

La búsqueda de nuevos medicamentos y de estructuras moleculares novedosas con fines terapéuticos se ha incrementado considerablemente en los últimos años. La existencia de enfermedades para las cuales no existen medicamentos efectivos, la resistencia de los agentes patógenos, los avances en las técnicas de biología molecular que han propiciado la identificación de un número cada vez mayor de moléculas "blanco" y la correlación de anomalías estructurales y funcionales a nivel de receptores y canales iónicos con diferentes patologías, son algunos de los factores que han acuciado el interés en la búsqueda de nuevos fármacos capaces de ejercer acciones específicas y potentes.

Para el hallazgo de una nueva droga se han usado diferentes enfoques, los cuales según Harvey¹ pueden agruparse en tres categorías fundamentales: el tradicional, el empírico y el molecular. El enfoque tradicional emplea todo el saber acumulado por diferentes culturas a través de los años, por ensayo y error; ejemplos representativos lo constituyen la morfina y la codeína, ambas con efecto sedante, obtenidas de la amapola; la digitoxina empleada para problemas cardíacos, obtenida de la *Digitalis latana*; la quinina, que se extrae de la corteza de un árbol y se emplea contra la malaria, y la reserpina, antihipertensivo que se deriva de la raíz de *Raulwolfia serpentina*, entre otros. El enfoque empírico se basa en la comprensión de un proceso

fisiológico importante y a menudo da como resultado el desarrollo de un agente terapéutico a partir de una molécula “líder” de origen natural. Se incluyen aquí diferentes fármacos, como la d-tubocurarina y otros relajantes musculares, el propranolol y otros antagonistas de los receptores adrenérgicos de tipo beta, y la cimetidina y los antagonistas de los receptores histaminérgicos H2. El enfoque molecular está basado en la comprensión de un blanco molecular para un nuevo agente. Con el desarrollo de las técnicas de biología molecular y los análisis genómicos, la mayoría de los descubrimientos de drogas están basados justamente en el enfoque molecular. Este último a su vez puede ser subdividido en tres categorías: la primera es el diseño racional de drogas basado en técnicas de computación; el segundo es el genético, basado en la manipulación de los blancos genéticos, y el tercero, que es el dominante en el campo, es el enfoque pragmático del pesquaje aleatorio. Sin embargo, el estudio de nuevos fármacos a nivel molecular puede resultar reduccionista puesto que pierde la integración a nivel sistémico que resulta clave en muchos procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Para asegurar el éxito en la búsqueda de nuevos fármacos resulta determinante hallar un número elevado de compuestos que posean una gran diversidad estructural que aumente las posibilidades de encontrar actividad sobre los blancos moleculares.

Los productos naturales poseen una gran diversidad estructural y, además, muchos son relativamente pequeños y tienen propiedades similares a las de los fármacos, es decir, pueden ser absorbidos y metabolizados. La mayoría de los bioactivos de origen natural pueden ser obtenidos como parte de una familia de moléculas relacionadas; de tal forma es posible obtener un gran número de homólogos y precisar así la información sobre estructura-actividad. Por otra parte, los compuestos líderes obtenidos a partir de fuentes naturales pueden ser optimizados por la química tradicional o con el empleo de enfoques combinatorios. Cuando se trata de blancos moleculares para los que no hay compuestos capaces de combinarse con afinidad, la existencia de una “biblioteca” de sustancias de origen natural parece proporcionar más diversidad química que una similar proporcionada por síntesis combinatoria y, por tanto, es más promisorio. De hecho, no podemos olvidar que la diversidad de los productos naturales y su alta especificidad resultan de un complejo proceso de evolución molecular y de interacciones funcionales que se han dado en la naturaleza a lo largo de millones de años.

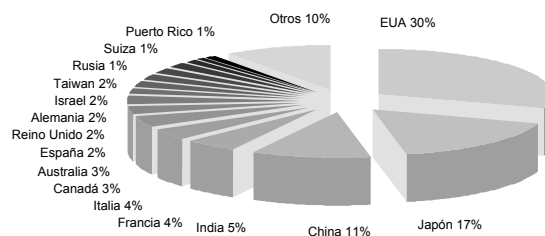


FIGURA 1. Países más destacados de acuerdo con la cantidad de publicaciones. 52 países diferentes publican en este campo. 56% de estudios en EUA, Japón y China.

POTENCIALIDADES DEL MEDIO MARINO

Históricamente, las plantas han constituido la fuente principal de productos naturales de uso medicinal que muchas veces se han desarrollado tomando en cuenta el legado folclórico de diferentes culturas. En la actualidad, alrededor del 25% de todas las ventas de productos farmacéuticos son drogas derivadas de productos naturales de plantas, y un 12% adicional está basado en productos naturales producidos por microorganismos.² A pesar de que la diversidad en la flora y fauna marina excede a la terrestre y de que la existencia de sustancias naturales marinas con actividades útiles para el hombre se conoce desde la más remota antigüedad, la farmacología marina es una ciencia nueva. Mientras que la obtención de estructuras químicas novedosas derivadas de microorganismos y plantas de origen terrestre ha declinado, el descubrimiento de compuestos químicos



© Elizabeth Castro Regla, de la serie *Transubstanciación*, 1999.

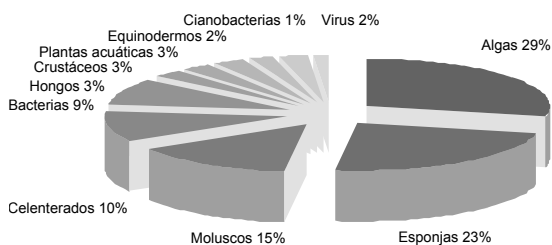


FIGURA 2. Distribución de publicaciones en el periodo de acuerdo a los organismos marinos.

con estructuras únicas provenientes de organismos marinos experimenta un sustancial aumento en los últimos años.

Los organismos marinos están sometidos a condiciones únicas, lo que provoca que sintetizen moléculas que no tienen equivalencia con las terrestres. Además, la potencialidad de los océanos como fuente de nuevos compuestos aún no ha sido explorada: cerca del 80% de los organismos vivos del reino animal habitan en el mar y, sin embargo, menos del 1% de las especies marinas han sido investigadas con este propósito.

En décadas pasadas los avances en la tecnología de buceo permitieron el acceso al ambiente marino y a sus recursos naturales para la ciencia. Alrededor de los años sesenta se produce una gran revolución en este campo con el hallazgo de dos compuestos: la tetrodotoxina (extraída de los peces globo) y la saxitoxina (extraída de dinoflagelados), los cuales han tenido importante aplicación en el campo de la biomedicina por la

especificidad de sus efectos sobre el canal de sodio así como por la potencia de sus acciones, por lo que constituyen reactivos biológicos que se comercializan a elevados precios en el mercado internacional. En ese período, las investigaciones biomédicas de los productos naturales marinos se centraron en toxinas activas sobre membranas del sistema nervioso central, agentes antivirales, antitumorales y antiinflamatorios. En la década de los años ochenta se llegó al descubrimiento de los primeros metabolitos marinos que pasaron a la fase de estudios preclínicos y ensayos clínicos. En la década pasada se da inicio a una colaboración más sofisticada entre químicos de productos naturales, farmacólogos moleculares, bioquímicos y biólogos celulares. Al mismo tiempo, los avances en las técnicas de biología molecular, en las tecnologías de DNA recombinante y en los análisis genómicos han propiciado la identificación de un número cada vez mayor de moléculas blanco para incluir en los nuevos programas de búsqueda de drogas. Este desarrollo tecnológico ha conducido a un renovado interés en las tecnologías de pesquaje por las industrias farmacéutica y biotecnológica que permite pronosticar nuevos hallazgos de interés para los próximos años.

Las investigaciones dirigidas a la búsqueda de nuevos fármacos de origen marino no se llevan a cabo únicamente en los países más desarrollados, que son los que monopolizan



© Elizabeth Castro Regla, de la serie *Transubstanciación*, 1999.

INSTITUCIÓN	NO. DE	% DEL TOTAL	
	ARTÍCULOS	DE ARTÍCULOS	ACUMULADO (%)
University of California (EUA)	48	4.64	4.64
University of Hawaii (EUA)	27	2.61	7.25
University of Tokyo (Japón)	23	2.22	9.47
Harbor Branch Oceanographic Institute (EUA)	20	1.93	11.40
Hokkaido University (Japón)	20	1.93	13.33
University of Utah (EUA)	16	1.55	14.88
Oregon State University (EUA)	12	1.16	16.04
Osaka University (Japón)	11	1.06	17.10
SmithKline Beecham Pharmaceuticals S.A. (Reino Unido)	11	1.06	18.16
University of Illinois (EUA)	11	1.06	19.23
University of Puerto Rico (Puerto Rico)	11	1.06	20.29
Zhongshan University (China)	11	1.06	21.35
Central Drug Res. Institute (India)	10	0.97	22.32
Nagoya City University (Japón)	10	0.97	23.29
Tel Aviv University (Israel)	10	0.97	24.25
University of Oklahoma (EUA)	10	0.97	25.22

TABLA I. Instituciones con mayor número de publicaciones.

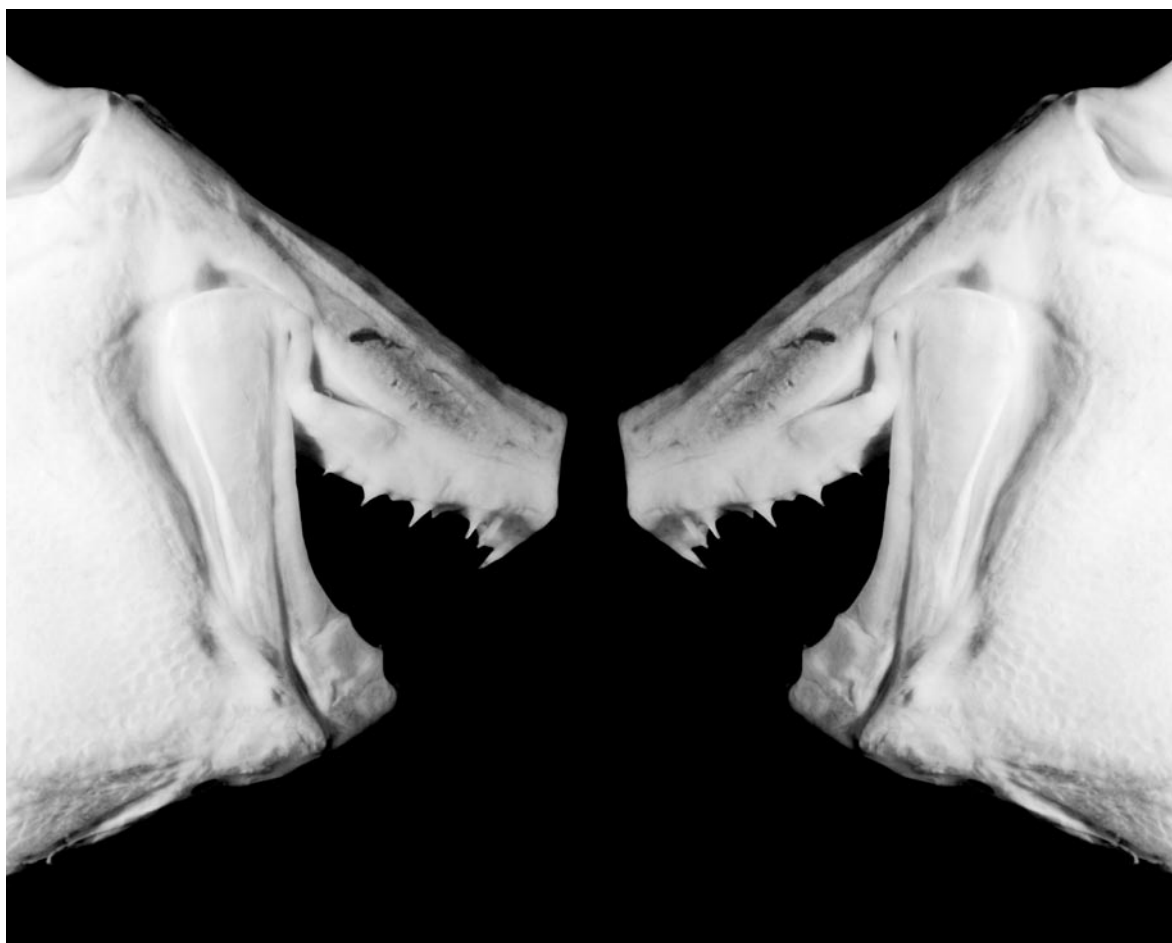
lo relacionado con el desarrollo del sector farmacéutico a escala mundial, sino que sobresalen otros como China, India, Israel, Puerto Rico y Taiwan. En una revisión bibliográfica realizada por nosotros se detectaron cincuenta y dos países que publican estudios en este campo; en cuanto a la cantidad de publicaciones que acumula cada país, el 58% de los estudios se realiza en Estados Unidos, Japón y China, como se muestra en la figura 1. Los dieciséis países representados en la figura anterior constituyen el 30.8% del total de países y son ellos los que publican el 90% de los artículos que son resultado de investigaciones en este sector.

Otro aspecto interesante es el relacionado con las instituciones que realizan investigaciones para la búsqueda de medicamentos de origen marino. Del total de artículos publicados con información de interés, la mayor parte de ellos (97%) incluye datos sobre la institución a la cual pertenecen los autores principales, y se detectaron alrededor de 488 instituciones diferentes que publicaron sobre resultados de las investigaciones realizadas entre 1990 y 1998 (Tabla I). Al analizar el comportamiento que muestra la producción



científica por las diferentes instituciones se observa bastante dispersión, o sea, no puede establecerse un núcleo definido. De forma general, el tipo de institución que más publica son las universidades. El hecho de que este grupo representa solamente un 3,3% del total de las instituciones da una medida de la amplitud existente, ya que los estudios no se concentran simultáneamente en un número limitado de instituciones. Los artículos publicados por este grupo de dieciséis instituciones constituyen el 25% del total de publicaciones en el período. Como parte de los análisis anteriores también se determinó que existen alrededor de 49 compañías que investigan sobre la obtención de fármacos de origen marino, representando éstas un 10% del total de instituciones.

Al realizar el análisis del comportamiento en el período de acuerdo con los grupos de organismos acuáticos puede apreciarse (Figura 2) que las algas, esponjas y moluscos constituyeron los grupos más estudiados.





PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LOS CANALES IÓNICOS

El estudio de los mecanismos moleculares subyacentes al funcionamiento de los sistemas nervioso y cardiovascular constituye una línea de investigación de gran interés dentro de la biología contemporánea. Los canales iónicos son esenciales para un amplio rango de funciones fisiológicas incluyendo señalización neuronal, contracción muscular, el ritmo cardíaco y la secreción hormonal, entre otros. Alteraciones funcionales y estructurales asociadas a los canales iónicos constituyen la base de diferentes patologías neurológicas, neuromusculares y cardiovasculares. A continuación, algunos ejemplos:

- Investigaciones de los mecanismos biofísicos y moleculares acerca del aprendizaje y de la memoria han identificado un número de elementos claves que están filogenéticamente conservados tanto en vertebrados como en invertebrados, como son los canales de potasio, las proteínas cinasas, los mecanismos de regulación del calcio intracelular, las características de los receptores tipo NMDA (N metil D aspártico), etc. La pérdida de memoria es el marcador y quizás el signo inicial de la enfermedad de Alzheimer, y de hecho algunos de estos mecanismos se han encontrado alterados en pacientes con esta patología.³

- Las investigaciones sobre la estructura molecular y las propiedades farmacológicas de los receptores nicotínicos en el sistema nervioso central han abierto nuevas posibilidades en la terapéutica de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson.⁴ Además, existen evidencias clínicas que sugieren que algunos individuos con esquizofrenia tienen un déficit hereditario en los receptores colinérgicos nicotínicos.⁵

- En el infarto cerebral, así como en diversas enfermedades neurodegenerativas y en la demencia asociada al SIDA se ha observado que se produce una estimulación excesiva del complejo receptor NMDA, lo que provoca un flujo excesivo de calcio que genera liberación de radicales libres y daño neuronal subsecuente. Con el desarrollo de antagonistas al NMDA se abre una posibilidad para la intervención terapéutica en estos casos.⁶

- Se ha planteado que el alcoholismo y la esquizofrenia pueden considerarse parte de los desórdenes neurológicos asociados al glutamato, especialmente a través del receptor al NMDA.^{7, 8} Por otra parte, estos receptores están implicados en diferentes tipos de plasticidad neuronal y conductual.⁹



© Elizabeth Castro Regla, de la serie *Transubstanciación*, 1999.

- El fenómeno de LTP, o potenciación a largo plazo, es considerado un mecanismo de aprendizaje producido después de una estimulación de alta frecuencia. La activación del receptor a los aminoácidos excitatorios y en particular al receptor tipo NMDA ha sido implicada en este proceso, y la activación del receptor al ácido gamma amino butírico B (GABA B) puede actuar como un sistema modulador.¹⁰

- La supresión de determinadas corrientes de calcio dependientes de voltaje y la inhibición de las respuestas inhibitorias mediadas por los receptores GABA B son dos blancos importantes para nuevas drogas antiepilépticas.¹¹

- Existe un grupo de drogas que aumenta la función gabaérgica ejerciendo un efecto terapéutico en una amplia variedad de desórdenes neurológicos como epilepsia, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, estados de ansiedad y manía, síndrome de abstinencia, etcétera.¹²

- Los canales de sodio dependientes de voltaje son los blancos moleculares de los anestésicos locales, de las drogas antiarrítmicas clase I y de muchos anticonvulsivantes.^{13, 14}

- Mutaciones específicas de los canales de calcio se asocian a enfermedades como la migraña, ataxia y epilepsia.¹⁵

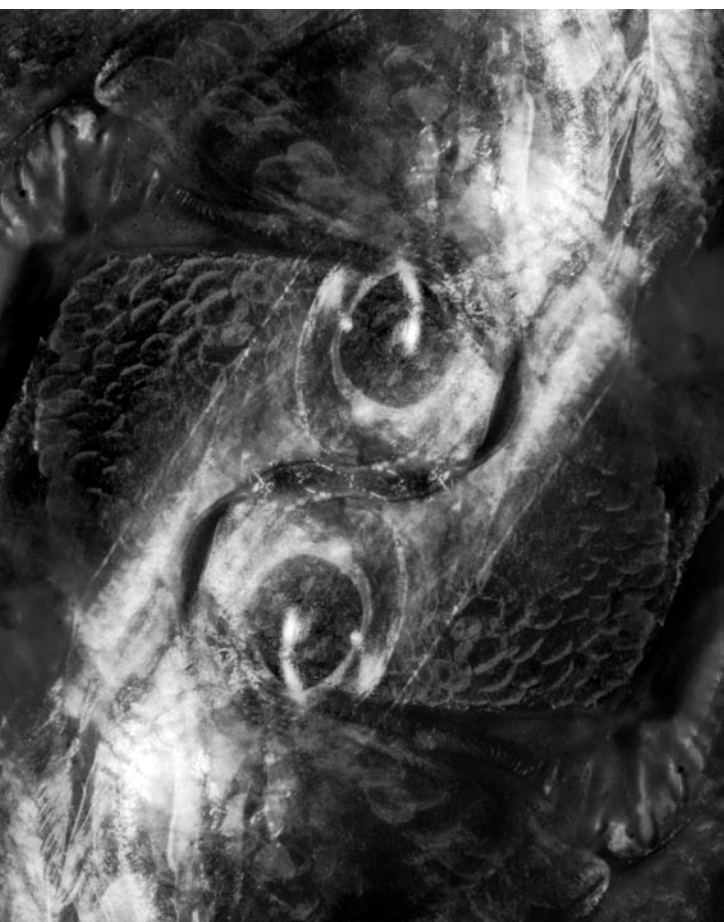
Diversas investigaciones han demostrado que algunos de los compuestos activos más importantes de muchos venenos son péptidos. Muchos de los compuestos peptídicos tienen como sitio blanco receptores importantes en los sistemas nervioso y cardiovascular. Ciertas características de los péptidos los convierte en constituyentes ideales del veneno: pueden ser moléculas relativamente compactas y conformacionalmente estables; una vez que son inyectados en el cuerpo de la víctima pueden difundir por el organismo hasta que se unen a sus receptores blanco donde muestran una alta especificidad debido a su complejidad estructural. Dependiendo de su tamaño, estabilidad e interacción con los blancos moleculares, los péptidos pueden actuar rápido, con potencia y con especificidad, lo cual es altamente deseable para los compuestos de uso terapéutico.¹⁶ En general, no han sido candidatos ideales para uso farmacológico por el hecho de que, administrados oralmente, no son efectivos puesto que son degradados por las enzimas digestivas y porque la mayoría carece de eficiencia tóxica debido a su tamaño y polaridad. Sin embargo, los péptidos de los venenos son más prometedores, ya que son la respuesta de muchos millones de años de evolución. Debido a que estos péptidos no son moléculas señalizadoras endóge-



nas no están regulados por degradación enzimática sino, de hecho, están “diseñados” para eludirla. Tales péptidos tienen dos estrategias básicas para resistir las peptidasas circulantes y, por tanto, aumentar su estabilidad *in vivo*. En primer lugar, muchos poseen terminales amino o carboxilo modificadas. En segundo lugar, presentan puentes disulfuro entrecruzados, lo que induce conformaciones rígidas. Por estos y otros atributos es que tales péptidos constituyen drogas muy promisorias.

Un ejemplo de la especificidad en la acción de algunos venenos peptídicos podemos encontrarlo en el veneno de los conos. A partir de éstos se han aislado diferentes péptidos que hacen blanco en varios receptores neuromusculares de la presa. Estos componentes han sido denominados conotoxinas y están agrupados en tres clases: alfa conotoxinas, que tienen como sitio blanco los receptores colinérgicos, mu conotoxinas que tienen como blanco los canales de sodio del músculo esquelético, y omega conotoxinas que se unen a los canales de calcio neuronales. Otras conotoxinas han sido aisladas posteriormente y se combinan con éstos u otros receptores. Una característica importante de estos compuestos es su capacidad de combinarse con un subtipo específico de receptor. En particular, se ha encontrado que las omega conotoxinas son bloqueadores potentes y específicos de los canales de calcio tipo N. Este tipo de canales participa en muchos desórdenes neurológicos potencialmente tratables con inhibidores de la transmisión sináptica. A partir de las conotoxinas se obtuvo por síntesis un péptido denominado SNX-111 (Patente 5364862, Neurex Corporation). Este compuesto inhibe la liberación excesiva de glutamato y previene la entrada de calcio en las células postsinápticas, protegiendo así a las células del daño mediado por este ion y de la muerte en estados isquémicos. De la misma manera estos antagonistas, cuando son administrados intraespinalmente, inhiben la liberación del neurotransmisor de las neuronas nociceptivas, bloqueando la sensación de dolor. En la actualidad el SNX-111 está en fase de ensayos clínicos por su efecto en dos áreas importantes: isquemia cerebral y analgesia.

El phylum Celenterados, comprende un gran grupo de animales integrado por las medusas, anémonas, hidroides y corales. Las anémonas han sido fuente de compuestos capaces de ejercer acciones fisiológicas muy específicas sobre diferentes canales iónicos en tejidos excitables y han constituido instrumentos valiosos en la caracterización de los mecanismos





© Elizabeth Castro Regla, de la serie *Transubstanciación*, 1999.

moleculares subyacentes al funcionamiento de los canales de sodio en tejido muscular y nervioso.^{17,18} Recientemente se encontró una nueva clase de toxinas bloqueadoras de canales de potasio a partir de diferentes especies de anémonas tales como: *Bunodosoma granulífera*,^{19,20} *Stichodactyla helianthus*,²¹ *Anemonia sulcata*²² y *Heteractis magnífica*,²³ que no guardan homología con otras toxinas de canales de potasio. Se ha demostrado que algunas de estas toxinas de anémonas bloquean los canales tipo Kv expresados en oocitos de *Xenopus* o células de mamíferos^{24, 25, 26} y algunos canales de potasio dependientes de calcio o K(Ca). Los canales K(Ca) y los Kv1.3 se expresan en gran número en los linfocitos T humanos, por lo que la inhibición de estos canales puede ser de utilidad terapéutica por suprimir la proliferación de los linfocitos. Además, los canales K(Ca) están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso, cardiovascular y gastrointestinal, por lo que los estudios dirigidos a esclarecer las interacciones de las toxinas de anémonas con estos canales pueden proporcionar información importante desde el punto de vista terapéutico acerca de la modulación selectiva de los mismos.²⁷

Por otra parte, además de la posible aplicación terapéutica de estos nuevos compuestos, ellos pueden participar en la construcción de modelos para el estudio de diversas patologías, como es el caso de las toxinas que se unen al sitio 3 del canal de sodio. Tales compuestos han sido obtenidos a partir de diferentes especies de escorpiones y anémonas e interfieren con el proceso de inactivación de la corriente de sodio. Sus efectos son similares a los observados en algunas enfermedades genéticas como la miotonía y la parálisis periódica en el músculo esquelético, y el síndrome de QT largo en el corazón.²⁸

A partir de diversos géneros de cianobacterias (los microorganismos conocidos como algas verdeazules) se han aislado compuestos como la anatoxina-a y la anatoxina-a(s) que tienen efectos neurotóxicos.²⁹ Ambas neurotoxinas sobreexcitan a las células musculares al interrumpir el mecanismo de neurotransmisión colinérgico, aunque por diferentes mecanismos. La anatoxina-a es un alcaloide que mimetiza la acción de la acetilcolina y se combina con los receptores de las células



© Elizabeth Castro Regla, de la serie *Transubstanciación*, 1999.

musculares induciendo la contracción, pero no puede ser degradada por la acetilcolinesterasa y, consecuentemente, continúa actuando sobre las células musculares hasta que éstas quedan exhaustas y dejan de operar. Su capacidad de mimetizar la acción de la acetilcolina le confiere un gran interés como herramienta farmacológica. Se encuentra en estudio la posibilidad de obtener una versión modificada de este compuesto, con la toxicidad reducida, que pueda retardar la degeneración mental observada en la enfermedad de Alzheimer. En muchos pacientes este deterioro proviene, en parte, de la destrucción de las neuronas que producen acetilcolina. La acetilcolina por sí misma no se puede administrar a los pacientes con Alzheimer puesto que desaparece muy rápidamente, por lo que la utilización de la anatoxina-a podría ser de utilidad en la terapia de esta patología y de otras asociadas a un déficit colinérgico, como la miastenia gravis. La anatoxina-a(s) es el único organofosforado natural conocido. Actúa menos directamente que la anatoxina-a. Esta molécula bloquea a la acetilcolinesterasa,

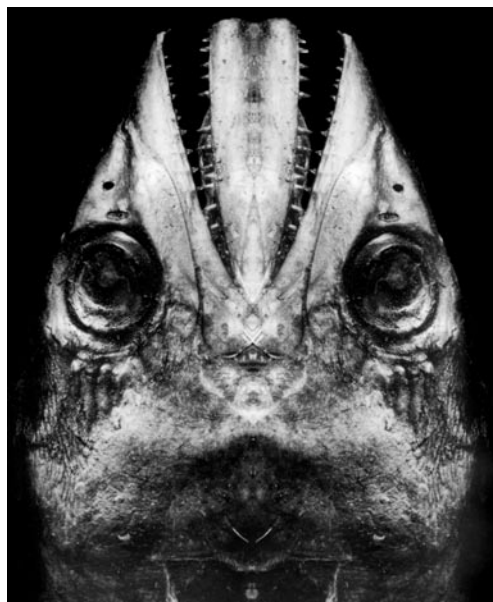


lo que impide la degradación de la acetilcolina, dando como resultado la sobreestimulación de los músculos respiratorios, los que estarán entonces demasiado fatigados como para operar. Como un novedoso organofosforado podría, en teoría, constituir la base de nuevos pesticidas. Los organofosforados sintéticos son solubles en lípidos, tienden a acumularse en las membranas celulares y en otras partes lipídicas del organismo. En contraste, la anatoxina-a(s) es más soluble en agua y por tanto más biodegradable; sin embargo, es menos capaz de atravesar la cutícula de los insectos, por lo que se necesitaría de algunas modificaciones estructurales a este compuesto para garantizar su uso como insecticida.

La lophotoxina, un diterpeno aislado de gorgonias del género *Lophogorgia*, es una toxina paralizante que produce un bloqueo postsináptico irreversible en la unión neuromuscular al inactivar a los receptores colinérgicos nicotínicos. La lophotoxina se une preferencialmente a la subunidad nicotínica de estos receptores. Debido a su capacidad de bloquear selectivamente los receptores nicotínicos a nivel del sistema nervioso central, la lophotoxina es una herramienta farmacológica importante para estudiar vías complejas en neurobiología.²

Todos estos ejemplos constituyen una muestra de la enorme contribución que pueden ofrecer los compuestos de origen marino en el estudio de muchos procesos biológicos y de diferentes patologías. Por otra parte, los avances en el campo de la biología molecular y la revolución que supone la tecnología del ADN recombinante permitirán diseñar nuevos compuestos tomando como "esqueletos" las estructuras obtenidas de organismos marinos, cuya utilización abre novedosas perspectivas de estudio y aplicación en la terapéutica médica.

© Elizabeth Castro Regla, de la serie *Transubstanciación*, 1999.





REFERENCIAS

- ¹ Harvey A. Medicines from nature: are natural products still relevant to drug discovery? *TIPS* 20 (1999) 196-198.
- ² Carté B. Biomedical potential of marine natural products. *Bioscience* 6 (1996) 4.
- ³ Etcheberrigaray E, Gibson GE and Alkon DL. Molecular mechanisms of memory and the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 747 (1994) 245-55.
- ⁴ Newhouse PA. Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Implications for therapeutics. *Drugs Aging* 3 (1997) 206-228.
- ⁵ Freedman R, Adler LE, Bickford P, Byerley W, Coon H, Cullum CM, Griffith JM, Harris JG, Leonard S, Mill C, *et al.* Schizophrenia and nicotinic receptors. *Harv. Rev. Psychiatry*. 2 (1994) 179-92.
- ⁶ Lipton SA. Similarity of neuronal cell injury and death in AIDS dementia and focal cerebral ischemia: potential treatment with NMDA open-channel blockers and nitric oxide-related species. *Brain Pathol.* 4 (1996) 507-517.
- ⁷ Tsai G. The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am. J. Psychiatry* 152 (1995) 332-340.
- ⁸ Tamminga CA. Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit. Rev. Neurobiol.* 12 (1998) 21-36.
- ⁹ Trujillo KA. Excitatory amino acids and drugs of abuse: a role for N-methyl D-aspartic receptors in drug tolerance sensitization and physical dependence. *Drug Alcohol Depend* 38 (1995) 139-154.
- ¹⁰ Bowery NG. GABA B receptor pharmacology. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 33 (1993) 109-145.
- ¹¹ Dichter MA. Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutics intervention. *Epilepsia* 38 (1997), Suppl. 9: S2-6.
- ¹² Meldrum B. Pharmacology of GABA. *Clin. Neuropharmacol.* 5 (1982) 293-316.
- ¹³ Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T and Catterall WA. Common molecular determinants of local anesthetic, antiarrhythmic and anticonvulsant block of voltage-gated Na channels. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93 (1996) 9270-9275.
- ¹⁴ Taylor CP and Narashimhan LS. Sodium channels and therapy of central nervous system diseases. *Adv. Pharmacol.* 39 (1997) 47-98.
- ¹⁵ Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Sandkuijl LA, Frants RR and Ferrari MD. Migraine, ataxia and epilepsy: a challenging spectrum of genetically determined calcium channelopathies. *Eur. J. Hum. Genet.* 4 (1998) 297-307.
- ¹⁶ Miljanich G. Venom peptides as human pharmaceuticals. *Science and Medicine* (1997) 6-15.
- ¹⁷ Rathmayer W and Béress L. *Sea anemone toxins: investigations on their mode of action. Proceedings of the Fifth International Symposium of Toxins: Animal, Plant and Microbial.* Pergamon Press (1978) 549-556.
- ¹⁸ El-Sherif N, Fozzard HA and Hanck DA. Dose-dependent modulation of the cardiac sodium channel by sea anemone toxin ATX II. *Circ Res* 70 (1992) 285-301.
- ¹⁹ Aneiros A, García I, Martínez J, Harvey A, Anderson A, Marshall D, Engstrom A, Hellman U and Karlsson E. A potassium channel toxin from the sea anemone *Bunodosoma granulifera*. Isolation, amino acid sequence and biological activity. *Biochimica et Biophysica Acta* 1157 (1993) 86-92.
- ²⁰ Garateix A, Vega R, Salceda E, Cebada J, Aneiros A and Soto E. BgK anemone toxin inhibits outward K currents in snail neurons. *Brain Research* 864 (2000) 312-314.
- ²¹ Castañeda O, Sotolongo V, Amor AM, Stockin R, Anderson A, Harvey A, Engstrom A, Wernstedt C and Karlsson E. Characterization of a potassium



© Elizabeth Castro Regla, de la serie *Transubstanciación*, 1999.

- channel toxin from the Caribbean sea anemone *Stichodactyla helianthus*. *Toxicon* 33 (1995) 603-613.
- ²² Schweitz H, Bruhn T, Guillemare E, Moinier D, Lancelin JM, Beress L and Lazdunski M. Kaliclidines and kaliseptine. *The Journal of Biological Chemistry* 270 (1995) 25121-25126.
 - ²³ Gendeh, GS, Young LC, De Medeiros CLC, Jeyaseelan K, Harvey AL and Chung MCM. A new potassium channel toxin from the sea anemone *Heteractis magnifica*: Isolation, cDNA cloning and functional expression. *Biochemistry* 36 (1997) 11461-11471.
 - ²⁴ Alessandri-Haber N, Lecoq A, Gasparini S, Grangier-Macmath G, Jacquet G, Harvey AL, De Medeiros C, Rowan EG, Gola M, Ménez A and Crest M. Mapping the functional anatomy of BgK on Kv1.1, Kv1.2 and Kv1.3. *The Journal of Biological Chemistry* 274 (1999) 35653-35661.
 - ²⁵ Kalman K, Pennington MW, Lanigan MD, Nguyen A, Rauer H, Mahnir V, Paschetto K, Kem W, Grissmer S, Gutman GA, Christian EP, Cahalan MD, Norton RS and Chandy G. ShK-Dap²², a potent Kv1.3 - specific immunosuppressive polypeptide. *The Journal of Biological Chemistry* 273 (1998) 32697-32707.
 - ²⁶ Pennington MW, Mahnir VM, Krafte DS, Zaydenberg I, Byrnes ME, Khaytin I, Crowley K and Kem W. Identification of three separate binding sites on SHK toxin, a potent inhibitor of voltage dependent potassium channels in human T-lymphocytes and rat brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 219 (1996) 696-701.
 - ²⁷ Kem WR, Pennington MW and Norton RS. Sea anemone toxins as templates for the design of immunosuppressant drugs. *Perspectives in Drug Discovery and Design* 15/16 (1999) 111-129.
 - ²⁸ Benzinger R, Tonkovich GS and Hanck DA. Augmentation of recovery from inactivation by site-3 Na channel toxins. A single channel and whole cell study of persistent currents. *J. Gen. Physiol.* 113 (1999) 333-346.
 - ²⁹ Carmichael, WW. The toxins of Cyanobacteria. *Scientific American* January (1994) 64-72.

Anoland Garateix es investigadora del Centro de Bioactivos Marinos, Instituto de Oceanología, La Habana, Cuba.
cebimar@infomed.sld.cu