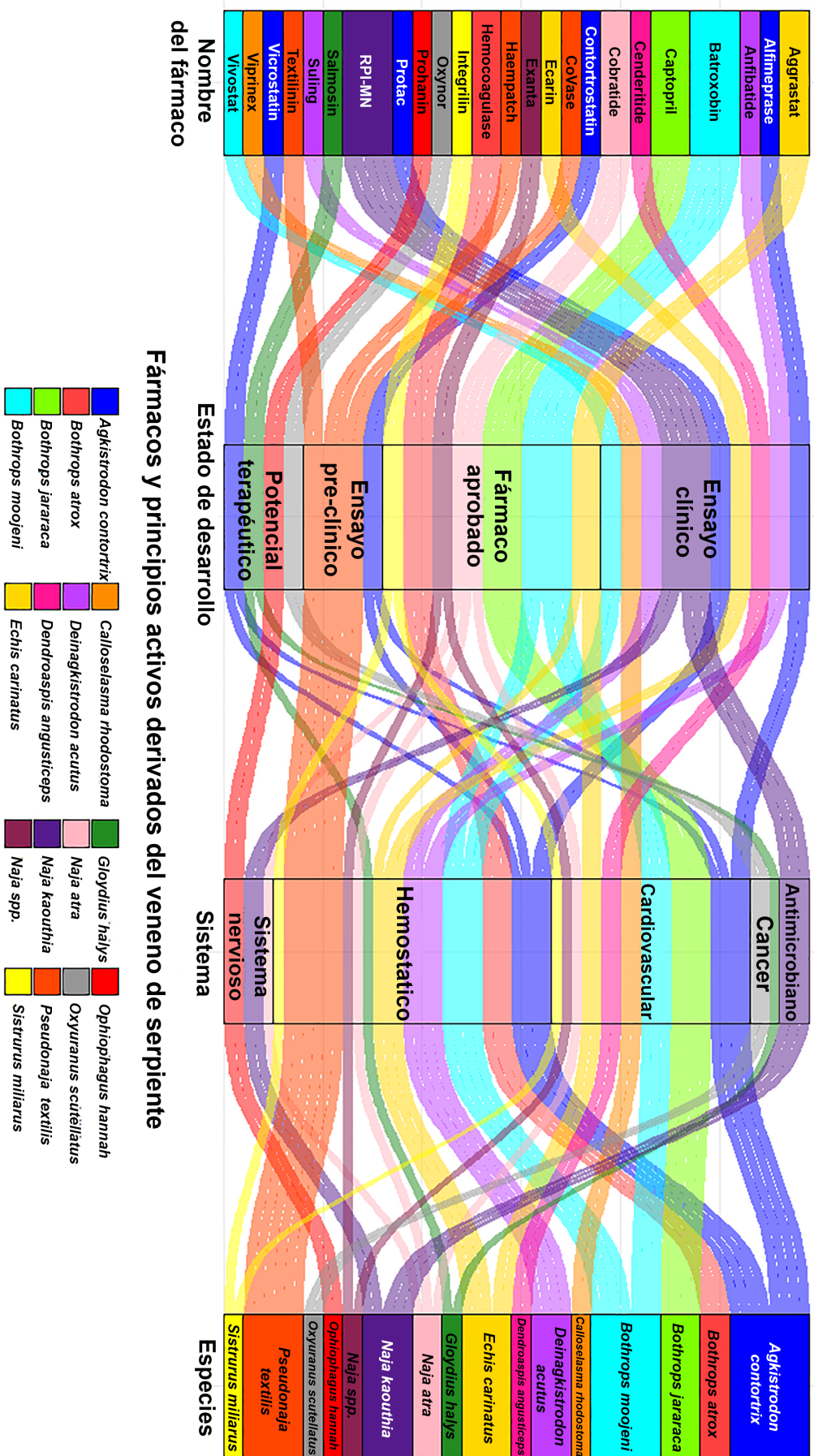


Figura 2. Diagrama aluvial que representa la relación entre los fármacos o compuestos acti drog as, el veneno de serpiente, los sistemas humanos y el estado de desarrollo del farmacológico.

Tabla 1: Actividades biológicas de algunas toxinas del veneno de serpiente y su potencial farmacológico.

Toxina	Actividad biológica	Potencial	Referencias
PLA ₂	Miotoxicidad, neurotoxicidad, modulación de la agregación plaquetaria, anticoagulación, formación de edema e hipotensión	Actividad citotóxica, antiviral y antimaterial	[36–40]
SVMPs	Hemorragia, miotoxicidad, formación de edema, formación de ampolla y dermonecrosis	Activación de los factores de coagulación V y X	[41–43]
SVSPs	Alteraciones hemostáticas e hipotensión	Hidrólisis de los coágulos sanguíneos, accidente cerebrovascular isquémico y reactivos en química clínica	[44–46]
LAAOs	Hemorragia, formación de edema y modulación de la agregación plaquetaria	Actividad antibacteriana, antileishmania, antiviral y citotoxicidad	[47,48]
Desintegrinas	Inhibición de la agregación plaquetaria	Agentes anticáncer y antitrombóticos	[27,49]
Lectinas	Alteraciones hemostáticas y respuesta inflamatoria	Agentes anticáncer y antitrombóticos	[46,50]
3FTxs	Neurotoxicidad, cardiotoxicidad, desordenes hemostáticos e interacción con los canales iónicos	Actividad analgésica y agentes útiles en el estudio de la estructura y función de receptores muscarínicos (receptores parasimpáticos)	[51–53]

Para conocer el mecanismo de acción de estas toxinas, consulte el Capítulo 5 de este libro. El potencial biológico se describirá en este capítulo.

Sistema cardiovascular

Las alteraciones del sistema cardiovascular son unas de las enfermedades más frecuentes a nivel mundial. Estas incluyen presión arterial alta, enfermedades isquémicas cardíacas y enfermedades cerebrovasculares. Por ejemplo, entre las causas frecuentes de muertes naturales en hombres y mujeres en Colombia las cardiopatías isquémicas ocupan el 36,9 %, seguidas por enfermedades cerebrovasculares (14,7 %), e hipertensión (8,2 %) [54].

Considerando la gran variabilidad de la etiología y los mecanismos involucrados en la aparición de estas patologías, su manejo representa un desafío para los sistemas de salud. Algunas de estas enfermedades están asociadas a lesiones en los vasos sanguíneos, dislipidemias, insuficiencia cardíaca, alteraciones del ritmo y frecuencia cardíaca, y aterosclerosis, etc. [55]. Además, la aparición de estas patologías puede estar ligada a factores de riesgo genéticos o externos, así como a los hábitos de cada persona. Esto significa que el manejo de estas patologías requiere una amplia gama de medicamentos específicos para tratar la condición particular que dio lugar a la patología [55].

La hipertensión arterial sistémica es una condición crónica caracterizada por una alteración vascular que provoca presión arterial anormalmente alta. Esta

enfermedad conduce a eventos vasculares aterotrombóticos (p. ej. infarto agudo de miocardio, evento cerebrovascular, etc.), insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se logra identificar la causa y requiere un tratamiento crónico que incluye diferentes mecanismos [56,57].

En general, el abordaje para el tratamiento de la hipertensión involucra cambios en el tono vascular y el volumen sanguíneo. Esto se puede lograr inhibiendo o bloqueando los efectos de las sustancias vasoconstrictoras (p. ej., adrenalina, noradrenalina, vasopresina, angiotensina II, aldosterona, hormona antidiurética) o potenciando la acción de los agentes vasodilatadores (p. ej., óxido nítrico, histamina, bradiginina, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo) [58]. Para modificar el volumen sanguíneo se utilizan medicamentos diuréticos. Dependiendo del fármaco seleccionado, estos medicamentos producen eliminación de agua y algunos electrolitos (sodio, potasio, magnesio, calcio, entre otros) [58].

Péptidos potenciadores de bradiginina (BPP)

Como se mencionó anteriormente, el Captopril® fue el primer fármaco aprobado por la FDA derivado del péptido potenciador de bradiginina del veneno de serpiente (*Bothrops jararaca*; Tabla 2). Desde entonces se han sintetizado una gran variedad de fármacos que pertenecen al grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [26]. Los péptidos potenciadores de bradiginina están presentes en venenos de vipéridos y elápidos de géneros como *Agkistrodon*, *Bitis*, *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis*, *Hydrophis*, *Oxyuranus*, y *Pseudonaja* [59].

El péptido potenciador de bradiquinina actúa como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), siendo uno de los grupos de moléculas más utilizados para tratar la hipertensión ya que produce la relajación de los vasos sanguíneos y una disminución del volumen sanguíneo [60]. Además, previenen la conversión de angiotensina I a angiotensina II, impidiendo su efecto vasoconstrictor, así como la retención de sodio y agua. Esta inhibición también potencia los efectos vasodilatadores y antifibróticos de la bradiginina, que se acumula cuando se inhibe la ACE. Este efecto es especialmente importante en pacientes con enfermedad renal [60]. Asimismo, se han observado efectos citoprotectores de fármacos derivados de BPP en el músculo cardíaco, los cuales podrían ser beneficiosos en insuficiencia cardíaca e infarto agudo de miocardio [60].

Los beneficios del BPP no se limitan a actuar como inhibidores de la ECA. Estos péptidos promueven la síntesis de óxido nítrico (agente vasodilatador endógeno). Además, la BPP puede unirse a los receptores muscarínicos M1 provocando vasodilatación al activar la respuesta del sistema parasimpático [61]. Esto conduce a una disminución sostenida de la presión arterial y a una posible nueva molécula para tratar la hipertensión [26].

Adicionalmente, BPP afecta el sistema nervioso central y modifica la liberación de neurotransmisores como GABA y glutamato. Estos efectos neurológicos podrían modular funciones autonómicas como la presión arterial, la frecuencia

cardíaca y la liberación de neurotransmisores. Aunque se necesita más estudios, estos hallazgos ofrecen nuevas oportunidades para tratar la hipertensión y otras afecciones autonómicas [26].

Gouda et al. [62] plantean la hipótesis de que un fármaco derivado de estos BPP podría ser eficaz para el tratamiento de la COVID-19, dado el rol de la ECA en el mecanismo de replicación del virus. La evidencia sugiere que el virus podría alterar la función de la ECA, afectando la producción de bradicinina. Por lo tanto, inhibir la ECA con BPP de los venenos de serpiente podría resultar en un fármaco eficaz para tratar la COVID-19. Aunque esta hipótesis requiere más evidencia, los procesos fisiológicos demuestran plausibilidad biológica [62].

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (péptido natriurético auricular, péptido natriurético cerebral, y péptido natriurético tipo C) son agentes vasoactivos que provocan la alteración de la permeabilidad vascular, aumento de la capacitancia venosa (la capacidad de las venas para almacenar sangre), inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (encargado de regular la retención y eliminación de sodio y agua, tono vascular, etc.), diuresis y natriuresis. En otras palabras, los péptidos natriuréticos tienen un rol importante en la regulación del tono vascular, la retención o eliminación de agua y sodio, mediante la modificación de diferentes mecanismos [61].

Recientemente, se han encontrado péptidos natriuréticos en el veneno de la serpiente *Dendroaspis angusticeps* (mamba verde). Este péptido provoca vasodilatación estimulando la guanilato ciclasa y los canales de calcio en los miocitos aórticos, lo que provoca la relajación del músculo liso vascular [46,61]. Asimismo, se han aislado péptidos natriuréticos del veneno de *Crotalus oreganus* (serpiente de cascabel del Pacífico Norte), mostrando un efecto vasodilatador al aumentar la producción de óxido nítrico al estimular los canales de potasio. Estos péptidos también se pueden encontrar en el veneno de especies diversas y no relacionadas, como *Bungarus flaviceps* (krait de cabeza roja), *Bungarus multicinctus* (krait bandeada), *Crotalus durissus* (cascabel suramericana), *Lachesis muta* (verrugoso amazónico), *Micrurus corallinus* (coral pintada), *Oxyuranus microlepidotus* (taipan de tierra adentro), *Pseudonaja textilis* (serpiente marrón oriental), *Pseudechis australis* (serpiente mulga), *Pseudocerastes persicus* (Víbora persa cornuda), y *Protobothrops flavoviridis* (serpiente habu) [46,59].

A pesar de las diferentes fuentes de veneno de serpiente, los péptidos natriuréticos tienen los mismos efectos vasodilatadores, lo que permite estudiar y sintetizar esta molécula utilizando diferentes especies. Los medicamentos derivados de este péptido se pueden utilizar para tratar patologías del sistema cardiovascular dado que sea demostrado un efecto vasodilatador y citoprotector sobre las células cardíacas. Estas propiedades benefician a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica [46,61,63].

Bloqueadores de los canales de calcio

El calcio juega un papel esencial en la contracción muscular. Cuando este ion se libera a través de los canales de calcio, la actina y la miosina interactúan para

producir la contracción muscular. Aunque existen diferentes tipos de canales de calcio (por ejemplo, T, L, N, P, Q, R), algunas moléculas del veneno de serpiente como las proteínas 3FTx y PLA₂ actúan específicamente en los canales de tipo L y T [40]. Por otro lado, las funciones cardiovasculares del canal de calcio tipo L incluyen la contracción del músculo liso y la función de marcapasos del músculo cardíaco. Los canales de calcio tipo T están implicados en el potencial de acción de los miocitos cardíacos [38]. Al bloquear los canales de calcio (tipo L), se impide el transporte de calcio en el músculo cardíaco y en el músculo liso vascular, lo que provoca vasodilatación, disminución de la frecuencia cardíaca y de la contractibilidad cardíaca. Esto es especialmente útil para controlar la presión arterial alta, la angina de pecho, las arritmias y la insuficiencia cardíaca [64].

Considerando la importancia de que los medicamentos sean altamente selectivos, las toxinas del veneno de serpiente representan una gran oportunidad para desarrollar medicamentos altamente selectivos dirigidos a los canales de calcio. Este desarrollo evitaría los efectos adversos de los fármacos actualmente disponibles en el mercado, los cuales presentan una muy baja selectividad frente a múltiples alteraciones cardiovasculares y neurológicas. Por ejemplo, las proteínas 3FTx como la calciseptina, toxina FS2, C10S2C2 y S4C8 derivadas de venenos de serpientes elápidas, han mostrado una alta selectividad al unirse y bloquear los canales de calcio de tipo L.

Además, los principios activos sintetizados a partir de estas toxinas pueden utilizarse para tratar otras enfermedades del sistema cardiovascular mencionadas previamente. Por lo tanto, estas toxinas tienen un alto potencial de sustituir a fármacos como el amlodipino o el verapamilo (bloqueantes de los canales de calcio), entre otros; evitando efectos adversos como las palpitaciones, hipotensión, edemas en pies y tobillos, fatiga, vértigo, cefaleas, somnolencia, náuseas, dispepsia y boca seca [63].

Receptores adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos son receptores de membrana acoplados a proteínas G responsables de las respuestas simpáticas a la adrenalina. Esto significa que tienen un papel clave en la regulación de la frecuencia cardíaca, la contracción cardíaca, tono vascular, lipólisis, liberación de insulina, broncodilatación, función renal, entre otros. Estos receptores se dividen en α y β con 9 subtipos (seis para α 1A, α 1B, y α 1D; α 2A, α 2B, α 2C; y tres para β 1, β 2 y β 3). Los receptores adrenérgicos están presentes en varios tejidos e intervienen en diferentes respuestas simpáticas fisiológicas [65].

En los tejidos cardiovasculares, los receptores α 1, α 2 y β 2 están presentes principalmente en las células del músculo liso de los vasos sanguíneos [65]. De igual manera, los α 1 y β 1 también se encuentran en el músculo cardíaco. La activación de los receptores β conduce al aumento de la frecuencia cardíaca, así como al incremento de la contractilidad y velocidad de conducción cardíaca. Los receptores α 1 también aumentan la contractilidad cardíaca, provocando vasoconstricción, mientras que los β 2 producen relajación del músculo liso. Como resultado, medicamentos como los bloqueadores beta (p. ej., propranolol,

carvedilol, metoprolol, entre otros) en combinación con otros tratamientos, se usan ampliamente en patologías como angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, arritmias cardíacas, infarto de miocardio, taquicardia, enfermedad cardíaca coronaria, migraña, ansiedad y temblor esencial [65].

Por lo tanto, algunas β -cardiotoxinas (3FTx) del veneno de *Ophiophagus hannah* (cobra real) se han caracterizado por la unión o bloqueo de los receptores β_1 y β_2 provocando disminución de la frecuencia cardíaca, mostrando su utilidad en enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca, alteraciones en el ritmo y cardiopatías isquémicas; pero careciendo de los efectos hemolíticos y líticos observados en los fármacos utilizados actualmente. Asimismo, las toxinas AdTx1 y UniProtKB P85092 (3FTx de elápidos) son bloqueadores de los receptores α_1 y podrían utilizarse como vasodilatadores [35,46]. Adicionalmente, toxinas como UniProtKB, C0HJR1, UniProtKB y C0HJR2 (3FTx) presentes en el veneno de *Micrurus mipartitus* (rabo de ají) han demostrado modular el neurotransmisor GABA, reduciendo la presión arterial y la frecuencia cardíaca mediante un mecanismo central [63].

Finalmente, algunas cardiotoxinas como las que se encuentran en el veneno de *Ophiophagus hannah* aumentan la frecuencia cardíaca. Se sabe que estas sustancias causan perturbaciones en la membrana celular y tienen factores líticos. También se denominan citotoxinas y se han estudiado para el tratamiento del cáncer, así como tener algunas propiedades antimicrobianas (esto se abordará más adelante) [35].

Sistema nervioso

Algunos venenos de serpientes contienen componentes neurotóxicos que interrumpen la comunicación entre el axón y la placa motora, produciendo inmovilización y pérdida de coordinación en la presa. Además, estos agentes neurotóxicos actúan sobre mecanismos fisiológicos que son importantes en la neurotransmisión, como los receptores de canales iónicos en las membranas celulares [34,66]. Efectos fatales como parálisis muscular se pueden encontrar tanto en Viperidae (especies de cascabeles del género *Crotalus*) como en Elapidae (serpientes marinas: Hydrophiinae; y especies de corales del género *Micrurus*). Los venenos de las serpientes elápidas son principalmente ricos en PLA₂ y 3FTx, potentes neurotoxinas que interfieren en la transmisión neuromuscular a nivel presináptico o postsináptico [32,67].

Neurotoxinas presinápticas

Los efectos presinápticos se atribuyen principalmente a las β -neurotoxinas. Estas actúan a través de la inhibición de la liberación de acetilcolina al eliminar sus vesículas, lo que resulta en un bloqueo de la transmisión neuromuscular sin interferir con la sensibilidad de la placa motora a la acetilcolina (ACh) [66,68]. Esta característica es útil, ya que un fármaco sintetizado a partir de estas toxinas podría ser un buen candidato para reemplazar los bloqueadores neuromusculares disponibles actualmente (p. ej., despolarizantes: succinilcolina; no despolarizante: rocuronio, vecuronio, atracurio, cisatracurio, mivacurio). Asimismo, estos nuevos fármacos podrían evitar los efectos secundarios habituales como la inestabilidad hemodinámica (taquicardia,

bradicardia, hipertensión o hipotensión); broncoespasmo, hipertermia maligna, hiperpotasemia, alteración de la transmisión neuromuscular, lesiones musculares y sus interacciones [67,69].

Neurotoxinas postsinápticas

Por otro lado, las α -neurotoxinas tienen actividad postsináptica, bloqueando de forma reversible los receptores colinérgicos. También, estas toxinas se unen a los receptores nicotínicos de acetilcolina postsinápticos, impidiendo la apertura de los canales iónicos e interrumpiendo la transmisión neuromuscular en la placa motora [66,68]. Este mecanismo ha sido útil para dilucidar la fisiopatología de algunas enfermedades neuromusculares como la miastenia gravis que causa debilidad en los músculos esqueléticos, la cual empeora después de períodos de actividad y mejora después de períodos de descanso [68].

Toxinas analgésicas

Otro uso de la interacción entre estas neurotoxinas y las vías colinérgicas es un efecto beneficioso antinociceptivo, útil en el tratamiento del dolor crónico. Por ejemplo, la toxina de cobra aislada del veneno de *Naja naja* (cobra común) tiene propiedades analgésicas. Esta toxina es un ligando específico para el receptor colinérgico $\alpha 1$ nAChR $\alpha 1$, que causa efectos analgésicos por una vía no dependiente de opioides [35,53]. Asimismo, la toxina de cobra se une con alta afinidad al nAChR $\alpha 7$, produciendo el mismo efecto. Se ha reportado que esta toxina podría reemplazar a la morfina, ayudando a controlar el síndrome de abstinencia que causa este fármaco [70]. Actualmente, se está estudiando la posible actividad analgésica de la α -neurotoxina de la *Ophiophagus hannah* (cobra real). De igual manera, la crotamina de *Crotalus durissus* (serpiente cascabel sudamericana) ha demostrado un efecto antinociceptivo más potente que el de la morfina [33,67,71].

Por otra parte, las neurotoxinas (dendrotoxina) del veneno de *Dendroaspis angusticeps* (mamba verde) se unen selectivamente a los receptores muscarínicos de acetilcolina. Los receptores muscarínicos tienen un papel fundamental en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. El bloqueo selectivo de estos receptores podría ayudar a restablecer el movimiento normal en estas enfermedades [71,72]. Asimismo, la toxina (Glu-Val-Trp) del veneno de *Bothrops atrox* (mapaná o talla X) ha mostrado propiedades neuroprotectoras y pro-neuroplásticas. En particular, los cultivos de células dopaminérgicas tratadas con esta toxina han mostrado una disminución significativa de la viabilidad celular. Este efecto tiene el potencial de tratar la degeneración neuronal patológica, siendo potencialmente útil en las terapias utilizadas para las enfermedades de Alzheimer y Parkinson [73].

Tabla 2: Fármacos o principios activos aprobados por la FDA para su uso en humanos

Medicamento	Mecanismo	Fase	DP	Sistema	Indicación	Origen	Referencia
Captopril	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Aprobado por FDA	Si	Cardiovascular	Hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y neuropatía diabética	<i>Bothrops jararaca</i>	[29,32,35]
Aggrastat (Tirofiban)	Inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa	Aprobado por FDA	Si	Cardiovascular, hemostático	Infarto de miocardio, Enfermedad coronaria aguda, y terapia antitrombótica	<i>Echis carinatus</i>	[29,61,71]
Integrilin (Eptifibatide)	Inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa	Aprobado por FDA	Si	Cardiovascular, hemostático	Enfermedad coronaria aguda y terapia antitrombótica	<i>Sistrurus miliaris</i>	[29,33,35]
Defibrase /Reptilase (Batroxobin)	Convierte el fibrinógeno en fibrina	Aprobado por FDA	No	Cardiovascular, hemostático	Evento cerebrovascular, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda e infarto de miocardio	<i>Bothrops atrox</i> y <i>B moojeni</i>	[32,33,71]
Hemocoagulase	Cataliza los coágulos sanguíneos	Aprobado por FDA	No	Hemostático	Cirugía plástica, cirugía abdominal, y vitrectomía humana	<i>Bothrops atrox</i>	[33,35,74]
Exanta (Ximelagatran)	Inhibidor directo de trombina	Aprobado por FDA	No	Cardiovascular, hemostático	Complicaciones tromboembólicas de la fibrilación auricular	Pool de venenos de Cobra (<i>Naja spp</i>)	[29,32,74]
Cobratide (Ketongning, cobratoxin)	Bloqueo de los receptores nicotínicos	No está aprobado por la FDA, pero está disponible para su uso en China	No	Cardiovascular, hemostático, Sistema nervioso	Ciática crónica, artralgia crónica, cefalea neuropática	<i>Naja kaouthia</i> <i>Naja atra</i>	[29,32,71]

DP: Disponible en Colombia

Cáncer

El cáncer es una de las enfermedades más comunes en el mundo. En Colombia, según el Ministerio de Salud y Protección Social, para el año 2020 la incidencia fue de 182 casos por cada 100.000 habitantes. La detección precoz y tratamiento adecuado reducen dramáticamente la mortalidad, por tal razón, para los sistemas de salud la medicina preventiva y la creación de nuevos tratamientos son una prioridad [75].

Por definición, el cáncer es un desorden celular, en cual las células se dividen de forma anormal, formando lesiones que crecen deteriorando los tejidos circundantes, utilizando los recursos energéticos del cuerpo y afectando negativamente la fisiología [76]. Este proceso se denomina carcinogénesis [76]. Además, las células cancerosas pueden migrar desde su tejido original invadiendo otros sistemas, provocando un crecimiento anormal en cualquier sitio. Este proceso se conoce como metástasis [77]. El crecimiento desbordado de estos tejidos anormales produce alteración que con el paso el tiempo compromete el funcionamiento normal de los sistemas del organismo, provocando complicaciones y la muerte en algunos casos [78].

En general, el crecimiento desbordado de las células se debe a una alteración genética, como resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y agentes externos, tales como: carcinógenos físicos como la radiación ultravioleta e ionizante; carcinógenos químicos como el asbesto, componentes del humo del tabaco, aflatoxinas (contaminantes en los alimentos) y arsénico (contaminantes en el agua potable); y carcinógenos biológicos como virus, bacterias y parásitos [79]. El daño genético o las mutaciones provocadas por estos factores permiten que las células se dividan a mayor velocidad, generando clones con la misma mutación o daño. Posteriormente, las células "hijas" acumulan diversas mutaciones que les permiten crear diferentes tipos de clones. Estas tienen una mayor capacidad de crecimiento y proliferación, en comparación con las células sanas [80].

En condiciones normales, el sistema inmunológico puede controlar las células tumorales mediante un proceso denominado inmunovigilancia tumoral. Sin embargo, algunos clones tienen la capacidad de evadir los mecanismos de control, causando neoplasia (aumento en el número de nuevas células) [81]. También, algunas alteraciones en el sistema inmunológico pueden provocar desequilibrios entre los procesos de proliferación y reproducción celular, así como entre los mecanismos de control del crecimiento y la apoptosis (mecanismo programado de muerte celular) [82].

Por lo tanto, los procesos celulares involucrados en el cáncer son la señalización de proliferación sostenida, la evasión de supresores de crecimiento, la evasión de destrucción inmune, la evasión de la apoptosis, y la consecución de inmortalidad replicativa.

Asimismo, en estados avanzados de la enfermedad, se produce la inducción de angiogénesis (nuevos vasos sanguíneos que alimentan el tumor), invasión y metástasis, mutación e inestabilidad genómica, inflamación promovida por el

tumor, y la desregulación de la energía celular [83]. De ahí que el tratamiento del cáncer se centre en interrumpir los procesos de replicación celular, por medio de mecanismos como la alteración del entorno de la célula cancerosa, activación de procesos de muerte celular (apoptosis, autofagia, necrosis), o señalización para alertar al sistema inmunológico de la presencia del tumor [84,85].

Aunque la patología por sí sola causa daño significativo en el cuerpo, los tratamientos como la quimioterapia, la radioterapia e inmunoterapia, en la mayoría de los casos, también lesionan varios sistemas del cuerpo [86]. Adicionalmente, estas intervenciones médicas inhiben el crecimiento o causan la muerte de células sanas, produciendo efectos secundarios importantes (pérdida de cabello, uñas débiles, sangrado, fallas en otros sistemas como el riñón, el hígado, etc.). Dada la dificultad de producir fármacos más selectivos, actualmente existe un gran interés en encontrar fármacos específicos para tratar cada tipo de cáncer conocido [86].

Actualmente, se han creado fármacos más seguros para pacientes con cáncer al mejorar su selectividad y especificidad. Como se mencionó anteriormente, las toxinas del veneno de serpiente son candidatas prometedoras para lograr este objetivo. Numerosas investigaciones han demostrado que estas toxinas pueden provocar un efecto lítico directo sobre las células tumorales o alterar el entorno creado por el tumor para su supervivencia (p. ej., angiogénesis). Además, algunas toxinas desencadenan una respuesta inflamatoria que ayuda a alertar al sistema inmunológico sobre la presencia del tumor [87–90]. Varios estudios han demostrado que las toxinas del veneno de serpiente tienen una eficacia específica contra diferentes tipos de cáncer, como el cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de páncreas y cáncer de ovario [91–95]. A continuación, describimos brevemente la acción anticancerígena conocida de las toxinas del veneno de serpiente.

Fosfolipasa A₂ (PLA₂)

Entre las toxinas presentes en los venenos de víboras sudamericanas como *Bothrops asper*, *B. jararacussu*, *B. pauloensis* y *B. moojeni* se ha encontrado que las toxinas PLA₂ son útiles para combatir el cáncer [84,87,89]. En particular, la actividad antitumoral de PLA₂ está dada por su citotoxicidad, su capacidad de hidrólisis de fosfolípidos y movilización de ácido araquidónico, lo que resulta en la inhibición del crecimiento tumoral, daño en el ADN, apoptosis, autofagia y supresión de metástasis (Tabla 3). Además, estas propiedades interfieren con la proliferación vascular, afectando la angiogénesis tumoral [88,96].

La crotoxina (un tipo de PLA₂) del veneno de la serpiente de cascabel sudamericana (*Crotalus durissus*) ha mostrado actividad citotóxica específica contra las células cancerígenas [87,96]. Esta toxina interfiere con el receptor del factor de crecimiento epidérmico que es altamente selectivo. En algunos ensayos de fase I y II, la crotoxina mostró una reducción de la enfermedad en diferentes tipos de cáncer, como el cáncer de mama, melanoma y leucemia [88–90,95].

Cardiotoxina-3

Como se describió anteriormente, la cardiotoxina presente en el veneno de algunos elápidos tiene propiedades citotóxicas útiles en el tratamiento del cáncer. Esta induce la muerte celular apoptótica y regula los procesos de proliferación [89]. Adicionalmente, algunos estudios han reportado que la cardiotoxina activa la apoptosis en el retículo endoplásmico y en la vía mitocondrial, siendo eficaz como fármaco antineoplásico [88]. Actualmente, la molécula VRCTC-310-Onco, compuesta por crotoxina de *Crotalus durissus* y cardiotoxina *Naja atra*, está siendo probada en cáncer de piel y de mama, demostrando una reducción del tumor hasta un 80% de los casos [88,95,96].

Desintegrinas

Las desintegrinas (proteínas no enzimáticas, p. ej., Salmosin) de la víbora de Haly (*Gloydus halys*) han demostrado propiedades anticancerígenas que inhiben el crecimiento del tumor. Estas toxinas bloquean la interacción célula a célula, junto con la comunicación célula-matriz y la transmisión de señales [88], deteniendo el crecimiento de tumores metastásicos y sólidos. Este efecto también se ha encontrado en venenos de otras víboras no estrechamente relacionadas [88,89]. De forma similar, se ha demostrado que las desintegrinas contortostatina y vicrostatina extraídas de *Akistrodon contortrix* (víbora cabeza de cobre), *Echis carinatus* (Forsa) y *Eristicophis macmahoni* (víbora del desierto de McMahon) impiden la movilidad, invasión, metástasis y angiogénesis tumoral de las células cancerosas [90,92,93,96,97].

L-aminoácido oxidasas (LAAO)

Se ha evidenciado que las toxinas LAAOs que se encuentran en los venenos de *Ophiophagus hannah* (cobra real) y *Deinagkistrodon acutus* (víbora mocasín china) inducen la reducción de la proliferación celular y apoptosis [88,89,96]. De manera similar, las toxinas CR-LAAO del veneno de *Calloselasma rhodostoma* (víbora malaya) han mostrado propiedades anticancerígenas provocando daños en el ADN de células cancerosas. De forma similar, la toxina BjuusuLAAO-II de *Bothrops jararacussu* (víbora jararacussu) tiene efectos genotóxicos y citotóxicos en las células cancerosas [84,85,94].

Varios estudios han descrito que las LAAOs de algunas especies de los géneros *Bothrops*, *Calloselasma*, *Cerastes*, *Crotalus*, *Cryptelytrops*, *Bungarus* y *Micrurus* podrían inducir autofagia, apoptosis y necrosis en células normales y cancerosas [84]. Adicionalmente, estas toxinas también pueden activar citocinas proinflamatorias, lo que induce la muerte de células cancerosas mediante la activación del sistema inmune [84,85,90,94].

Defensa antimicrobiana

Se ha reportado que varias toxinas de veneno de serpiente tienen una actividad antimicrobiana muy eficaz. La defensina y catelicidina son los principales grupos de péptidos antimicrobianos naturales con potentes propiedades microbicidas contra bacterias, hongos y algunos virus. Las proteínas más comunes con actividad antimicrobiana son PLA₂ y LAAO (ver Capítulo 5). Estas toxinas desestabilizan la membrana del microorganismo y producen concentraciones

locales de H_2O_2 que son tóxicas para el microorganismo (Tabla 3). Las PLA₂ y LAAO también han demostrado actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas, parásitos y otros virus [33,98–100].

Otras toxinas no enzimáticas, como las lectinas de tipo C, 3FTx y catelicidinas, se han reportado como compuestos con actividad antimicrobiana. Por ejemplo, la lectina de tipo C del veneno de *Bothrops leucurus* (cabeza de lanza de cola blanca) ha sido eficaz contra bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Bacillus subtilis* [101]. Asimismo, proteínas pertenecientes a la misma familia, aisladas del veneno del *Bothrops jararacussu* (víbora jararacussu), actúan contra *S. aureus* [102]. De manera similar, las lectinas de tipo C del veneno de *Crotalus durissus* (cascabel Suramericana) han mostrado actividad contra *Xanthomonas axonopodis* y *Clavibacter michiganensis* (bacterias inductoras de cáncer) [103].

Algunas proteínas 3FTx también han sido reportadas como agentes antimicrobianos, específicamente aquellos aislados del veneno de cobras (género *Naja*). El modo de acción de estas toxinas es unirse a los lipopolisacáridos y al ácido lipoteicoico, los principales componentes de la pared bacteriana, [104,105].

Los principales péptidos con actividad antimicrobiana son las catelicidinas, los cuales han sido identificados en varios transcriptomas de especies de serpiente. Estos péptidos tienen actividad frente a *Acinetobacter baumannii* la cual es multirresistente (MRAB) y *S. aureus* resistente a meticilina. El control de estas bacterias se ha convertido en un reto para los fármacos comercializados actualmente dado a su alta resistencia. Las catelicidinas derivadas de serpientes más estudiadas son las de *Naja atra* (cobra china), *Bungarus fasciatus* (krait rayado) y *Ophiophagus hannah* (cobra real) [106–110]. Se hipotetiza que la acción microbiana de todas las toxinas anteriormente nombradas tiene como función ecológica bloquear la proliferación de microorganismos infecciosos presentes en las presas de las serpientes, facilitando así su ingesta y depredación.

Sistema hemostático

Agentes antitrombóticos

El desarrollo del Captopril®, así como el diseño de los agentes antitrombóticos, son los casos más exitosos de producción de fármacos a partir de venenos de serpiente (Tabla 2). Como se mencionó anteriormente, Eptifibatide (Integrilin®, Millenium Pharmaceuticals) y Tirofiban (Agrastat®, Merck & Co) se obtuvieron a partir de desintegrinas de veneno de serpiente [20]. Estos medicamentos están disponibles para tratar el infarto agudo de miocardio, el síndrome coronario agudo y las intervenciones coronarias percutáneas (Tabla 2).

El fármaco equistatina, aislado del veneno de *Echis carinatus* (víbora forsa) es un antagonista eficaz de la agregación plaquetaria inducida por fibrinógeno [111]. Esta desintegrina contiene un arreglo estructural RGD (ver Capítulo 5) y puede unirse a varias integrinas en el rango de nanomolar. Por lo tanto, el fármaco requiere cantidades mínimas para bloquear las integrinas e impedir la agregación plaquetaria. Sin embargo, considerando que la distancia entre la arginina (R) y el aspartato (D) es un determinante estructural de la actividad de estas toxinas,

Merck & Co realizó algunas modificaciones, incluida la inserción de tirosina en el sitio de un 4- (4-piperidinil) grupo butilo en el extremo N-terminal y grupo (S)-butilsulfonilamino en el extremo C-terminal. Estas modificaciones llevaron a desarrollar un compuesto con una gran potencia, llamado MK-0383, conocido como Tirofiban, el cual puede inhibir la agregación plaquetaria (Tabla 3). Este fármaco se utiliza en el infarto agudo de miocardio, el síndrome coronario agudo y la intervención coronaria percutánea [112,113].

Del mismo modo, la barbourina, aislada del veneno de *Sistrurus miliarius* (cascabel pigmea centroamericana), presenta una alta capacidad para inhibir la agregación plaquetaria [114,115]. La barbourina tiene un motivo KGD, por lo cual, para llevarla a nivel de producto farmacológico final, requirió varias modificaciones hasta obtener el producto final llamado Eptiftibatide. Este fármaco requirió la ciclación del péptido y la derivación de la cadena lateral de lisina en el motivo KGD (Tabla 3). Este medicamento además de su capacidad antitrombótica, se usa en el infarto agudo de miocardio, el síndrome coronario agudo y la intervención coronaria percutánea [116,117].

Otro grupo de toxinas que tienen potencial como agentes antitrombóticos son las lectinas de tipo C que se unen a un receptor diferente en la superficie de las plaquetas (ver Capítulo 5). Por ejemplo, la vixapatina, aislada del veneno de la víbora otomana (*Montivipera xanthina*), tiene un gran potencial como inhibidor de la agregación plaquetaria al bloquear el receptor $\alpha 2\beta 1$ [118]. Después de algunas modificaciones, esta toxina conduce al diseño del fármaco Vipegitide. Este ha demostrado la capacidad de antagonizar dicho receptor en la plaqueta, y se considera un nuevo tipo de plantilla de un agente antitrombótico derivado de los venenos de serpiente [119].

Usos biomédicos de las toxinas del veneno de serpiente en el sistema hemostático

Debido a la acción de las toxinas del veneno de serpiente sobre los factores de coagulación de la sangre y las plaquetas, pueden utilizarse como herramientas para estudiar la coagulación, así como emplearse en estrategias en la clínica química como alternativas a los reactivos convencionales. Por ejemplo, la enzima batroxobina (Reptilase®) del veneno de serpiente similar a la trombina, aislada del veneno de la talla x o mapaná (*Bothrops atrox*) se usa para determinar el tiempo de reptilasa (un análisis de sangre que se usa para detectar deficiencias o anomalías en el fibrinógeno, especialmente en casos de contaminación por heparina). Esta prueba suele realizarse para confirmar o descartar la sospecha de disfibrinogenemias o alternativa en muestras que contienen heparina [120]. Otra proteína con importante actividad es Ancrod, aislada del veneno de la víbora malaya (*Calloselasma rhodostoma*). Ambas toxinas, ya sea Reptilase o Ancrod, también se emplean en el ensayo de antitrombina III, para lo cual el plasma debe estar libre de fibrinógeno, y no se puede agregar trombina porque su reacción con la antitrombina III podría interferir con la prueba [121].

Otras proteínas de los venenos de serpientes Viperidae y Elapidae con potencial biomédico son los activadores de protrombina [122]. Estas toxinas tienen varias aplicaciones, incluida la preparación de meizotrombina (uno

de los principales productos de la activación de la protrombina), producción no enzimática de trombina o meizotrombina, y en estudios de hidrólisis de protrombina [120,123–125]. Por ejemplo, la producción de meizotrombina por ecarin, un SVMP aislado del veneno de *Echis carinatus* (víbora forsa) se utiliza como herramienta de diagnóstico para el anticoagulante del lupus [126]. Además, el tiempo de cambio de la ecarin también se utiliza para monitorizar las propiedades anticoagulantes del etexilato de dabigatrán, fármaco indicado en el evento tromboembólico venoso [127].

Además, los venenos de serpiente también contienen activadores de otros factores de coagulación de la sangre, como los factores V y X. Por ejemplo, el veneno de *Daboia russelli* (víbora Russell) contiene RVV-V y RVV-X, toxinas que activan el factor V y el factor X, respectivamente. Por lo tanto, RVV-V se utiliza en ensayos de rutina del factor V; y la RVV-X se utiliza en pruebas para cuantificar el factor X de la cascada de la coagulación para diferenciar las deficiencias de los factores VII y X [128–131].

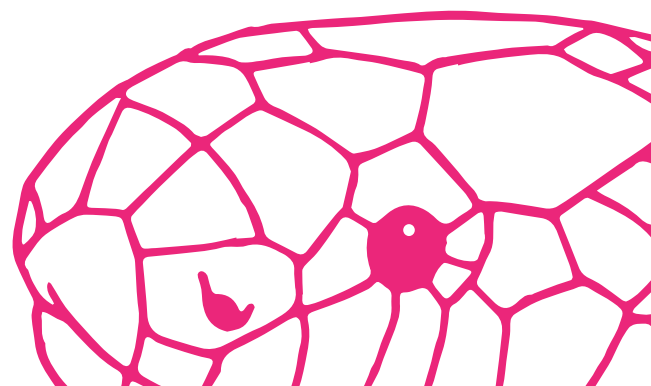


Tabla 3: Fármacos o principios activos de venenos de serpiente utilizados en ensayos clínicos.

Medicamentos	Actividad	Fase	Sistema	Indicación	Origen	Referencia
Alfimeprasa	Actividad trombolítica	Ensayo clínico	Cardiovascular	Oclusión arterial periférica aguda	<i>Agkistrodon contortrix</i>	[29,32,35]
Viprinex (Ancrod)	Agente desfibrinogenante	Ensayo clínico	Cardiovascular	Accidente cerebrovascular isquémico agudo	<i>Calloselasma rhodostoma</i>	[29,61,71]
Protac/protein C activator	Activador de proteína C	Ensayo clínico	Hemostático	Diagnóstico clínico del trastorno hemostático	<i>Agkistrodon contortrix</i>	[29,33,35]
Ecarina	Activador protrombina	Ensayo clínico	Hemostático	Diagnóstico	<i>Equis carinatus</i>	[32,33,71]
Vivostat	Enzima similar a la trombina de veneno de serpiente/Serina proteasa	Ensayo clínico	Hemostático	Anticoagulante	<i>Bothrops moojeni</i>	[33,35,74]
Anfibatida	Proteína tipo lectina tipo C/proteinasa	Ensayo clínico	Hemostático	Actividades trombolíticas y antitrombóticas	<i>Deinagkistrodon acutus</i>	[29,32,74]
Cenderitida	Péptido natriurético e hipotensor	Ensayo clínico	Cardiovascular	Hipertensión	<i>Dendroaspis angusticeps</i>	[29,32,71]
RPI-MN/ RPI- 78M	Actividades antivirales, neuromoduladores y analgésicas	Ensayo clínico	Defensa antimicrobiana , sistema nervioso	Cepas de VIH resistentes a fármacos, tratamiento de esclerosis múltiple, distrofia muscular, miastenia gravis y esclerosis lateral amiotrófica	<i>Naja kaouthia</i>	[29,32,35]
Suling	Enzima tipo trombina de veneno de serpiente/ serina de proteasa	Ensayo clínico	Hemostático	Anticoagulante	<i>Deinagkistrodon acutus</i>	[29,61,71]
Contortrostatin	Desintegrina	Estudios preclínicos	Hemostático, cardiovascular	Inhibe la agregación plaquetaria	<i>Agkistrodon contortrix</i>	[29,33,35]
Textilina	Inhibidor de la serina proteasa tipo	Estudios preclínicos	Hemostático	Agente antihemorrágico	<i>Pseudonaja textilis</i>	[32,33,71]

	Kunitz/inhibidor de la plasmina					
Haempatch	Activador de protrombina / Proteína similar al factor Xa	Estudios preclínicos	Hemostático	Agente coagulante	<i>Pseudonaja textilis</i>	[33,35,74]
CoVase	Pro-factor de coagulación/proteína similar al factor Va	Estudios preclínicos	Hemostático	Agente hemorrágico no compresible	<i>Pseudonaja textilis</i>	[29,32,74]
Vicrostatina	Desintegrina química	Potencial terapéutico	Hemostático, cardiovascular	Antitrombótico/ inhibe la agregación plaquetaria	<i>Echis carinatus</i> , <i>Agkistrodon contortrix</i>	[29,32,71]
Salmosina	Desintegrina	Potencial terapéutico	Cáncer, Hemostático	Hemostasia dependiente de plaquetas/ bloqueante de integrina ($\alpha\beta 3$) / agente anticancerígeno	<i>Gloydius halys</i>	[33,35,74]
Oxynor	Neurotoxina presináptica (β -taipoxina) /Actividad mitógenica	Potencial terapéutico	Cáncer	Mitógeno/ cicatrización de heridas	<i>Oxyuranus scutellatus</i>	[29,32,74]
Prohanina	α -Neurotoxina (Hannalgesin)/ Actividad antinociceptiva/ efecto analgésico	Potencial terapéutico	Sistema nervioso	Actividad antinociceptiva/ efecto analgésico	<i>Ophiophagus hannah</i>	[29,32,71]

3. Potencial farmacológico y biomédico de los venenos de serpientes colombianas

Históricamente, los usos médicos o farmacológicos de los venenos de las especies de serpientes colombianas han sido poco explorados. A pesar de la asombrosa diversidad de serpientes venenosas que habitan en los ecosistemas del país, así como su alto endemismo (ver Capítulo 1); solo en las últimas décadas las investigaciones nacionales y extranjeras han centrado su interés al reconocer el enorme potencial farmacéutico de sus venenos [132].

Estos esfuerzos han contribuido al conocimiento de las especies endémicas colombianas, las manifestaciones clínicas que causan sus envenenamientos, así como en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. No obstante, los estudios sobre usos médicos o farmacológicos en el país siguen siendo incipientes, aunque extraordinariamente prometedores. Como se explicó anteriormente, se han encontrado muchas indicaciones dentro de los usos farmacológicos de venenos de serpientes que habitan en Colombia. En esta sección presentamos

una revisión detallada de los usos terapéuticos de las toxinas presentes en los venenos de serpientes colombianas (Tabla 4).

Vipéridos

Los venenos de serpientes de especies colombianas de la familia Viperidae son ricos en PLA₂s, SVMPs, SVSPs; y tienen cantidades moderadas de LAAO, péptidos potenciadores de bradiquinina, desintegrinas y lectinas de tipo C (ver Capítulos 3 y 5). Por lo cual, es factible que los venenos tengan potencial antibacteriano, antiparasitario, anticancerígeno, antitrombótico, entre otras actividades. De ahí que, las PLA₂ de *Porthidium nasutum* (patoco), *Bothrops asper* (mapaná), y poblaciones colombianas de *Crotalus durissus* (cascabel Suramericana) hayan mostrado en varios estudios actividades antibacterianas y antiplasmodial, respectivamente [133,134].

Las LAAO de *Crotalus durissus* y *Bothriechis schlegelii* (víbora de pestaña) también han demostrado actividad antibacteriana [135,136]. El veneno de *Bothrocopias myersi* (víbora cabeza de sapo chocoana) puede tener un gran potencial como fuente de antimicrobianos, ya que presenta la mayor cantidad de PLA₂ en comparación con los demás venenos de los vipéridos colombianos caracterizados (ver Capítulo 5) [137]. Sin embargo, para todos los casos mencionados anteriormente (PLA₂ y LAAO), se necesitan más estudios que brinden información sólida sobre el mecanismo de acción de estas toxinas sobre las bacterias y su toxicidad. No obstante se cuenta con indicios que las PLA₂ de *B. asper* no son letales para los ratones en dosis tan altas como 15000 µg/kg, indicando baja toxicidad [134].

Entre todos los venenos de vipéridos colombianos caracterizados hasta ahora, el veneno de *Lachesis acrochorda* (verrugoso chocoano) presenta la mayor cantidad de BPP y SVSP en su composición. Por lo tanto, el veneno de esta especie surge como una fuente potencial de nuevos fármacos antihipertensivos. Particularmente, algunos tipos de SVSP son enzimas similares a la calicreína responsables de liberar bradisinina y potenciar las acciones hipotensoras de otras toxinas que pueden considerarse fuentes de moléculas antihipertensivas [138]. Estas proteínas ya han sido aisladas en Brasil del veneno del verrugoso amazónico (*Lachesis muta*), su especie hermana [139]. De manera que el veneno del verrugoso chocoano posee un alto potencial en bioprospección, por lo cual recomendamos enormemente realizar estudios que ayuden a comprender los mecanismos de acción de sus toxinas.

A excepción de *Crotalus durissus* y *Lachesis acrochorda*, los venenos de las demás víboras colombianas poseen desintegrinas como parte de su composición. Como se describió anteriormente, las desintegrinas se usan como guía para desarrollar agentes antitrombóticos. Sin embargo, actualmente no hay estudios que incluyan víboras colombianas en la exploración de desintegrinas en aplicaciones farmacológicas. Por lo tanto, se debe realizar estudios de aislamiento y caracterización de este tipo de proteínas de los venenos de serpientes colombianas para aumentar nuestro conocimiento sobre ellas y esclarecer su potencial farmacológico.

Asimismo, las lectinas tipo C, presentes en todos los venenos de los vipéridos colombianos caracterizados hasta el momento, no han sido estudiadas farmacológicamente en Colombia. Sugerimos que los venenos con mayor potencial son aquellos que contienen altas concentraciones de este tipo de toxinas. Por ejemplo, el veneno de *Bothrops punctatus* (rabo de chucha) posee un 16,7% de lectinas tipo C [140] y *B. asper* solo un 8,54% [141]. Las toxinas de lectina tipo C inhiben la agregación plaquetaria y pueden ser útiles en el desarrollo de fármacos antitrombóticos.

Otro caso importante es el Nasulysin-1, un SVMP aislado del veneno de *Porthidium nasutum*. Esta toxina provoca una actividad inductora de apoptosis específica (muerte celular programada) en células Jurkat y K562, célula T de leucemia linfocítica aguda (LLA), así como en modelos celulares de leucemia mieloide crónica (LMA), sin afectar la viabilidad de las células de linfocitos humanos. Además, este SVMP activa la caspasa-3 y el factor inductor de apoptosis (AIF) [142]. Sin embargo, se necesitan más estudios para obtener información sobre la toxicidad de Nasulysin-1 y los determinantes estructurales de la actividad citotóxica para evaluar su potencial real como medicamento anticancerígeno.

En particular, entre las víboras colombianas, *Crotalus durissus* la única serpiente de cascabel presente en el país, posee crotoxina una neurotoxina exclusiva de las serpientes de cascabel, construida a partir de una subunidad básica que es PLA₂ (CB) y una subunidad ácida (CA) formada por tres péptidos (α , β y γ) unidos por siete enlaces disulfuro (ver Capítulo 5). Esta toxina actúa como acompañante de la subunidad CB [143]. La crotoxina, tiene actividad antitumoral demostrada en cultivo celular y en pacientes con tumores sólidos que son refractarios a la terapia convencional [144–147]. Un estudio reciente propuso que la crotoxina podría ser una herramienta útil para evitar el desarrollo de trombosis al reducir los niveles de proteínas procoagulantes y aumentar los de proteínas anticoagulantes [148]. Finalmente, la cadena α de la subunidad CA de la crotoxina tiene actividad analgésica mediada por varios mecanismos. Por todas estas razones, *Crotalus durissus* entre todas las serpientes colombianas, es una de las especies que presenta el mayor potencial farmacológico.

Aunque, los estudios sobre usos médicos o farmacológicos de los venenos son incipientes en Colombia, podemos encontrar varias moléculas con actividad terapéutica comprobada derivadas de especies venenosas que habitan en los ecosistemas colombianos (Figura 3). Los efectos e indicaciones de estas moléculas se mencionan a continuación, abarcando especies médicamente importantes de vipéridos, elápidos y colúbridos.

SERPIENTES COLOMBIANAS MEDICINA

Viperidae

(Ba-V)

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Nervioso
Indicación: Neuro protección
Referencia:4

(Ba-IV)

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Nervioso
Indicación: Enfermedad de Parkinson
Referencia:6

Crotalicidina

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Defensa antimicrobiana
Indicación: Antimalárico
Referencia:9

Fosfolipasa A2

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Defensa antimicrobiana
Indicación: Antiviral (Dengue)
Referencia:10

LmrBPP9

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Cardiovascular
Indicación: Hipertensión
Referencia:12

Batroxicidina

Sistema: Defensa antimicrobiana
Indicación: Actividad Antichagásica (*Trypanosoma cruzi*)
Referencia:1

Batroxasa

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Anticáncer
Indicación: Leucemia
Referencia:3

Colombienases

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Cardiovascular/Hemostático
Indicación: Terapia fibrinolítica
Referencia:2

Crotamina

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Defensa antimicrobiana
Indicación: Antimalárico
Referencia:7

Cdt

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Defensa antimicrobiana
Indicación: Antiviral
Referencia:8

Crotoxina subunidad CB

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Respiratorio
Indicación: Fibrosis quística
Referencia:11

Bothrops atrox

Crotalus durissus

Lachesis muta

Elapidae

Lemnitoxina

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Cardiovascular
Indicación: Anticoagulante
Referencia:15

MIV

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Nervioso
Indicación: Antinociceptive effects
Referencia:13

Micrurus helleri

MsPLA2-I

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Defensa antimicrobiana
Indicación: Microbicida
Referencia:14

Micrurus obscurus

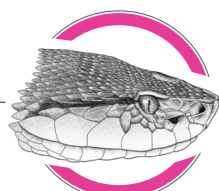
Figura 3. Infografía de los usos farmacológicos de los compuestos activos derivados de serpientes colombianas

SERPIENTES COLOMBIANAS MEDICINA

Viperidae

Flaviviridae

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Defensa antimicrobiana
Indicación: Antiviral
 Referencia:5

***Bothrops asper*****Lansbermin-I**

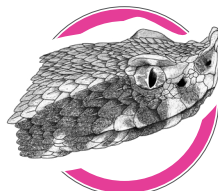
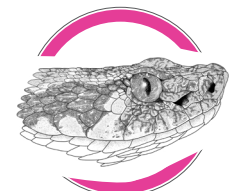
Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Anticáncer
Indicación: Cáncer de seno
 Referencia:16

***Porthidium lansbergii*****Pllans-II, an acida Asp49-PLA2**

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Anticáncer
Indicación: Carcinoma cervical
 Referencia:18

PLA2 Acida

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Defensa antimicrobiana
Indicación: Microbicida
 Referencia:17

***Porthidium nasutum******Bothrops taeniata*****Btae TX-I**

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Anticáncer
Indicación: Cervical carcinoma
 Referencia:19

BsLAAO

Fase: Potencial Terapéutico
Sistema: Defensa antimicrobiana
Indicación: Actividad antibacterial
 Referencia:20

***Bothriechis schlegelii***

Figura 3. Infografía de los usos farmacológicos de los compuestos activos derivados de serpientes colombianas

Bothrops atrox.— La batroxidina ha demostrado actividad antibacteriana. Esta molécula tiene actividad antichagas al inducir necrosis y apoptosis a *Trypanosoma cruzi* (parasito que causa la enfermedad de Chagas). Su acción se comparó con los fármacos actualmente disponibles (benzinidazol), mostrando una mayor eficacia incluso contra la cepa de *T. cruzi* resistente a benzinidazol. Este hallazgo convierte a la batroxidina en una molécula candidata para tratar la enfermedad de Chagas y parásitos sanguíneos similares [149].

Los péptidos de baja masa molecular Ba-V del veneno de *B. atrox* tienen efectos neuroprotectores. Estos péptidos tienen potencial terapéutico para enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer al inhibir la transición de la permeabilidad mitocondrial, presumiblemente al alterar el flujo de calcio. Este proceso juega un papel importante en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas, y la inhibición de esta vía por parte de Ba-V podría prevenir la muerte celular cerebral [150]. Adicionalmente, una molécula similar, la Ba-IV, ha mostrado efectos neuroprotectores en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. El Ba-IV inhibe las proteasas apoptóticas como la caspasa-9 y la caspasa-3 que previenen la muerte celular en las neuronas dopaminérgicas, el principal proceso presente en la enfermedad de Parkinson. Por tanto, Ba-V y Ba-IV podrían permitir prevenir la progresión de enfermedades neurodegenerativas [151].

Bothrops asper.— A partir del veneno de *B. asper* se han aislado dos moléculas denominadas Mt-I y Mt-II, isoformas similares a PLA₂. Ambos han sido probados como posibles medicamentos para enfrentar enfermedades por flavivirus (fiebres hemorrágicas virales). Debido a su actividad enzimática, las toxinas Mt-I y II podrían permeabilizar la envoltura del virus, explicando su actividad antiviral, sin embargo, su mecanismo de acción aún no se conoce con precisión. Particularmente, Mt-I tiene una fuerte actividad antiviral, mientras que Mt-II no muestra los mismos resultados. Estos hallazgos podrían conducir a un tratamiento eficaz contra flavivirus como causante del dengue [152].

Otras toxinas de los venenos de *B. asper* con potencial terapéutico son las colombienasas I y II, y la batroxasa. Estos podrían ser útiles como agentes trombolíticos utilizados en enfermedades cardiovasculares. Estas enzimas tienen varias actividades biológicas entre ellas se destacan las hemorrágicas, fibrinogenolíticas, proteolíticas, hemolíticas, edematogénicas y citotóxicas. Por ejemplo, las toxinas colombienasas I y II degradan el fibrinógeno sin activar el sistema fibrinolítico (plasminógeno/plasmina) [153]. Además, la batroxasa modula las células proinflamatorias en la sangre humana e induce efectos citotóxicos en las células sanguíneas tumorales. Esta actividad podría regular la proliferación de células cancerosas presentes en la leucemia, y de esta molécula podría derivarse un nuevo tratamiento [154].

Bothrops taeniatus.— La actividad enzimática de Btae TX-I, una toxina de la familia de las PLA₂ aislada del veneno de *B. taeniatus*, tiene propiedades anticancerígenas similares a las observadas en otras toxinas PLA₂ presentes en venenos de sus congéneres (*B. asper* y *B. atrox*). Además, la Btae TX-I también presenta potencial como fármaco contra el cáncer, aunque sus mecanismos de

acción aun esta por ser descubiertos [155].

Crotalus durissus.— La serpiente de cascabel suramericana *Crotalus durissus* es una de las especies colombianas más prometedoras en la exploración farmacológica de nuevos fármacos. Actualmente, se han evaluado al menos cinco toxinas con usos farmacológicos. La toxina polipeptídica crotamina aislada del veneno de *C. durissus* ha mostrado efectos antiparasitarios, especialmente en infecciones por *Plasmodium falciparum* (causante de la malaria). La crotamina logra ingresar al núcleo del parásito, alterando la regulación del pH modificando la acidez ambiental, lo que provoca cambios en la membrana del parásito, y finalmente su muerte. Este efecto se logra sin afectar las células sanguíneas sanas, lo que demuestra el excelente potencial para tratar la malaria [156]. Adicionalmente, este mismo mecanismo se ha estudiado como actividad anticancerígena frente al melanoma, cáncer de páncreas y carcinoma, en los que la crotamina ha mostrado eficacia [157].

La citotoxina (Cdt), una molécula PLA_2 del veneno de *C. durissus* tiene actividad antiviral. Esta toxina ha sido descrita como útil contra el virus del sarampión al bloquear los receptores celulares que el virus necesita para su adsorción. Sin embargo, se necesita más investigación sobre su efectividad, ya que solo se demostró que esta molécula evita que el virus ingrese a la célula después de la infección, pero no una acción letal sobre el virus. Sin embargo, este hallazgo puede dilucidar nuevos mecanismos de acción para los fármacos antivirales [158].

Por otro lado, al aislar la subunidad CB de la crotoxina, se ha demostrado que esta fracción de la toxina regula el flujo de entrada del canal de cloro de la membrana celular. Por tanto, la crotoxina podría dar lugar a aplicaciones médicas como el tratamiento de la fibrosis quística, una enfermedad caracterizada por una mutación genética que conduce a alteraciones en la regulación de los canales de cloro. Estas alteraciones conducen daños sistémicos y limita considerablemente la esperanza de vida del paciente [159].

Asimismo, se ha descrito la actividad antibacteriana de la crotalidina. Esta molécula se evaluó como antibacterial contra infecciones por *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. La crotalidina provoca la ruptura de la membrana celular de la bacteria que conduce a la muerte bacteriana. Una ventaja de la crotalidina contra las infecciones es que su concentración efectiva no daña las células humanas sanas. Este hallazgo representa una excelente noticia para la resistencia bacteriana a los medicamentos actuales; y en el futuro, podría ayudar a producir una nueva generación de antibióticos [157,160]. Adicionalmente, se encontró que las PLA_2 de *Crotalus durissus* también tiene actividad antiviral, especialmente para el virus del dengue. El mecanismo está relacionado con la actividad enzimática de estas toxinas, provocando la degradación de la envoltura del virus, exponiendo su RNA, facilitando su degradación por las enzima RNase [161].

Finalmente, se ha descrito otro potencial terapéutico de una toxina del veneno de *C. durissus*. El péptido crotalfina tiene una actividad antinociceptiva que podría ser importante en el tratamiento del dolor crónico, como el que se presenta en pacientes con cáncer. Además, los efectos de la crotalfina son inducidos por los receptores opioides kappa y delta, lo que conduce a un manejo del dolor más duradero en comparación con la morfina. En consecuencia, esta molécula podría ser beneficiosa para evitar la administración de fármacos opioides, previniendo el síndrome de abstinencia [162]. Además, una molécula similar, la crotapotina, también ha mostrado efectos analgésicos y está siendo estudiada para el dolor en encefalomielitis y esclerosis múltiple, estableciéndola como una molécula prometedora para tratar este tipo de dolor [163].

Lachesis muta. — El péptido llamado LmrBPP9 se sintetizó a partir del veneno verrugoso amazónico. Esta molécula tiene actividad inhibidora de la ECA como el BPPS utilizado para crear el captopril. Además, LmrBPP9 reduce eficazmente la presión arterial, de forma comparable al captopril. Estos resultados ofrecen nuevas fuentes de BPPS para el diseño de medicamentos para tratar la hipertensión [164].

Complejo de especies del género *Porthidium*. — Actualmente, se ha descubierto que dos componentes del veneno de *Porthidium lansbergii* (patoco) tienen actividad anticancerígena. La PLLans-II (un tipo de PLA₂) se evaluó contra el cáncer de cuello uterino y mostró efectividad sin dañar los tejidos sanos [165]. También, la desintegrina Lansbermin-I aislada del veneno de *P. lansbergii* presenta actividad anticancerígena en células de cáncer de mama. Esta toxina afecta la angiogénesis y la migración de células de cáncer de mama. Estas moléculas ofrecen nuevas alternativas para la investigación y creación de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer [91,166].

Asimismo, una toxina PLA₂ ácida aislada de *Porthidium nasutum* demostró actividad antibacteriana. Al igual que otras toxinas PLA₂, el mecanismo también implica la ruptura de la membrana bacteriana, lo que la convierte en un potente bactericida, añadiéndola a las moléculas con potencial para crear nuevas generaciones de antibióticos [133].

Complejo de especies *Bothriechis schlegelii*. — A pesar de que esta especie arborícola se ve con frecuencia en diversas elevaciones de los Andes colombianos (0-3200 msnm), su veneno ha sido pobremente estudiado y su potencial farmacológico es poco conocido. No obstante, del veneno de *B. schlegelii* la toxina BsLAAO presenta una potente actividad antibacteriana similar a las toxinas LAAO presentes en otros vipéridos. Principalmente, se estudiaron sus efectos sobre las infecciones provocadas por *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter baumannii*. Esta última es una de las bacterias con mayor resistencia a los antibióticos, causando una alta tasa de mortalidad. Por tal razón, los compuestos derivados del veneno de *B. schlegelii* representan una alternativa muy atractiva para crear una nueva generación de antibióticos que ayuden a controlar la resistencia a los antibióticos y reducir las tasas de mortalidad [167].

Elápidos

Los venenos de serpientes de coral han sido menos estudiados que los venenos de víboras. Esto debido a la dificultad de obtener muestras de veneno con un volumen adecuado de veneno extraído por espécimen, que permita la purificación de las proteínas. Solo se ha caracterizado el proteoma y composición del veneno de tres especies colombianas: *Micrurus mipartitus*, *M. dumerillii*, y *M. helleri* [168–170]. Todos estos venenos tienen cantidades significativas de 3FTx, PLA₂ y LAAO, lo que los convierte en fuentes potenciales de compuestos que podrían ser activos contra enfermedades cardiovasculares, infecciones antibacterianas, antivirales y antiparasitarias, así como medicamentos analgésicos. Aunque, se han purificado varias toxinas de los venenos de *M. mipartitus* y *M. dumerillii*, no se han evaluado sus actividades analgésicas o de modulación de los canales iónicos; quizás estas actividades sean similares a otras 3FTx que se han estudiado en los elápidos asiáticos.

Micrurus helleri.— La exploración del potencial farmacológico del veneno de *M. helleri* da como resultado el aislamiento de una molécula de PLA₂ denominada MLV. Este compuesto tiene actividad antinociceptiva, demostrando un efecto superior en comparación con los fármacos convencionales [morfina (opioide) e indometacina (AINE)] sin afectar el sistema locomotor. Los efectos de MLV se manifiestan mediante el bloqueo de los receptores opioides. Este descubrimiento brinda una excelente oportunidad para crear nuevos fármacos para tratar el dolor crónico [164].

Otra molécula de PLA₂ aislada del veneno de *M. helleri* es la lemnitoxina. Esta toxina posee actividades miotóxicas, citotóxicas, proinflamatorias y anticoagulantes. Este último efecto ha sido estudiado debido al potencial terapéutico para diseñar nuevos fármacos anticoagulantes [171].

Micrurus mipartitus.— Esta es la especie de coral más común que habita en elevaciones bajas a moderadas de los Andes colombianos (400–2000 msnm). A pesar de esto, se han realizado pocos estudios farmacológicos. Exploraciones recientes han aislado una toxina de la familia de proteínas LAAO con una potente actividad bactericida contra dos bacterias (*Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*) [172]. Además, se han aislado y caracterizado varias toxinas de PLA₂ no antes conocidas del veneno *M. mipartitus*, pero aún no se ha evaluado su potencial farmacológico [173].

Micrurus obscurus.— Actualmente, no se ha explorado el potencial farmacológico de venenos de serpientes *M. obscurus* de poblaciones colombianas. Sin embargo, se aisló una toxina denominada MsPLA₂ que presenta una actividad tipo fosfolipasa del veneno de su especie hermana *M. spixii* de poblaciones brasileñas [174]. La MsPLA₂ demostró actividad similar a la observadas en las PLA₂ provenientes de venenos de especie del género *Bothrops*. Además, los estudios citotóxicos de MsPLA₂ han demostrado actividades y efectos microbicidas y antitumorales contra *P. falciparum* y cáncer de hígado. Aunque sus efectos microbicida y antitumoral han sido demostrados, su efectividad no supera la de los medicamentos actualmente disponibles. Sin embargo, la comprensión de sus mecanismos de acción puede ayudar a comprender los procesos biológicos

de estas patologías y generar potencialmente nuevas moléculas que ayuden a combatirlas [175].

Colubridae

Pocos venenos de colúbridos colombianos han sido caracterizados por su contenido de toxinas utilizando técnicas proteómicas (ver Capítulo 4). Sin embargo, en los últimos años se ha generado conocimiento esencial para la bioprospección de toxinas de colúbridos [p. ej., *Leptodeira annulata* (falsa mapaná), *Erythrolamprus bizona* (falsa coral) y *Pseudoboa neuwiedii* (candelilla)] [176–178]. Desde el punto de vista farmacológico, las toxinas de colúbridos muestran un gran potencial como compuestos citotóxicos, antibacterianos, antivirales y antiparasitarios debido a su composición significativa de actividades PLA₂ y SVMP. Además, el veneno de *L. annulata* muestra una fuerte actividad fibrinógena y fibrinolítica que sugieren la presencia de SVMPs, lo que conduce a moléculas para el desarrollo de agentes trombolíticos [178]. Sin embargo, su potencial farmacológico aún no ha sido evaluado.

Asimismo, se han caracterizado las toxinas 3FTx en colúbridos las cuales no son tóxicas para las células humanas. Como se explicó anteriormente, las 3FTx poseen varias actividades biológicas aplicables al uso médico. Sin embargo, se necesita más estudios para explorar sus usos farmacológicos [179]. Algunos ejemplos de toxinas aisladas de colúbridos suramericanos evaluadas farmacológicamente son las moléculas H. t. texana y T.b. Lambda aislada de *Philodryas baroni*, *P. olfersii*, y *P. patagoniensis*. Estas toxinas pertenecen a la familia de las PLA₂ y presentan actividad antileishmania. Aunque no son tan potentes como los fármacos actualmente disponibles (anfotericina B), representan nuevas oportunidades de fármacos contra la leishmania [180].

En conclusión, el potencial terapéutico de los venenos de las serpientes colombianas es inmenso y puede ayudar a diseñar nuevos tratamientos para múltiples patologías. El uso de tecnologías “ómicas” permitirá identificar más moléculas potenciales en los venenos de serpientes de Colombia. Sin embargo, debemos seguir estudiando los componentes del veneno de manera convencional, mientras se puedan realizar tecnologías “ómicas” de forma masiva y a un costo razonable para los investigadores colombianos.

En este capítulo se presentó el potencial biomédico y farmacológico del veneno de serpientes que habitan en Colombia. Debido a la naturaleza compleja de estos venenos y los hallazgos descubiertos hasta ahora, está claro que son posibles muchos más descubrimientos de moléculas que pueden llevar al diseño de nuevos tratamientos y medicinas. Sin embargo, se necesitan más recursos para aumentar nuestro conocimiento sobre los venenos de serpientes colombianas y establecer una estrategia bioprospección clara de estas sustancias.

Tabla 4. Moléculas con potencial terapéutico derivadas de venenos de serpientes colombianas.

Familia	Especies	Principio activo	Mecanismo	Sistemas	Indicación	Referencia
Viperidae	<i>Bothrops atrox</i>	Batroxicidin	Induce necrosis y apoptosis en <i>T. cruzi</i>	Defensa antimicrobiana	Antichagas (<i>T. cruzi</i>)	[149]
	<i>Bothrops asper</i>	Colombienases	Degrada el fibrinógeno, pero no activa el sistema fibrinolítico (plasminógeno/plasmina)	Cardiovascular/Hemostásica	Terapia fibrinolítica.	[153]
	<i>Bothrops atrox</i>	Batroxase	Citotoxicidad en células sanguíneas tumorales	Anticáncer	Leucemia.	[154]
	<i>Bothrops atrox</i>	Ba-V	Inhibe la transición de la permeabilidad mitocondrial, lo que presumiblemente altera el flujo de calcio	Sistema nervioso	Potencial neuroprotector	[150]
	<i>Bothrops asper</i>	Mt-I	Permeabilizar la envoltura del virus debido a la actividad enzimática.	Defensa antimicrobiana	Antiviral	[152]
	<i>Bothrops atrox</i>	Ba-IV	Inhibición de proteasas apoptóticas como caspasa-9 y caspasa-3 que previene la muerte celular en neuronas dopaminérgicas	Sistema nervioso	Enfermedad de Parkinson	[151]
	<i>Crotalus durissus</i>	Crotamina	Alteración del equilibrio de H ⁺ y perturbación de la membrana	Defensa antimicrobiana / Actividad anticáncer	Malaria / Melanoma, cáncer de páncreas y carcinoma.	[149,156]
	<i>Crotalus durissus</i>	Cdt	Bloquea los receptores en la membrana celular, impidiendo la absorción del virus	Defensa antimicrobiana	Actividad antiviral	[158]
	<i>Crotalus durissus</i>	Crotalicidina	Ruptura de la membrana celular bacteriana	Defensa antimicrobiana	Actividad antibiótica	[157,160]

	<i>Crotalus durissus</i>	Fosfolipasa A ₂	Degradación de la envoltura del virus, exponiendo el ARN del virus	Defensa antimicrobiana	Actividad antiviral (dengue)	[161]
	<i>Crotalus durissus</i>	Subunidad CB de crotoxina	Regulación de los canales de Cl ⁻	Sistema respiratorio	Fibrosis quística	[159]
	<i>Lachesis muta</i>	LmrBPP9	Inhibición de la ECA	Sistema cardiovascular	Hipertensión	[164]
	<i>Porthidium lansbergii</i>	Lansbermin-I	Actividad de desintegrina	Anticáncer	Células de cáncer de mama	[91,166]
	<i>Porthidium nasutum</i>	PLA ₂ ácida	Actividad de fosfolipasa	Defensa antimicrobiana	Actividad antibiótica	[133]
	<i>Porthidium lansbergii</i>	PLlans-II, ácida Asp49-PLA ₂	Actividad de fosfolipasa	Anticáncer	Carcinoma cervical	[182]
	<i>Bothrops taeniata</i>	Btae TX-I	Actividad de fosfolipasa	Anticáncer	Carcinoma cervical	[155]
	<i>Bothriechis schlegelii</i>	BsLAAO	Actividad de LAAO	Defensa antimicrobiana	Actividad antibiótica	[167]
Elapidae	<i>Micrurus spixii</i>	MsPLA ₂ -I	Actividad de fosfolipasa	Defensa antimicrobiana / anticáncer	Actividad antibiótica / antitumoral	[175]
	<i>Micrurus helleri</i>	Lemnitoxina	Actividad de fosfolipasa	Sistema cardiovascular	Efectos anticoagulantes	[171]
	<i>Micrurus helleri</i>	MLV	Bloqueo de los receptores opioides	Sistema nervioso	Efectos antinociceptivos	[181]

Apéndice A: Materiales y métodos

Métodos de búsqueda para la identificación de estudios: Búsquedas electrónicas

Las búsquedas se realizaron de abril a junio de 2021. Realizamos las búsquedas de la siguiente manera:

1. Búsquedas semanales del Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL)
2. Búsquedas semanales de MEDLINE (Ovid)
3. Búsquedas semanales de Embase (Ovid)
4. Búsquedas semanales de Scielo
5. Búsquedas semanales de Scopus
6. Búsquedas semanales de Google Scholar
7. Búsquedas semanales de Clinicaltrial.gov

Las estrategias de búsqueda contenían las siguientes palabras clave y términos que se combinaron de diferentes formas utilizando los conectores booleanos AND OR: snake venoms, *Bothrops atrox*, *Crotalus*, *Bothriechis*, *Porthidium*, *Lachesis*, *Micrurus*, *Xenodon*, *Leptophis*, *Erythrolamprus*, *Oxybelis*, *Helicops*, *Bothrocophias*, *Thamnodynastes*, *Leptodeira*, *Philodryas*, and drug development.

Buscando otros recursos

Verificamos los estudios citados relevantes al revisar los informes identificados por las búsquedas electrónicas, así como las listas de referencias de cualquier revisión directamente relevante identificada. No se aplicaron restricciones de idioma o fecha y se incluyeron estudios independientemente del tipo de publicación (p. ej., resumen de congreso, entrada de registro de ensayo, artículo de revista, libro).

Realizamos búsquedas en marzo de 2021 e identificamos 1087 artículos para su posible inclusión. Además, identificamos un total de 320 artículos para la selección de títulos y resúmenes, de los cuales los expertos sugirieron 39 artículos, 46 estudios estaban duplicados y 40 se excluyeron por otras razones.

Obtuvimos el texto completo de los 234 artículos restantes para su inclusión. Los detalles del flujo de estudios para esta revisión se registran en un diagrama PRISMA en la Figura 4.

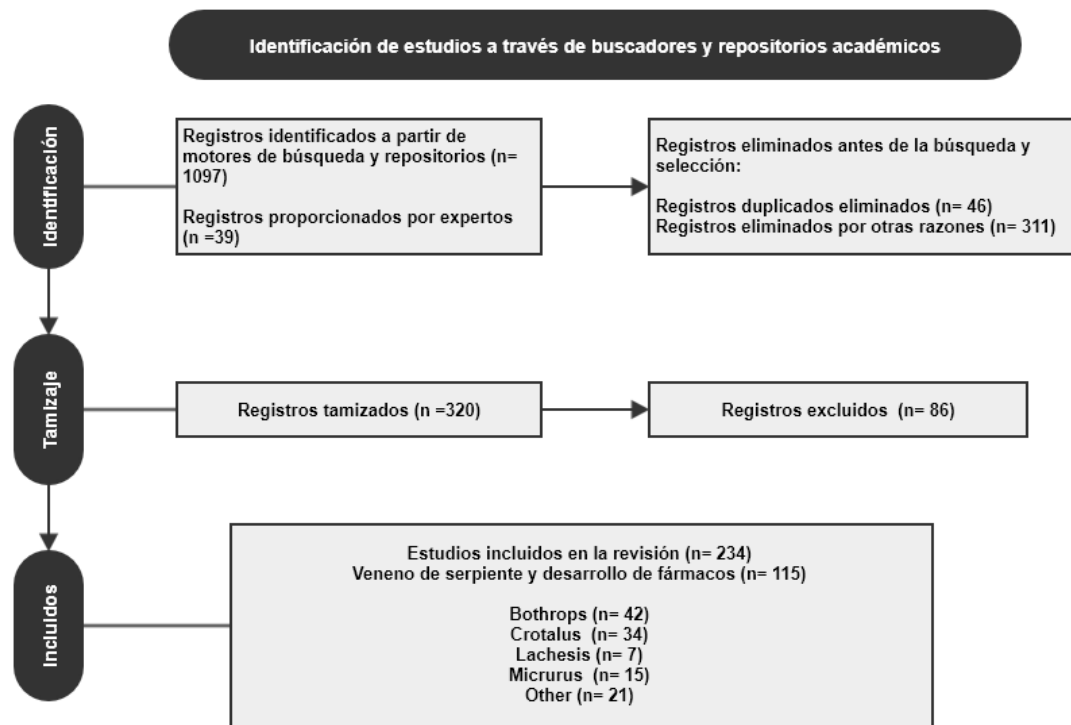
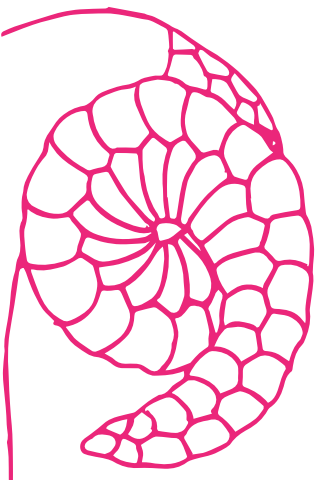


Figure 4. Flujo diagrama de la metodología PRISMA empleada.



Referencias

1. Couchoud, P.-L. J.-G. Frazer et Le rameau d'or. *Bull. l'Association Guillaume Budé* **1924**, 4, 46–50.
2. García, S.A.; Márquez, C.I. Cultivating positive health, learning, and community: The return of Mesoamerica's Quetzalcoatl and the Venus star.... *Genealogy* **2021**, 5, 53.
3. Boquet, P. History of snake venom research. In *Snake venoms*; Springer, 1979; pp. 3–14.
4. Creswell, R.T. Aristotle's history of animals in ten books. **1902**.
5. Chevalier, J.; Gheerbrant, A. Dictionnaire des symboles. Paris: Robert Laffont. *Jupiter* **1982**, 349–350.
6. María, R.A. Toxicology and snakes in ptolemaic Egyptian dynasty: The suicide of Cleopatra. *Toxicol. reports* **2021**, 8, 676–695.
7. T'serstevens, A. *Le livre de Marco Polo ou de devisement du monde*; Albin Michel, 1955;
8. Wexler, P. *History of toxicology and environmental health*; Elsevier, 2014;
9. Wexler, P. *Toxicology in antiquity*; Academic Press, 2018; ISBN 0128153407.
10. Salazar, C. *The treatment of war wounds in Graeco-Roman antiquity*; Brill, 2018; ISBN 9004377484.
11. Hodgson, B. *In the arms of morpheus: The tragic history of laudanum, morphine, and patent medicines*; Firefly Books Limited, 2001; ISBN 155297538X.
12. Totelin, L.M.V. A. Mayor, The poison king: The life and legend of Mithradates Rome's deadliest enemy [Book Review]. *Isis* **2010**, 101, 639.
13. Bonaparte, L.-L. *Ricerche chimiche sul veleno della vipera...*; 1843;
14. Alper, C.A. Snakes and the complement system. In *Snake Venoms*; Springer, 1979; pp. 863–880.
15. Hawgood, B.J. Doctor Albert Calmette 1863–1933: founder of antivenomous serotherapy and of antituberculous BCG vaccination. *Toxicon* **1999**, 37, 1241–1258.
16. Calmette, A. Étude expérimentale du venin de *Naja tripudians* ou cobra capel et exposé d'une méthode de neutralisation de ce venin dans l'organisme. *Ann Inst Pasteur* **1892**, 6, 160–183.
17. Calmette, A. Contribution à l'étude du venin des serpents. Immunisation des animaux et traitement de l'envenimation. *Ann. Inst. Pasteur* **1894**, 8, 275–291.
18. Sewall, H. Experiments on the preventive inoculation of rattlesnake venom. *J. Physiol.* **1887**, 8, 203.
19. Hawgood, B.J. Pioneers of anti-venomous serotherapy: Dr Vital Brazil (1865–1950). *Toxicon* **1992**, 30, 573–579.
20. Brazil, V. Contribuição ao estudo de veneno ophidico. II. Veneno de algumas espécies brasileiras. *Rev Méd São Paulo* **1901**, 4, 296–300.
21. Brazil, V. Contribuição ao estudo do veneno ophidico. *Rev. Médica São Paulo* **1901**, 4, 255–260.
22. Ferreira, S.H. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1965**, 24, 163–169.
23. Ferreira, S.H.; Bartelt, D.C.; Greene, L.J. Isolation of bradykinin-potentiating peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Biochemistry* **1970**, 9, 2583–2593.
24. Ondetti, M.A.; Williams, N.J.; Sabo, E.; Pluscec, J.; Weaver, E.R.; Kocy, O. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*. Isolation, elucidation of structure, and synthesis. *Biochemistry* **1971**,

- 10, 4033–4039.
25. Cushman, D.W.; Pluščec, J.; Williams, N.J.; Weaver, E.R.; Sabo, E.F.; Kocy, O.; Cheung, H.S.; Ondetti, M.A. Inhibition of angiotensin-converting enzyme by analogs of peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Experientia* **1973**, *29*, 1032–1035.
 26. Camargo, A.C.M.; Ianzer, D.; Guerreiro, J.R.; Serrano, S.M.T. Bradykinin-potentiating peptides: Beyond captopril. *Toxicon* **2012**, *59*, 516–523, doi:10.1016/j.toxicon.2011.07.013.
 27. Lazarovici, P.; Marcinkiewicz, C.; Lelkes, P.I. From snake venom's disintegrins and C-type lectins to anti-platelet drugs. *Toxins (Basel)*. **2019**, *11*, 303.
 28. Pereáñez Jiménez, J.A.; Vargas Muñoz, L.J. Toxinas de serpientes con alto potencial terapéutico y su uso en la biomedicina. *Iatreia* **2009**, *22*, 382–391.
 29. El-Aziz, T.M.A.; Soares, A.G.; Stockand, J.D. Snake venoms in drug discovery: Valuable therapeutic tools for life saving. *Toxins (Basel)*. **2019**, *11*, 1–25, doi:10.3390/toxins11100564.
 30. Li, L.; Huang, J.; Lin, Y. Snake venoms in cancer therapy: Past, present and future. *Toxins (Basel)*. **2018**, *10*, 1–8, doi:10.3390/toxins10090346.
 31. Jolkkonen, M.; Van Giersbergen, P.L.M.; Hellman, U.; Wernstedt, C.; Oras, A.; Satyapan, N.; Adem, A.; Karlsson, E. Muscarinic toxins from the black mamba *Dendroaspis polylepis*. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *234*, 579–585.
 32. Bordon, K. de C.F.; Cologna, C.T.; Fornari-Baldo, E.C.; Pinheiro-Júnior, E.L.; Cerni, F.A.; Amorim, F.G.; Anjolette, F.A.P.; Cordeiro, F.A.; Wiesel, G.A.; Cardoso, I.A.; et al. From animal poisons and venoms to medicines: Achievements, challenges and perspectives in drug discovery. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, doi:10.3389/fphar.2020.01132.
 33. Chan, Y.S.; Cheung, R.C.F.; Xia, L.; Wong, J.H.; Ng, T.B.; Chan, W.Y. Snake venom toxins: toxicity and medicinal applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *100*, 6165–6181, doi:10.1007/s00253-016-7610-9.
 34. Herzig, V.; Cristofori-Armstrong, B.; Israel, M.R.; Nixon, S.A.; Vetter, I.; King, G.F. Animal toxins—Nature's evolutionary-refined toolkit for basic research and drug discovery. *Biochem. Pharmacol.* **2020**, *181*, 114096.
 35. Munawar, A.; Ali, S.A.; Akrem, A.; Betzel, C. Snake venom peptides: Tools of biodiscovery. *Toxins (Basel)*. **2018**, *10*, 474.
 36. Kini, R.M. Excitement ahead: structure, function and mechanism of snake venom phospholipase A2 enzymes. *Toxicon* **2003**, *42*, 827–840.
 37. Tonello, F.; Rigoni, M. Cellular Mechanisms of action of snake phospholipase A2 toxins. In *Snake Venoms*; Inagaki, H., Vogel, C.-W., Mukherjee, A.K., Rahmy, T.R., Gopalakrishnakone, P., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, 2017; pp. 49–65 ISBN 978-94-007-6410-1.
 38. P Samy, R.; Gopalakrishnakone, P.; G Stiles, B.; S Girish, K.; N Swamy, S.; Hemshekhar, M.; S Tan, K.; G Rowan, E.; Sethi, G.; TK Chow, V. Snake venom phospholipases A2: a novel tool against bacterial diseases. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 6150–6162.
 39. Teixeira, S.C.; Borges, B.C.; Oliveira, V.Q.; Carregosa, L.S.; Bastos, L.A.; Santos, I.A.; Jardim, A.C.G.; Freire, F.M.; Martins, L.; Rodrigues, V.M. Insights into the antiviral activity of phospholipases A2 (PLA2s) from snake venoms. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**.
 40. Teixeira, S.C.; da Silva, M.S.; Gomes, A.A.S.; Moretti, N.S.; Lopes, D.S.; Ferro,

- E.A.V.; de Melo Rodrigues, V. Panacea within a Pandora's box: the anti-parasitic effects of phospholipases A2 (PLA2s) from snake venoms. *Trends Parasitol.* **2021**.
41. Gutiérrez, J.M.; Escalante, T.; Rucavado, A.; Herrera, C. Hemorrhage caused by snake venom metalloproteinases: a journey of discovery and understanding. *Toxins (Basel)*. **2016**, *8*, 93.
 42. Gutiérrez, J.M.; Rucavado, A. Snake venom metalloproteinases: their role in the pathogenesis of local tissue damage. *Biochimie* **2000**, *82*, 841–850.
 43. Takeya, H.; Nishida, S.; Miyata, T.; Kawada, S.; Saisaka, Y.; Morita, T.; Iwanaga, S. Coagulation factor X activating enzyme from Russell's viper venom (RVV-X). A novel metalloproteinase with disintegrin (platelet aggregation inhibitor)-like and C-type lectin-like domains. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 14109–14117.
 44. Karapetian, H. Reptilase time (RT). *Methods Mol. Biol.* **2013**, *992*, 273–277, doi:10.1007/978-1-62703-339-8_20.
 45. Serrano, S.M.T. The long road of research on snake venom serine proteinases. *Toxicon* **2013**, *62*, 19–26, doi:10.1016/j.toxicon.2012.09.003.
 46. Koh, C.Y.; Kini, R.M. From snake venom toxins to therapeutics - Cardiovascular examples. *Toxicon* **2012**, *59*, 497–506, doi:10.1016/j.toxicon.2011.03.017.
 47. Ullah, A. Structure–function studies and mechanism of action of snake venom l-amino acid oxidases. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 110.
 48. Tan, K.K.; Bay, B.H.; Gopalakrishnakone, P. L-amino acid oxidase from snake venom and its anticancer potential. *Toxicon* **2018**, *144*, 7–13.
 49. Calvete, J.J. The continuing saga of snake venom disintegrins. *Toxicon* **2013**, *62*, 40–49.
 50. Clemetson, K.J. Snaclecs (snake C-type lectins) that inhibit or activate platelets by binding to receptors. *Toxicon* **2010**, *56*, 1236–1246.
 51. Utkin, Y.N. Three-finger toxins, a deadly weapon of elapid venom - Milestones of discovery. *Toxicon* **2013**, *62*, 50–55, doi:10.1016/j.toxicon.2012.09.007.
 52. Utkin, Y.N. Last decade update for three-finger toxins: Newly emerging structures and biological activities. *World J. Biol. Chem.* **2019**, *10*, 17.
 53. Pu, X.C.; Wong, P.T.H.; Gopalakrishnakone, P. A novel analgesic toxin (hannalgesin) from the venom of king cobra (*Ophiophagus hannah*). *Toxicon* **1995**, *33*, 1425–1431.
 54. Departamento Administrativo Nacional de Estadística Estadísticas por tema.
 55. Uthman, O.A.; Hartley, L.; Rees, K.; Taylor, F.; Ebrahim, S.; Clarke, A. Multiple risk factor interventions for primary prevention of cardiovascular disease in low-and middle-income countries. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**.
 56. Social, M. de S. y P. *Guía de práctica clínica para el manejo de la hipertensión arterial primaria (HTA)*; 2017;
 57. Xie, X.; Atkins, E.; Lv, J.; Bennett, A.; Neal, B.; Ninomiya, T.; Woodward, M.; MacMahon, S.; Turnbull, F.; Hillis, G.S. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* **2016**, *387*, 435–443.
 58. Oparil, S.; Schmieder, R.E. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ. Res.* **2015**, *116*, 1074–1095.
 59. Péterfi, O.; Boda, F.; Szabó, Z.; Ferencz, E.; Bába, L. Hypotensive snake venom components—A mini-review. *Molecules* **2019**, *24*, 2778.

60. Strozzi, C.; Cocco, G.; Portaluppi, F.; Urso, L.; Alfiero, R.; Tasini, M.T.; Montanari, L.; Al Yassini, K.; Rizzo, A. Effects of captopril on the physical work capacity of normotensive patients with stable-effort angina pectoris. *Cardiology* **1987**, *74*, 226–228.
61. Frangieh, J.; Rima, M.; Fajloun, Z.; Henrion, D.; Sabatier, J.-M.; Legros, C.; Mattei, C. Snake venom components: Tools and cures to target cardiovascular diseases. *Molecules* **2021**, *26*, 2223.
62. Gouda, A.S.; Mégarbane, B. Snake venom-derived bradykinin-potentiating peptides: A promising therapy for COVID-19? *Drug Dev. Res.* **2021**, *82*, 38–48.
63. Kini, R.M.; Koh, C.Y. Snake venom three-finger toxins and their potential in drug development targeting cardiovascular diseases. *Biochem. Pharmacol.* **2020**, *181*, 114105, doi:10.1016/j.bcp.2020.114105.
64. Cómo funcionan los bloqueadores de los canales del calcio. *Nursing (Lond)*. **2003**, *21*, 42.
65. Kobilka, B.K. Structural insights into adrenergic receptor function and pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* **2011**, *32*, 213–218.
66. Hodgson, W.C.; Wickramaratna, J.C. In vitro neuromuscular activity of snake venoms. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2002**, *29*, 807–814.
67. Dutertre, S.; Nicke, A.; Tsetlin, V.I. Nicotinic acetylcholine receptor inhibitors derived from snake and snail venoms. *Neuropharmacology* **2017**, *127*, 196–223, doi:10.1016/j.neuropharm.2017.06.011.
68. Mohamed Abd EL-Aziz, T.; Soares, A.G.; Stockand, J.D. Snake venoms in drug discovery: Valuable therapeutic tools for life saving. *Toxins (Basel)*. **2019**, *11*, 564.
69. Cook, D.; Simons, D.J. Neuromuscular blockade. *StatPearls [Internet]* **2020**.
70. Koh, D.C.I.; Armugam, A.; Jeyaseelan, K. Snake venom components and their applications in biomedicine. *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, *63*, 3030–3041, doi:10.1007/s00018-006-6315-0.
71. Waheed, H.; Moin, S.F.; Choudhary, M.I. Snake venom: From deadly toxins to life-saving therapeutics. *Curr. Med. Chem.* **2017**, *24*, 1874–1891, doi:10.2174/0929867324666170605091546.
72. Camargo, L.C.; Campos, G.A.A.; Galante, P.; Biolchi, A.M.; Goncalves, J.C.; Lopes, K.S.; Mortari, M.R. Peptides isolated from animal venom as a platform for new therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropeptides* **2018**, *67*, 79–86.
73. de Oliveira Amaral, H.; Monge-Fuentes, V.; Mayer, A.B.; Campos, G.A.A.; Lopes, K.S.; Camargo, L.C.; Schwartz, M.F.; Galante, P.; Mortari, M.R. Animal venoms: therapeutic tools for tackling Parkinson's disease. *Drug Discov. Today* **2019**, *24*, 2202–2211.
74. Akef, H.M. Snake venom: Kill and cure. *Toxin Rev.* **2019**, *38*, 21–40.
75. Social, M. de S. y P. Prevención enfermedades NO transmisibles - Cáncer.
76. Hanahan, D.; Weinberg, R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* **2000**, *100*, 57–70.
77. Onuigbo, W.I. A definition problem in cancer metastasis. *Neoplasma* **1975**, *22*, 547–550.
78. Mitrus, I.; Bryndza, E.; Sochanik, A.; Szala, S. Evolving models of tumor origin and progression. *Tumor Biol.* **2012**, *33*, 911–917.
79. Wild, C.; Weiderpass, E.; Stewart, B.W. *World cancer report: cancer research for cancer prevention*; IARC Press, 2020; ISBN 9283204476.

80. Lopez-Camarillo, C.; Arechaga-Ocampo, E. *Oncogenomics and cancer proteomics: Novel approaches in biomarkers discovery and therapeutic targets in cancer*; BoD—Books on Demand, 2013; ISBN 9535110411.
81. Forrester, H.B.; Li, J.; Hovan, D.; Ivashkevich, A.N.; Sprung, C.N. DNA repair genes: Alternative transcription and gene expression at the exon level in response to the DNA damaging agent, ionizing radiation. *PLoS One* **2012**, *7*, e53358.
82. Vesely, M.D.; Kershaw, M.H.; Schreiber, R.D.; Smyth, M.J. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu. Rev. Immunol.* **2011**, *29*, 235–271.
83. Loeb, L.A. Human cancers express mutator phenotypes: origin, consequences and targeting. *Nat. Rev. Cancer* **2011**, *11*, 450–457.
84. Urrea, F.A.; Araya-Maturana, R. Putting the brakes on tumorigenesis with snake venom toxins: New molecular insights for cancer drug discovery. In *Proceedings of the Seminars in Cancer Biology*; Elsevier, 2020.
85. Ma, R.; Kwok, H.F. New opportunities and challenges of venom-based and bacteria-derived molecules for anticancer targeted therapy. In *Proceedings of the Seminars in Cancer Biology*; Elsevier, 2020.
86. Valent, P.; Bonnet, D.; De Maria, R.; Lapidot, T.; Copland, M.; Melo, J. V.; Chomienne, C.; Ishikawa, F.; Schuringa, J.J.; Stassi, G. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nat. Rev. Cancer* **2012**, *12*, 767–775.
87. Rodrigues, R.; Izidoro, L.F.; de Oliveira Jr., R.; Soares, A.; Rodrigues, V.; Sampaio, S. Snake venom phospholipases A2: A new class of antitumor agents. *Protein Pept. Lett.* **2009**, *16*, 894–898, doi:10.2174/092986609788923266.
88. Jain, D.; Kumar, S. Snake venom: A potent anticancer agent. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* **2012**, *13*, 4855–4860.
89. Siddiqua, A.; Khattak, K.; Nwaz, S. Venom proteins: Prospects for anticancer therapy. *Pak. J. Biochem. Mol. Biol* **2019**, *52*, 15–26.
90. Pérez-Peinado, C.; Defaus, S.; Andreu, D. Hitchhiking with nature: Snake venom peptides to fight cancer and superbugs. *Toxins (Basel)*. **2020**, *12*, 255.
91. Montoya-Gómez, A.; Montealegre-Sánchez, L.; García-Perdomo, H.A.; Jiménez-Charris, E. Cervical cancer and potential pharmacological treatment with snake venoms. *Mol. Biol. Rep.* **2020**, *47*, 4709–4721, doi:10.1007/s11033-020-05503-6.
92. Swenson, S.; Costa, F.; Minea, R.; Sherwin, R.P.; Ernst, W.; Fujii, G.; Yang, D.; Markland, F.S. Intravenous liposomal delivery of the snake venom disintegrin contortrostatin limits breast cancer progression. *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 499–511.
93. Lucena, S.; Castro, R.; Lundin, C.; Hofstetter, A.; Alaniz, A.; Suntravat, M.; Sánchez, E.E. Inhibition of pancreatic tumoral cells by snake venom disintegrins. *Toxicon* **2015**, *93*, 136–143, doi:10.1016/j.toxicon.2014.11.228.
94. MacHado, A.R.T.; Aissa, A.F.; Ribeiro, D.L.; Ferreira, R.S.; Sampaio, S.V.; Antunes, L.M.G. BjussuLAAO-II induces cytotoxicity and alters DNA methylation of cell-cycle genes in monocultured/co-cultured HepG2 cells. *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* **2019**, *25*, 1–9, doi:10.1590/1678-9199-jvatitd-1476-18.
95. Moga, M.A.; Dimienescu, O.G.; Arvătescu, C.A.; Ifteni, P.; Pleș, L. Anticancer activity of toxins from bee and snake venom—an overview on ovarian cancer. *Molecules* **2018**, *23*, 692.
96. Khusro, A.; Aarti, C.; Barbabosa-Pliego, A.; Rivas-Cáceres, R.R.; Cipriano-Salazar, M. Venom as therapeutic weapon to combat dreadful diseases of 21st century: A systematic review on cancer, TB, and HIV/AIDS. *Microb.*

- Pathog.* **2018**, 125, 96–107.
97. Schönthal, A.H.; Swenson, S.D.; Chen, T.C.; Markland, F.S. Preclinical studies of a novel snake venom-derived recombinant disintegrin with antitumor activity: A review. *Biochem. Pharmacol.* **2020**, 181, 114149, doi:10.1016/j.bcp.2020.114149.
 98. Teixeira, S.C.; Borges, B.C.; Oliveira, V.Q.; Carregosa, L.S.; Bastos, L.A.; Santos, I.A.; Jardim, A.C.G.; Freire, F.M.; Freitas, L.M.; Rodrigues, V.M.; et al. Insights into the antiviral activity of phospholipases A2 (PLA2s) from snake venoms. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, 164, 616–625, doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.07.178.
 99. Almeida, J.R.; Palacios, A.L. V; Patiño, R.S.P.; Mendes, B.; Teixeira, C.A.S.; Gomes, P.; da Silva, S.L. Harnessing snake venom phospholipases A2 to novel approaches for overcoming antibiotic resistance. *Drug Dev. Res.* **2019**, 80, 68–85.
 100. Paloschi, M. V; Pontes, A.S.; Soares, A.M.; Zuliani, J.P. An update on potential molecular mechanisms underlying the actions of snake venom L-amino acid oxidases (LAAOs). *Curr. Med. Chem.* **2018**, 25, 2520–2530.
 101. dos Santos Nunes, E.; De Souza, M.A.A.; de Melo Vaz, A.F.; de Sá Santana, G.M.; Gomes, F.S.; Coelho, L.C.B.B.; Paiva, P.M.G.; Da Silva, R.M.L.; Silva-Lucca, R.A.; Oliva, M.L.V. Purification of a lectin with antibacterial activity from *Bothrops leucurus* snake venom. *Comp. Biochem. Physiol. Part B Biochem. Mol. Biol.* **2011**, 159, 57–63.
 102. Klein, R.C.; Fabres-Klein, M.H.; de Oliveira, L.L.; Feio, R.N.; Malouin, F.; Ribon, A. de O.B. A C-type lectin from *Bothrops jararacussu* venom disrupts Staphylococcal biofilms. *PLoS One* **2015**, 10, e0120514.
 103. Rádis-Baptista, G.; Moreno, F.B.M.B.; de Lima Nogueira, L.; Martins, A.M.C.; de Oliveira Toyama, D.; Toyama, M.H.; Cavada, B.S.; de Azevedo, W.F.; Yamane, T. Crotacetin, a novel snake venom C-type lectin homolog of convulxin, exhibits an unpredictable antimicrobial activity. *Cell Biochem. Biophys.* **2006**, 44, 412–423.
 104. Chen, L.-W.; Kao, P.-H.; Fu, Y.-S.; Lin, S.-R.; Chang, L.-S. Membrane-damaging activity of Taiwan cobra cardiotoxin 3 is responsible for its bactericidal activity. *Toxicon* **2011**, 58, 46–53.
 105. Chen, L.-W.; Kao, P.-H.; Fu, Y.-S.; Hu, W.-P.; Chang, L.-S. Bactericidal effect of *Naja nigricollis* toxin γ is related to its membrane-damaging activity. *Peptides* **2011**, 32, 1755–1763.
 106. Wang, Y.; Hong, J.; Liu, X.; Yang, H.; Liu, R.; Wu, J.; Wang, A.; Lin, D.; Lai, R. Snake cathelicidin from *Bungarus fasciatus* is a potent peptide antibiotics. *PLoS One* **2008**, 3, e3217.
 107. Wang, Y.; Zhang, Z.; Chen, L.; Guang, H.; Li, Z.; Yang, H.; Li, J.; You, D.; Yu, H.; Lai, R. Cathelicidin-BF, a snake cathelicidin-derived antimicrobial peptide, could be an excellent therapeutic agent for acne vulgaris. *PLoS One* **2011**, 6, e22120.
 108. Zhao, H.; Gan, T.-X.; Liu, X.-D.; Jin, Y.; Lee, W.-H.; Shen, J.-H.; Zhang, Y. Identification and characterization of novel reptile cathelicidins from elapid snakes. *Peptides* **2008**, 29, 1685–1691.
 109. Zhou, H.; Dou, J.; Wang, J.; Chen, L.; Wang, H.; Zhou, W.; Li, Y.; Zhou, C. The antibacterial activity of BF-30 in vitro and in infected burned rats is through interference with cytoplasmic membrane integrity. *Peptides* **2011**, 32, 1131–1138.
 110. Zhao, F.; Lan, X.-Q.; Du, Y.; Chen, P.-Y.; Zhao, J.; Zhao, F.; Lee, W.-H.; Zhang, Y. King cobra peptide OH-CATH30 as a potential candidate drug through

- clinic drug-resistant isolates. *Zool. Res.* **2018**, 39, 87.
111. Gan, Z.R.; Gould, R.J.; Jacobs, J.W.; Friedman, P.A.; Polokoff, M.A. Echistatin. A potent platelet aggregation inhibitor from the venom of the viper, *Echis carinatus*. *J. Biol. Chem.* **1988**, 263, 19827–19832, doi:10.1016/s0021-9258(19)77710-2.
 112. Lynch, J.J.; Cook, J.J.; Sitko, G.R.; Holahan, M.A.; Ramjit, D.R.; Mellott, M.J.; Stranieri, M.T.; Stabilito, I.I.; Zhang, G.; Lynch, R.J. Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. 5. Antithrombotic effects of MK-0383. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 272, 20–32.
 113. Barrett, J.S.; Murphy, G.; Peerlinck, K.; Lepeleire, I. De; Gould, R.J.; Panebianco, D.; Hand, E.; Deckmyn, H.; Vermynen, J.; Arnout, J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-383, a selective non-peptide platelet glycoprotein-IIb/IIIa receptor antagonist, in healthy men. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1994**, 56, 377–388.
 114. Scarborough, R.M.; Rose, J.W.; Hsu, M.; Phillips, D.R.; Fried, V.A.; Campbell, A.M.; Nannizzi, L.; Charo, I.F. Barbourin. A GPIIb-IIIa-specific integrin antagonist from the venom of *Sistrurus m. barbouri*. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 9359–9362.
 115. Scarborough, R.M.; Rose, J.W.; Naughton, M.A.; Phillips, D.R.; Nannizzi, L.; Arfsten, A.; Campbell, A.M.; Charo, I.F. Characterization of the integrin specificities of disintegrins isolated from American pit viper venoms. *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 1058–1065.
 116. Scarborough, R.M.; Naughton, M.A.; Teng, W.; Rose, J.W.; Phillips, D.R.; Nannizzi, L.; Arfsten, A.; Campbell, A.M.; Charo, I.F. Design of potent and specific integrin antagonists. Peptide antagonists with high specificity for glycoprotein IIb-IIIa. *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 1066–1073.
 117. Phillips, D.R.; Scarborough, R.M. Clinical pharmacology of eptifibatide. *Am. J. Cardiol.* **1997**, 80, 11B–20B.
 118. Momic, T.; Cohen, G.; Reich, R.; Arlinghaus, F.T.; Eble, J.A.; Marcinkiewicz, C.; Lazarovici, P. Vixapatin (VP12), a c-type lectin-protein from *Vipera xantina palestinae* venom: characterization as a novel anti-angiogenic compound. *Toxins (Basel)*. **2012**, 4, 862–877.
 119. Momic, T.; Katzhendler, J.; Shai, E.; Noy, E.; Senderowitz, H.; Eble, J.A.; Marcinkiewicz, C.; Varon, D.; Lazarovici, P. Vipegitide: a folded peptidomimetic partial antagonist of $\alpha 2\beta 1$ integrin with antiplatelet aggregation activity. *Drug Des. Devel. Ther.* **2015**, 9, 291.
 120. Novoa, E.; Seegers, W.H. Mechanisms of α -thrombin and β -thrombin-E formation: use of ecarin for isolation of meizothrombin 1. *Thromb. Res.* **1980**, 18, 657–668.
 121. Howie, P.W.; Prentice, C.R.M.; McNicol, G.P. A method of antithrombin estimation using plasma defibrinated with ancrod. *Br. J. Haematol.* **1973**, 25, 101–110.
 122. Kini, R.M.; Rao, V.S.; Joseph, J.S. Procoagulant proteins from snake venoms. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* **2001**, 31, 218–224.
 123. Rosing, J.; Tans, G. Meizothrombin, a major product of factor Xa-catalyzed prothrombin activation. *Thromb. Haemost.* **1988**, 60, 355–360.
 124. Rosing, J.; Tans, G. Structural and functional properties of snake venom prothrombin activators. *Toxicon* **1992**, 30, 1515–1527.
 125. Stevens, W.K.; Côté, H.C.F.; MacGillivray, R.T.A.; Nesheim, M.E. Calcium ion modulation of meizothrombin autolysis at Arg55-Asp56 and catalytic activity. *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 8062–8067.
 126. Triplett, D.A.; Stocker, K.F.; Unger, G.A.; Barna, L.K. The Textarin/Ecarin ratio: A confirmatory test for lupus anticoagulants. *Thromb. Haemost.* **1993**,

- 70, 925–931.
127. Gosselin, R.C.; Douxfils, J. Ecarin based coagulation testing. *Am. J. Hematol.* **2020**, *95*, 863–869.
 128. Tokunaga, F.; Nagasawa, K.; Tamura, S.; Miyata, T.; Iwanaga, S.; Kisiel, W. The factor V-activating enzyme (RVV-V) from Russell's viper venom. Identification of isoproteins RVV-V alpha, -V beta, and -V gamma and their complete amino acid sequences. *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 17471–17481.
 129. Kisiel, W.; Canfield, W.M. [22] Snake venom proteases that activate blood-coagulation factor V. In *Methods in enzymology*; Elsevier, 1981; Vol. 80, pp. 275–285 ISBN 0076-6879.
 130. Stocker, K. Application of snake venom proteins in the diagnosis of hemostatic disorders. *Med. use snake venom proteins* **1990**, 213–252.
 131. Quick, A.J. Thromboplastin generation: effect of the bell-alton reagent and Russell viper venom on prothrombin consumption. *Am. J. Clin. Pathol.* **1971**, *55*, 555–560.
 132. Pereañez, J.A.; Preciado, L.M.; Romero, I.e. Toxinology in Colombia: Contributions of programa de ofidismo/escorpionismo and other research groups. *Vitae* **2019**, 26.
 133. Vargas, L.J.; Londoño, M.; Quintana, J.C.; Rua, C.; Segura, C.; Lomonte, B.; Núñez, V. An acidic phospholipase A2 with antibacterial activity from *Porthidium nasutum* snake venom. *Comp. Biochem. Physiol. part B Biochem. Mol. Biol.* **2012**, *161*, 341–347.
 134. Quintana, J.C.; Chacón, A.M.; Vargas, L.; Segura, C.; Gutiérrez, J.M.; Alarcón, J.C. Antiplasmodial effect of the venom of *Crotalus durissus cumanensis*, crotoxin complex and crotoxin B. *Acta Trop.* **2012**, *124*, 126–132, doi:10.1016/j.actatropica.2012.07.003.
 135. Vargas, L.J.; Quintana, J.C.; Pereañez, J.A.; Núñez, V.; Sanz, L.; Calvete, J. Cloning and characterization of an antibacterial l-amino acid oxidase from *Crotalus durissus cumanensis* venom. *Toxicon* **2013**, *64*, 1–11, doi:10.1016/j.toxicon.2012.11.027.
 136. Vargas Muñoz, L.J.; Estrada-Gomez, S.; Núñez, V.; Sanz, L.; Calvete, J.J. Characterization and cDNA sequence of *Bothriechis schlegelii* l-amino acid oxidase with antibacterial activity. *Int. J. Biol. Macromol.* **2014**, *69*, 200–207, doi:10.1016/j.ijbiomac.2014.05.039.
 137. Pereañez, J.A.; Preciado, L.M.; Fernández, J.; Camacho, E.; Lomonte, B.; Castro, F.; Cañas, C.A.; Galvis, C.; Castaño, S. Snake venomomics, experimental toxic activities and clinical characteristics of human envenomation by *Bothrocophias myersi* (Serpentes: Viperidae) from Colombia. *J. Proteomics* **2020**, *220*, 103758, doi:10.1016/j.jprot.2020.103758.
 138. Matsui, T.; Fujimura, Y.; Titani, K. Snake venom proteases affecting hemostasis and thrombosis. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Protein Struct. Mol. Enzymol.* **2000**, *1477*, 146–156.
 139. Felicori, L.F.; Souza, C.T.; Velarde, D.T.; Magalhaes, A.; Almeida, A.P.; Figueiredo, S.; Richardson, M.; Diniz, C.R.; Sanchez, E.F. Kallikrein-like proteinase from bushmaster snake venom. *Protein Expr. Purif.* **2003**, *30*, 32–42.
 140. Culma, M.F.; Pereañez, J.A.; Rangel, V.N.; Lomonte, B. Snake venomomics of *Bothrops punctatus*, a semiarboreal pitviper species from Antioquia, Colombia. *PeerJ* **2014**, *2*, e246.
 141. Mora-Obando, D.; Guerrero-Vargas, J.A.; Prieto-Sánchez, R.; Beltrán, J.;

- Rucavado, A.; Sasa, M.; Gutiérrez, J.M.; Ayerbe, S.; Lomonte, B. Proteomic and functional profiling of the venom of *Bothrops ayerbe* from Cauca, Colombia, reveals striking interspecific variation with *Bothrops asper* venom. *J. Proteomics* **2014**, 96, 159–172, doi:10.1016/j.jprot.2013.11.005.
142. Bonilla-Porras, A.R.; Vargas, L.J.; Jimenez-Del-Rio, M.; Nuñez, V.; Velez-Pardo, C. Purification of nasulysin-1: A new toxin from *Porthidium nasutum* snake venom that specifically induces apoptosis in leukemia cell model through caspase-3 and apoptosis-inducing factor activation. *Toxicon* **2016**, 120, 166–174.
143. Pereañez, J.A.; Gómez, I.D.; Patiño, A.C. Relationship between the structure and the enzymatic activity of crotoxin complex and its phospholipase A2 subunit: An in silico approach. *J. Mol. Graph. Model.* **2012**, 35, 36–42.
144. Brigatte, P.; Faiad, O.J.; Ferreira Nocelli, R.C.; Landgraf, R.G.; Palma, M.S.; Cury, Y.; Curi, R.; Sampaio, S.C. Walker 256 tumor growth suppression by crotoxin involves formyl peptide receptors and lipoxin A4. *Mediators Inflamm.* **2016**, 2016.
145. Corin, R.E.; Viskatis, L.J.; Vidal, J.C.; Etcheverry, M.A. Cytotoxicity of crotoxin on murine erythroleukemia cells in vitro. *Invest. New Drugs* **1993**, 11, 11–15.
146. Cura, J.E.; Blanzaco, D.P.; Brisson, C.; Cura, M.A.; Cabrol, R.; Larrateguy, L.; Mendez, C.; Sechi, J.C.; Silveira, J.S.; Theiller, E. Phase I and pharmacokinetics study of crotoxin (cytotoxic PLA2, NSC-624244) in patients with advanced cancer. *Clin. Cancer Res.* **2002**, 8, 1033–1041.
147. He, J.; Wu, X.; Wang, Y.; Han, R.; Qin, Z.; Xie, Y. Growth inhibitory effects and molecular mechanisms of crotoxin treatment in esophageal Eca-109 cells and transplanted tumors in nude mice. *Acta Pharmacol. Sin.* **2013**, 34, 295–300.
148. de Andrade, C.M.; Rey, F.M.; Bianchini, F.J.; Sampaio, S. V; Torqueti, M.R. Crotoxin, a neurotoxin from *Crotalus durissus terrificus* snake venom, as a potential tool against thrombosis development. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, 134, 653–659.
149. Mello, C.P.; Lima, D.B.; Bandeira, I.C.J.; Tessarolo, L.D.; Sampaio, T.L.; Falcão, C.B.; Rádis-Baptista, G.; Martins, A.M.C. Evaluation of the antichagasic activity of batroxidin, a cathelicidin-related antimicrobial peptide found in *Bothrops atrox* venom gland. *Toxicon* **2017**, 130, 56–62.
150. Martins, N.M.; Ferreira, D.A.S.; Rodrigues, M.A.C.; Cintra, A.C.O.; Santos, N.A.G.; Sampaio, S. V; Santos, A.C. Low-molecular-mass peptides from the venom of the Amazonian viper *Bothrops atrox* protect against brain mitochondrial swelling in rat: potential for neuroprotection. *Toxicon* **2010**, 56, 86–92.
151. Gazerani, P. Venoms as an adjunctive therapy for Parkinson's disease: Where are we now and where are we going? *Futur. Sci. OA* **2021**, 7, doi:10.2144/fsoa-2020-0119.
152. Brenes, H.; Loria, G.D.; Lomonte, B. Potent antiviral activity against Flaviviridae of a group IIA phospholipase A2 isolated from the venom of *Bothrops asper*. *Biologicals* **2020**, 63, 48–52.
153. Girón, M.E.; Guerrero, B.; Salazar, A.M.; Sánchez, E.E.; Alvarez, M.; Rodríguez-Acosta, A. Functional characterization of fibrinolytic metalloproteinases (colombienases) isolated from *Bothrops colombiensis* venom. *Toxicon*

- 2013**, 74, 116–126.
154. Menaldo, D.L.; Costa, T.R.; Ribeiro, D.L.; Zambuzi, F.A.; Antunes, L.M.G.; Castro, F.A.; Frantz, F.G.; Sampaio, S. V Immunomodulatory actions and epigenetic alterations induced by proteases from *Bothrops* snake venoms in human immune cells. *Toxicol. Vitro*. **2019**, 61, 104586.
 155. Romero-Vargas, F.F.; Rocha, T.; Cruz-Höfling, M.A.; Rodrigues-Simioni, L.; Ponce-Soto, L.A. Biochemical Characterization of a PLA2 Btae TX-I Isolated from *Bothriopsis taeniata* Snake Venom: A Pharmacological and Morphological Study. *J Clin Toxicol* **2014**, 4.
 156. Maluf, S.E.C.; Dal Mas, C.; Oliveira, E.B.; Melo, P.M.; Carmona, A.K.; Gazarini, M.L.; Hayashi, M.A.F. Inhibition of malaria parasite *Plasmodium falciparum* development by crotamine, a cell penetrating peptide from the snake venom. *Peptides* **2016**, 78, 11–16.
 157. Falcao, C.B.; Radis-Baptista, G. Crotamine and crotalidin, membrane active peptides from *Crotalus durissus terrificus* rattlesnake venom, and their structurally-minimized fragments for applications in medicine and biotechnology. *Peptides* **2020**, 126, 170234.
 158. Petricevich, V.L.; Mendonça, R.Z. Inhibitory potential of *Crotalus durissus terrificus* venom on measles virus growth. *Toxicon* **2003**, 42, 143–153.
 159. Faure, G.; Bakouh, N.; Lourd, S.; Odolczyk, N.; Premchand, A.; Servel, N.; Hatton, A.; Ostrowski, M.K.; Xu, H.; Saul, F.A. Rattlesnake phospholipase A2 increases CFTR-chloride channel current and corrects $\Delta F508$ CFTR dysfunction: impact in cystic fibrosis. *J. Mol. Biol.* **2016**, 428, 2898–2915.
 160. Pérez-Peinado, C.; Dias, S.A.; Domingues, M.M.; Benfield, A.H.; Freire, J.M.; Radis-Baptista, G.; Gaspar, D.; Castanho, M.A.R.B.; Craik, D.J.; Henriques, S.T. Mechanisms of bacterial membrane permeabilization by crotalidin (Ctn) and its fragment Ctn (15–34), antimicrobial peptides from rattlesnake venom. *J. Biol. Chem.* **2018**, 293, 1536–1549.
 161. Muller, V.D.; Soares, R.O.; dos Santos-Junior, N.N.; Trabuco, A.C.; Cintra, A.C.; Figueiredo, L.T.; Caliri, A.; Sampaio, S.V.; Aquino, V.H. Phospholipase A2 isolated from the venom of *Crotalus durissus terrificus* inactivates dengue virus and other enveloped viruses by disrupting the viral envelope. *PLoS One* **2014**, 9, e112351.
 162. Brigatte, P.; Konno, K.; Gutierrez, V.P.; Sampaio, S.C.; Zambelli, V.O.; Picolo, G.; Curi, R.; Cury, Y. Peripheral kappa and delta opioid receptors are involved in the antinociceptive effect of crotalphine in a rat model of cancer pain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2013**, 109, 1–7.
 163. Teixeira, N.B.; Sant'Anna, M.B.; Giardini, A.C.; Araujo, L.P.; Fonseca, L.A.; Basso, A.S.; Cury, Y.; Picolo, G. Crotoxin down-modulates pro-inflammatory cells and alleviates pain on the MOG35-55-induced experimental autoimmune encephalomyelitis, an animal model of multiple sclerosis. *Brain. Behav. Immun.* **2020**, 84, 253–268.
 164. Pinheiro-Júnior, E.L.; Boldrini-França, J.; de Campos Araújo, L.M.P.; Santos-Filho, N.A.; Bendhack, L.M.; Cilli, E.M.; Arantes, E.C. LmrBPP9: A synthetic bradykinin-potentiating peptide from *Lachesis muta rhombeata* venom that inhibits the angiotensin-converting enzyme activity in vitro and reduces the blood pressure of hypertensive rats. *Peptides* **2018**, 102, 1–7.
 165. Jiménez-Charris, E.; Lopes, D.S.; Gimenes, S.N.C.; Teixeira, S.C.; Montealegre-Sánchez, L.; Solano-Redondo, L.; Fierro-Pérez, L.; Ávila, V. de

- M.R. Antitumor potential of Pllans-II, an acidic Asp49-PLA2 from *Porthidium lansbergii lansbergii* snake venom on human cervical carcinoma HeLa cells. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, 122, 1053–1061.
166. Montealegre-Sánchez, L.; Gimenes, S.N.C.; Lopes, D.S.; Teixeira, S.C.; Solano-Redondo, L.; de Melo Rodrigues, V.; Jiménez-Charris, E. Antitumoral potential of Lansbermin-I, a novel disintegrin from *Porthidium lansbergii lansbergii* venom on breast cancer cells. *Curr. Top. Med. Chem.* **2019**, 19, 2069–2078.
167. Vargas Munoz, L.J.; Estrada-Gomez, S.; Nunez, V.; Sanz, L.; Calvete, J.J. Characterization and cDNA sequence of *Bothriechis schlegelii*-amino acid oxidase with antibacterial activity. **2014**.
168. Rey-Suárez, P.; Núñez, V.; Gutiérrez, J.M.; Lomonte, B. Proteomic and biological characterization of the venom of the redbellied coral snake, *Micrurus mipartitus* (Elapidae), from Colombia and Costa Rica. *J. Proteomics* **2011**, 75, 655–667, doi:10.1016/j.jprot.2011.09.003.
169. Rey-Suárez, P.; Núñez, V.; Fernández, J.; Lomonte, B. Integrative characterization of the venom of the coral snake *Micrurus dumerilii* (Elapidae) from Colombia: Proteome, toxicity, and cross-neutralization by antivenom. *J. Proteomics* **2016**, 136, 262–273, doi:10.1016/j.jprot.2016.02.006.
170. Sanz, L.; Quesada-Bernat, S.; Ramos, T.; Casais-e-Silva, L.L.; Corrêa-Netto, C.; Silva-Haad, J.J.; Sasa, M.; Lomonte, B.; Calvete, J.J. New insights into the phylogeographic distribution of the 3FTx/PLA 2 venom dichotomy across genus *Micrurus* in South America. *J. Proteomics* **2019**, 200, 90–101, doi:10.1016/j.jprot.2019.03.014.
171. Casais-e-Silva, L.L.; Teixeira, C.F.P.; Lebrun, I.; Lomonte, B.; Alape-Girón, A.; Gutiérrez, J.M. Lemnitoxin, the major component of *Micrurus lemniscatus* coral snake venom, is a myotoxic and pro-inflammatory phospholipase A2. *Toxicol. Lett.* **2016**, 257, 60–71, doi:10.1016/j.toxlet.2016.06.005.
172. Rey-Suárez, P.; Acosta, C.; Torres, U.; Saldarriaga-Córdoba, M.; Lomonte, B.; Núñez, V. MipLAAO, a new L-amino acid oxidase from the redbellied coral snake *Micrurus mipartitus*. *PeerJ* **2018**, 2018, doi:10.7717/peerj.4924.
173. Rey-Suárez, P.; Núñez, V.; Saldarriaga-Córdoba, M.; Lomonte, B. Primary structures and partial toxicological characterization of two phospholipases A2 from *Micrurus mipartitus* and *Micrurus dumerilii* coral snake venoms. *Biochimie* **2017**, 137, 88–98, doi:10.1016/j.biochi.2017.03.008.
174. Nascimento, L.R.S.; Silva, N.J.; Feitosa, D.T.; Prudente, A.L.C. Taxonomy of the *Micrurus spixii* species complex (Serpentes, Elapidae). *Zootaxa* **2019**, 4668, 370–392, doi:10.11646/zootaxa.4668.3.4.
175. Terra, A.L.C.; Moreira-Dill, L.S.; Simões-Silva, R.; Monteiro, J.R.N.; Cavalcante, W.L.G.; Gallacci, M.; Barros, N.B.; Nicolette, R.; Teles, C.B.G.; Medeiros, P.S.M.; et al. Biological characterization of the Amazon coral *Micrurus spixii* snake venom: Isolation of a new neurotoxic phospholipase A2. *Toxicon* **2015**, 103, 1–11, doi:10.1016/j.toxicon.2015.06.011.
176. Torres-Bonilla, K.A.; Schezaro-Ramos, R.; Floriano, R.S.; Rodrigues-Simioni, L.; Bernal-Bautista, M.H.; Alice da Cruz-Höfling, M. Biological activities of *Leptodeira annulata* (banded cat-eyed snake) venom on vertebrate neuromuscular preparations. *Toxicon* **2016**, 119, 345–351, doi:10.1016/j.toxicon.2016.07.004.
177. Torres-Bonilla, K.A.; Floriano, R.S.; Schezaro-Ramos, R.; Rodrigues-Simio-

- ni, L.; da Cruz-Höfling, M.A. A survey on some biochemical and pharmacological activities of venom from two Colombian colubrid snakes, *Erythrolamprus bizona* (Double-banded coral snake mimic) and *Pseudoboa neuwiedii* (Neuwied's false boa). *Toxicon* **2017**, *131*, 29–36, doi:10.1016/J.TOXICON.2017.02.030.
178. Torres-Bonilla, K.A.; Panunto, P.C.; Pereira, B.B.; Zambrano, D.F.; Herrán-Medina, J.; Bernal, M.H.; Hyslop, S. Toxinological characterization of venom from *Leptodeira annulata* (Banded cat-eyed snake; Dipsadidae, Imantodini). *Biochimie* **2020**, *174*, 171–188, doi:10.1016/J.BIOCHI.2020.04.006.
179. Heyborne, W.H.; Mackessy, S.P. Identification and characterization of a taxon-specific three-finger toxin from the venom of the Green Vinesnake (*Oxybelis fulgidus*; family Colubridae). *Biochimie* **2013**, *95*, 1923–1932, doi:10.1016/J.BIOCHI.2013.06.025.
180. Peichoto, M.E.; Tavares, F.L.; DeKrey, G.; Mackessy, S.P. A comparative study of the effects of venoms from five rear-fanged snake species on the growth of *Leishmania major*: Identification of a protein with inhibitory activity against the parasite. *Toxicon* **2011**, *58*, 28–34, doi:10.1016/j.toxicon.2011.04.018.
181. Leite dos Santos, G.G.; Casais e Silva, L.L.; Pereira Soares, M.B.; Villarreal, C.F. Antinociceptive properties of *Micrurus lemniscatus* venom. *Toxicon* **2012**, *60*, 1005–1012, doi:10.1016/j.toxicon.2012.07.003.
182. Jiménez-Charris, E.; Montealegre-Sanchez, L.; Solano-Redondo, L.; Mora-Obando, D.; Camacho, E.; Castro-Herrera, F.; Fierro-Pérez, L.; Lomonte, B. Proteomic and functional analyses of the venom of *Porthidium lansbergii lansbergii* (Lansberg's hognose viper) from the Atlantic Department of Colombia. *J. Proteomics* **2015**, *114*, 287–299, doi:10.1016/j.jprot.2014.11.016.