UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Publicación en la revista Nature Communications

De anticuerpo a enemigo: dos ticos destacan en un descubrimiento científico mundial sin precedente

Científicos descubrieron que un potencial anticuerpo, que parecía ser un aliado para contrarrestar la toxina de una de las serpientes más venenosas del mundo, generaba el efecto contrario

25 ENE 2024 Salud

El Dr. Julián Fernández Ulate (izquierda) y el Dr. Bruno Lomonte Vigliotti (derecha) son los científicos de la UCR que lograron colocar la última pieza del rompecabezas para dar con el revelador hallazgo.

Imagine lo siguiente. Usted está en una mesa de negociación. Su contraparte va ganando y, tras de eso, su equipo, que se suponía debía respaldarlo, cambia de bando. Ya para ese momento usted debería tenerlo claro: **perdió.**

Ahora, imagine esa misma traición pero con los anticuerpos en un bando —esos aliados que deberían defenderlo de aquello que amenaza su salud— que, por algún motivo, se pasaron a ayudar al bando contrario, el de las toxinas, **que aspiran arrebatarle la vida.**

Precisamente, eso fue lo que encontraron 17 investigadores internacionales de gran trayectoria científica. Entre ellos sobresalen dos costarricenses: **el Dr. Julián Fernández Ulate y el Dr. Bruno Lomonte Vigliotti**, ambos del Instituto Clodomiro Picado de la Universidad de Costa Rica (UCR), y quienes fueron los encargados de colocar la última pieza del rompecabezas para dar con el revelador hallazgo.

Los científicos descubrieron que un posible anticuerpo terapéutico, que en un inicio creyeron que podía usarse para neutralizar la toxina de una de las serpientes más venenosas del mundo, —la *Bothrops asper* o terciopelo—, **en realidad generaba el efecto contrario y más bien potenciaba los efectos dañinos de la toxina.** Es decir, el anticuerpo defensor cambiaba de bando.

El estudio, **que es el primero de su tipo en registrar un hecho como este a nivel mundial**, constituye un hito científico internacional sin precedentes que ya se encuentra publicado en la respetada revista científica Nature Communications.

El hallazgo proporciona un insumo de invaluable valor que advierte a otras científicas y científicos internacionales sobre este inédito hecho, **lo que les permite agilizar el camino en caso de que estén desarrollando nuevos tratamientos terapéuticos** enfocados en contrarrestar los envenenamientos ofídicos.

“Estamos asombrados por el gran descubrimiento que hemos realizado. **Es una gran sorpresa debido a que no conocíamos ningún caso en el que un anticuerpo incrementara la toxicidad y letalidad de un veneno de serpiente.** Es un resultado totalmente inesperado, inusual y por eso nos causó un gran asombro. Este fenómeno hasta ahora nunca había sido observado con ninguna otra toxina animal y nos enseñó algo completamente nuevo”, compartieron el Dr. Julián Fernández y el Dr. Bruno Lomonte.

El Dr. Lomonte y el Dr. Fernández **fueron las grandes mentes encargadas de realizar los análisis de laboratorio en suelo costarricense**, que le permitieron al Dr. Christoffer Vinther Sørensen y al Dr. Andreas Hougaard Laustsen-Kiel, ambos de la Universidad Técnica de Dinamarca (DTU), percatarse por primera vez del fenómeno.

El inicio

El descubrimiento no fue sencillo. Todo empezó en el 2020 con un proyecto de investigación internacional de la DTU destinado a encontrar un antídoto de amplio espectro basado en anticuerpos humanos. El objetivo es que estos anticuerpos sirvieran para tratar **diversidad de envenenamientos ocasionados por las mordeduras de serpientes venenosas.**

Cuando el equipo internacional probó lo que sería un prometedor anticuerpo como antídoto para tratar las toxinas de la serpiente terciopelo, **todo parecía ir espectacular.**

El primer experimento neutralizó, como se esperaba, el efecto dañino que ocasiona la toxina del veneno en el tejido muscular. Pero, en el segundo experimento, la situación cambió inesperadamente. El anticuerpo aumentó la potencia del veneno de la serpiente, de modo que no sólo **agudizó el daño en el tejido muscular**, sino que provocó que el modelo animal de prueba perdiera la vida. La nueva pregunta era: ¿por qué?

¿Qué hacía que un anticuerpo cambiara de bando cuando se suponía que debía contrarrestar el veneno? **¿Por qué al final el aliado terminó potenciando el efecto de una toxina enemiga?**

Las y los científicos no tardaron mucho tiempo en encontrar una de las respuestas. El equipo realizó más pruebas y se dieron cuenta que, parte de lo que marcó la diferencia, **fue cómo y cuándo se administró el anticuerpo.**

En el primer tipo de experimento **se mezcló el veneno de serpiente y anticuerpos durante 30 minutos** antes de inyectarlos en el tejido muscular del modelo murino (ratón). Este método no se asemeja al tratamiento de una mordedura de serpiente real, pero se debe realizar como un primer paso para determinar la capacidad neutralizante del anticuerpo antes de pasar a la siguiente etapa.

En el segundo experimento, las y los investigadores simularon **el escenario clínico del mundo real**, en el que se administra un antídoto después de una mordedura de serpiente. Primero, inyectaron el veneno en el tejido muscular de los ratones. Tres minutos después, inyectaron el anticuerpo en las venas del ratón.

"El hecho de que el anticuerpo amplifique la toxina —cuando el veneno y el antídoto se administran de diferentes maneras— **es un descubrimiento increíblemente interesante desde el punto de vista de investigación** y, aunque no sabemos por qué un 'soldado' cambia de bando, ahora sabemos que es algo a lo que debemos estar atentos, incluso con nuestros amigos más cercanos: los anticuerpos", afirmó el Dr. Christoffer Vinther Sørensen.

Costa Rica cuenta con una gran variedad de serpientes, alrededor de 140 especies. Sin embargo, de esas solo 23 son venenosas; entre ellas se encuentra la terciopelo (*Bothrops asper),* que es la mayor causante de los accidentes ofídicos en la región centroamericana (más del 50%).

El fenómeno

Que un anticuerpo cambie de bando es parte de un fenómeno que se le conoce como: "**Aumento de la toxicidad dependiente de anticuerpos**" (ADET, por sus siglas en inglés).

Según señala la revista Nature Communications, este fenómeno jamás se había observado en toxinas del mundo animal y **sigue siendo un gran misterio en la mayoría de los ámbitos.**

Por eso, **aún no se sabe con exactitud por qué un anticuerpo diseñado para combatir el veneno luego puede ser un enemigo** e intensificar los ataques de las toxinas. Se sabe que los tiempos en la administración inciden en el fenómeno, pero aún no el trasfondo bioquímico o molecular.

"Los detalles bioquímicos y fisiológicos del mecanismo que llevan a aumentar el daño que causa la toxina son probablemente complejos y podrían abarcar un sinfín de posibilidades que habría que ir estudiando y descartando hasta 'dar en el clavo'. Para todo el grupo, tanto en la Universidad Técnica de Dinamarca como en la UCR, esto es todavía un rompecabezas no resuelto. **Una de las sospechas que tenemos es que, de alguna manera, el anticuerpo captura a la toxina y tal vez prolonga su vida media en el organismo al llevarla por rutas que ella no recorre** cuando está sola, por ejemplo, tal vez concentrándose en células de los riñones. Pero hay tantísimas otras posibilidades e hipótesis que, por el

momento, hablar de esto es mera especulación. Se va a necesitar muchísimo trabajo y recursos para descifrar el mecanismo", manifestó el Dr. Lomonte.

La buena noticia

Para Christoffer Vinther Sørensen, **los anticuerpos pueden fallar de muchas maneras.** Al mapear y registrar estas formas se incentiva a que las y los científicos prueben los anticuerpos que luzcan prometedores lo antes posible desde los experimentos más básicos.

Lo anterior permitiría descartar los anticuerpos que no sean los óptimos, ahorrar tiempo, llegar más rápidamente a un antídoto final capaz de neutralizar los venenos de las serpientes más peligrosas del mundo y mejorar los tratamientos. **Esto último sería revolucionario.**

Actualmente, cerca de **5.4 millones de personas son mordidas por serpientes** y, aproximadamente, 100 000 personas mueren cada año por esta causa, mientras que el triple queda con discapacidad permanentemente, indica la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Esta problemática suele ocurrir, en mayor medida, **en zonas pobres del mundo donde no existe un mercado viable para las empresas farmacéuticas.** Por eso, en el 2017 la OMS añadió las mordeduras de serpiente en la lista de enfermedades tropicales desatendidas, hazaña en la que la UCR también participó, a fin de incentivar la implementación de una estrategia global orientada a reducir la problemática en todo el mundo.

La segunda razón es por la eficacia de los antídotos actuales. De acuerdo con Nature Communications, las opciones terapéuticas vigentes solo actúan sobre el veneno de serpiente para el que están diseñados y otras se basan en mezclas de anticuerpos, generalmente derivados de la sangre de caballos inmunizados, que son caras de producir y cuya eficacia, si bien es buena, **podría optimizarse aún más.**

"El envenenamiento por mordedura de serpiente es un problema global de salud pública que afecta a millones de personas cada año alrededor del mundo. Los antivenenos que se encuentran disponibles actualmente cumplen una función fundamental para enfrentar este problema, pero presentan algunas limitaciones que instituciones como el **Instituto Clodomiro Picado de la UCR han intentado eliminar mediante investigaciones en el campo**", agregó el Dr. Julián Fernández.

En ese sentido, el siguiente paso para el equipo investigador es continuar su trabajo de **generar esa nueva generación de anticuerpos** y, así, dar paso a fármacos de amplio espectro eficaces contra distintas especies de serpientes.

La aspiración es que los nuevos antídotos se basen en **anticuerpos compatibles con el sistema inmunológico humano** y, eventualmente, cultivar esos anticuerpos en tanques de células. Esta iniciativa está siendo dirigida por el Dr. Andreas Hougaard Laustsen-Kiel del DTU con el aporte de la UCR.

La gotita del saber

ADET es un aumento de la toxicidad dependiente de anticuerpos y es un fenómeno inmunológico similar al fenómeno de "**Aumento dependiente de anticuerpos**" (ADE, por sus siglas en inglés) que ya es objeto de intensas investigaciones.

El ADE se conoce mejor por las infecciones virales, donde puede ocurrir cuando los anticuerpos de una infección previa con un virus en particular se unen a una nueva cepa del mismo virus o a un virus relacionado, pero no lo neutralizan. Esta unión no neutralizante puede entonces, en algunos casos, **potenciar el efecto nocivo del virus**, por ejemplo, al facilitar que este penetre las células del cuerpo.

Los anticuerpos desempeñan un papel crucial en la defensa del cuerpo contra los patógenos. Se producen en el sistema inmunológico y se unen a bacterias, virus o toxinas, **con el objetivo de impedir que se desarrollen**, penetren en las vías nerviosas o ejerzan sus efectos tóxicos.

Revise estudios científicos previos

New human antibody neutralizes snake neurotoxins across species and geographies (dtu.dk):

https://www.dtu.dk/english/news/all-news/new-human-antibody-neutralizes-snake-neurotoxins-across-species-and-geographies?id=51da3311-dade-450c-8e0d-4383c1462c97

DKK 25 M to develop recombinant snakebite antivenom - DTU:

https://www.dtu.dk/english/news/all-news/nyhed?id=be9cc5db-f950-4b4d-b3e8-6baeb3105f64

New method facilitates the way to finding new antibodies (dtu.dk):

https://www.dtu.dk/english/news/all-news/nyhed?id=9967eada-f95e-4139-92de-be4282b08e61

Jenniffer Jiménez Córdoba
Periodista Oficina de Comunicación Institucional
Área de cobertura: ciencias de la salud
jenniffer.jimenezcordoba@ucr.ac.cr

Etiquetas: salud, serpiente, veneno, anticuerpos, antidoto, hallazgo, descubrimiento, ciencia, nature communications, instituto clodomiro picado, universidad tecnica de dinamarca.