

Toxinas marinas

Anoland Garateix

Centro de Bioactivos Marinos
Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente
La Habana, Cuba

Odi et amo (odio y amo) podría ser muy bien la confesión de todos los que conscientes o ciegamente han dedicado su existencia a la fascinación del mar.

Joseph Conrad

El mar, desde siempre, ha inspirado sentimientos muy contradictorios en el hombre: pavor y cólera ante su furor e inmensidad; atracción y admiración ante su ritmo y encanto. La vida en el mar ha influido en el arte, las ciencias y ha servido de base a un sinnúmero de leyendas en diferentes lugares del mundo. Los organismos que pueblan los mares se encuentran sometidos al enorme desafío que significa la vida: la lucha por imponerse y sobrevivir en un medio de grandes enfrentamientos y condiciones adversas. Para ello están dotados de mecanismos complejos que les permiten reaccionar ante los estímulos del medio y que se han perfeccionado en el transcurso del tiempo.

A lo largo de la evolución, las diferentes especies marinas han desarrollado una amplia variedad de armas ofensivas y defensivas en respuesta a necesidades vitales tales como nutrirse, sobrevivir, procrear y proteger su territorio. Estas armas van desde estructuras corporales, una gran agresividad y voracidad, el despliegue de grandes velocidades, hasta diversas formas de camuflaje. Sin embargo, uno de los mecanismos más sofisticados y específicos para dar respuesta a sus necesidades vitales lo constituyen las toxinas. Debido a que estos compuestos existen en la naturaleza para propósitos específicos (ofensivos, defensivos, delimitación de territorios) no es sorprendente que exhiban propiedades biológicas de interés. En la

búsqueda de tales propiedades las encuestas a grupos étnicos y los escritos históricos o etnológicos pueden ofrecer datos de gran valor acerca de las potencialidades de diversos organismos marinos; no obstante, este proceder excluye a aquellas especies de posible interés inaccesibles a los grupos nativos. Otra forma de enfrentar esta problemática es usando la biotoxigenidad como un indicador de actividad biológica que, como tal, aporta evidencias útiles sobre algunas propiedades farmacológicas.

Las biotoxinas proporcionan una gran variedad de compuestos con estructuras moleculares novedosas o poco conocidas, susceptibles de ser sintetizadas o manipuladas para la obtención de productos útiles. El uso de las biotoxinas capaces de ejercer efectos específicos ofrece múltiples posibilidades como instrumentos moleculares en diferentes investigaciones fisiológicas, por ejemplo: en la dilucidación tanto de la función muscular como nerviosa, así como en la búsqueda de nuevas sustancias potencialmente utilizables como fármacos.

La existencia de sustancias naturales de origen marino con actividades útiles para el hombre ha sido conocida desde la más remota antigüedad. Sin embargo, debido al profundo desconocimiento de los efectos fisiológicos resultantes del contacto con plantas y animales venenosos, los antiguos a menudo rodeaban a las biotoxinas con un aura de misterio y superstición. La historia de las toxinas marinas y su relación con la humanidad se remonta a los albores del surgimiento del lenguaje escrito. Así, los papiros médicos egipcios contienen documentación sobre organismos venenosos. Los egipcios de la V Dinastía (2700 a.C.)

sabían distinguir los peces comestibles de los venenosos, como atestiguan los jeroglíficos encontrados en los túmulos de Ti, Mera, Ptah-Hoptep y Deir-El Gebrawi, que representan al pez *Tetraodon stellatus* como una especie venenosa (de él se sabe actualmente que contiene una toxina potentísima: la tetrodotoxina).

Documentos bíblicos y talmúdicos registran los efectos de lo que probablemente represente una explosión de dinoflagelados (algas unicelulares), primer testimonio escrito del carácter tóxico de las “mareas rojas” (Antiguo Testamento, Ex. 7, 19-21) y recomiendan no ingerir peces sin escamas (Deut. 14; 9-10), lo cual se mantiene en la actualidad como una regla para algunas religiones. La mayoría de los peces con carne venenosa pertenecen al gran grupo de los *Plectognathide*, se encuentran bien representados en los trópicos y, por lo general, carecen de escamas.

Alejandro el Grande (356-323 a.C.) prohibió a sus soldados comer peces durante sus conquistas, puesto que creía que algunas especies ocasionaban enfermedades. Se debe a los griegos el inicio de la disociación de la medicina, la magia y la religión. Aristóteles (384-322 a.C.), conocido como uno de los biólogos más grandes de la Antigüedad, estaba familiarizado con las toxicidades de las medusas y algunos peces.

La evidencia de que estas consideraciones eran aceptadas durante esa época se encuentra en las escrituras de Mithridates VI, rey de Pontus (120-63 a.C.), quien fue realmente un verdadero toxicólogo. Él experimentó en sí mismo y en prisioneros humanos, el efecto de varios venenos y fue uno de los primeros en hacer del arte del envenenamiento y de la preparación de antidotos un estudio intensivo.

Existen, así, diversos ejemplos a lo largo de la historia que ilustran la contribución de diferentes civilizaciones al conocimiento biotoxicológico.

En el período moderno, a pesar de que la difusión del conocimiento se vio estimulada y renovada por la invención de la impresión y por el pensamiento científico y filosófico de figuras como Bacon, Bruno, Copérnico y Da Vinci, el progreso en el pensamiento y la experimentación en este campo evolucionó lentamente. La superstición aún permanecía en el modo de pensar de las altas

clases de la sociedad. A pesar de ello, hay referencias interesantes sobre peces venenosos y, en particular, se describen estudios de peces del orden de Tetraodontiformes, de cuya toxicidad sabían los mayas.

El primer experimento registrado con veneno de pez globo fue conducido en Japón por Masamori Fukushima (1561-1624), quien evaluó la toxicidad de esta especie administrando su carne y órganos internos a prisioneros. Igualmente, en esta época se reportan descripciones de los efectos nocivos producidos por la ingestión de otros peces.

En los descubrimientos del siglo XVIII ejercieron una gran contribución las observaciones de médicos, naturalistas, exploradores, misioneros e historiadores. Se logró una comunicación científica real de la biotoxicología debido a la sistemática, o taxonomía y nomenclatura desarrollada por Linneo. Por primera vez los nombres de los organismos fueron definidos, disminuyendo los errores de duplicación. A través de distintos trabajos clásicos, el envenenamiento por peces se reconoció como una entidad clínica válida y quedaron establecidos los síntomas y organismos causales.

El siglo XIX es generalmente considerado como una de las épocas de más importancia en la historia de las ciencias naturales. Aquí se observa la transición de la filosofía natural a la ciencia experimental moderna. Se publican en Europa, América y Japón diferentes tratados sobre los peces venenosos, envenenamientos e intoxicaciones, sintomatología, métodos de tratamiento, así como el origen de los venenos en la naturaleza. Las observaciones de Darwin en el curso del viaje que realizó a bordo del Beagle, en el que observó las costumbres de algunos animales marinos aparentemente insignificantes, como la *Aplysia* o liebre de mar, le permitieron desarrollar su teoría sobre el origen común de toda vida sobre la Tierra.

En el siglo XX se desarrolla un gran interés en las zootoxinas y sus propiedades inmunológicas. Durante la II Guerra Mundial las investigaciones más exhaustivas e importantes fueron realizadas por el gobierno japonés. Con la expansión de las operaciones navales niponas en el Pacífico Sur, antes de la II Guerra Mundial, se produjo un incremento en los casos de envenenamiento por pe-

ces, lo que propició el desarrollo de la biotoxicología. Los manuales de guerra japoneses resultaron de elevada calidad y constituyen un ejemplo de documentación científica.

A partir de la obtención de la tetrodotoxina (Narahashi 1964) y de los estudios realizados por Shapiro (1968) y Béress (1975) con toxinas de anémonas, aumentan el número de investigaciones en esta dirección.

Sin embargo, a pesar de la continua investigación de las toxinas marinas a través de diferentes períodos de la historia, estos estudios no han tenido la eficiencia de los realizados con organismos terrestres. Por una parte, los estudios con estos últimos concentró la atención de los investigadores; por otra, hasta hace relativamente pocos años no se habían desarrollado tecnologías adecuadas para acceder al mar aunque fuera a unos pocos metros de profundidad.

El mar constituye una fuente extraordinariamente promisoría para la búsqueda de sustancias bioactivas; 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 en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos. Adicionalmente, por la complejidad ecológica del medio, los organismos marinos están sometidos a condiciones únicas, lo que provoca que éstos sinteticen moléculas que no tienen equivalentes terrestres. Por otra parte, factores ambientales tales como temperatura del agua, salinidad, turbidez, profundidad, oxigenación, penetración de la luz, nutrientes, influyen en la síntesis de estas moléculas y por ende propician que la distribución en los organismos varíe en dependencia del medio geográfico del que proceden. Diversas toxinas marinas, algunas de las cuales citaremos a continuación, han sido de gran valor en el estudio de los receptores y canales iónicos de membrana de diferentes células excitables, debido a la gran especificidad de sus acciones. Quizás la más ampliamente estudiada de todas las toxinas marinas es la tetrodotoxina (TTX), que es un compuesto termoestable extraído de peces del orden Tetraodontiformes (véase Figura 1), específicamente de la piel, gónadas y vísceras. Otros organismos marinos que la contienen incluyen equinodermos, moluscos y bacterias. Fue

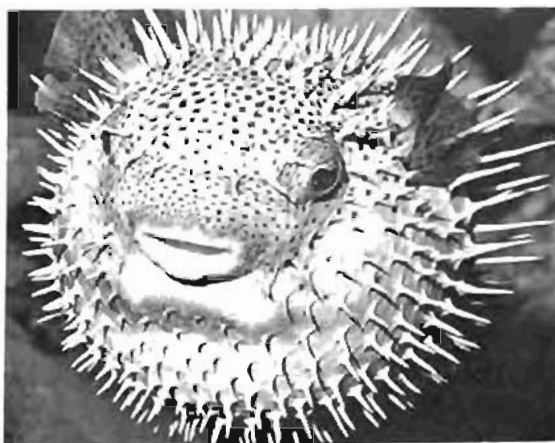


Figura 1. Pez crizo. Es una de las principales fuentes de tetrodotoxina.

la primera toxina aislada de origen marino y ha sido ampliamente utilizada en diversas investigaciones (Narahashi 1964). Según la época del año, tanto la piel como las gónadas y las vísceras de estos peces son tan tóxicas que provocan la muerte de un adulto en pocos minutos y no existe antídoto contra su veneno. En Japón, hay anualmente más de cien casos de envenenamiento (voluntario o accidental). Los accidentes son tan frecuentes que el gobierno nipón creó un diploma acreditativo que faculta a algunos cocineros a preparar el pez globo, que es un delicado pero peligroso manjar. La TTX además de su empleo en investigaciones, se administra como parte de los antiespasmódicos recetados en la epilepsia y de los analgésicos prescritos a los cancerosos desahuciados para evitarles sufrimientos.

El carácter tóxico de las denominadas "mareas rojas" ha sido un problema serio y constante para la industria pesquera y ha provocado numerosas intoxicaciones alimentarias (que en algunos casos han sido fatales) en diferentes zonas geográficas. Las "mareas rojas" son el resultado de una explosión de dinoflagelados (algas unicelulares) que colorean el agua y son principalmente de dos tipos: mareas rojas de aguas frías y de aguas tropicales. Los dinoflagelados involucrados en el primer tipo pertenecen al género *Gonyaulax*, que producen toxinas hidrosolubles que son concentradas por moluscos filtradores como la almeja *Saxidomus giganteus*. La intoxicación en el hombre provoca ardor en la lengua, los labios, la cara y se extiende rápidamente en el cuello, brazos y piernas. Ocurre pérdida del tono muscular, los

movimientos voluntarios se tornan difíciles y en los casos más graves aparece una salivación abundante, dolores de cabeza, sed, náuseas y vómitos. La muerte resulta de parálisis respiratoria. Estos dinoflagelados producen varias sustancias tóxicas, siendo la saxitoxina (STX) la más característica. Este compuesto tiene propiedades casi idénticas a la TTX; esto es, bloquea selectivamente los canales de Na^+ a nivel de las membranas excitables impidiendo la propagación del impulso nervioso. La presencia de STX fue también descrita en cangrejos, hígado de peces y en la ascidia *Halicynthia roretzi*. Las mareas rojas de aguas tropicales son provocadas por el dinoflagelado *Pyrodinium brevis*, que produce las brevetoxinas, que son toxinas liposolubles. Ellas son liberadas al agua de mar con la lisis de las algas y provocan ahí una mortalidad masiva de peces, envenenamiento de moluscos y, más raramente, intoxicaciones en el hombre; aunque en dosis altas pueden producir arritmia, fibrilación ventricular e hipertensión, no se han registrado casos fatales, probablemente debido a que las brevetoxinas son veinte veces menos tóxicas para los animales de sangre caliente que para los peces. Esta elevada ictiotoxicidad ocasiona un grave problema económico debido a la alta frecuencia de las mareas rojas en aguas tropicales (24 ocasiones en la Florida entre 1854 y 1971).

La toxicidad de los celenterados (medusas, corales, anémonas, etc.) es bien conocida y en general se asocia a la presencia de nematocistos. Estos organelos de defensa, al ser estimulados mecánicamente, disparan un tipo de "dardo" que inyecta veneno. Los síntomas del envenenamiento varían,



Figura 2. Anémona. Sus toxinas afectan los canales de Na^+ .

dependiendo de la especie, zona afectada y sensibilidad individual. Las anémonas son animales de indudable colorido y belleza conocidas como las "flores del mar" (véase Figura 2). Aunque el contacto con estos organismos no constituye un problema de salud serio, ocasiona molestias como quemaduras, ardor e inflamación de la zona afectada. La ingestión de algunas anémonas resulta venenosa. No se ha logrado precisar si las intoxicaciones son causadas por el veneno de sus nematocistos o si son el resultado de otras sustancias químicas nocivas contenidas en sus tejidos. Los primeros trabajos con toxinas de anémonas fueron realizados por Shapiro en 1968 con *Condylactis gigantea* y por Béress en 1975 con los péptidos obtenidos de *Anemonia sulcata*. Posteriormente, otras toxinas obtenidas también de anémonas se han sumado a esta relación. Las toxinas de anémonas más estudiadas son péptidos que producen un enlentecimiento en el proceso de inactivación de la conductancia al Na^+ y aumentan la duración de los potenciales de acción. La acción fisiológica que ejercen les confiere una importancia potencial en el estudio de los síndromes miasténicos y trastornos cardíacos, debido a su efecto estimulante sobre la liberación del transmisor en uniones neuromusculares y su inotropismo positivo respectivamente. Otros compuestos menos conocidos, obtenidos también de diferentes especies de anémonas, ejercen acciones antagónicas sobre los receptores a diferentes neurotransmisores, como la acetilcolina y el glutamato, afectando además a los canales de potasio, todo lo cual amplía sus posibilidades de utilización. Otros celenterados, entre los que podemos citar a las medusas (véase Figura 3), ejercen efectos tóxicos más potentes. Por ejemplo, el "barquito portugués" o *Physalia physalis* es una especie de "agua mala" pelágica que constituye un serio peligro para los bañistas debido al fuerte efecto que produce el contacto con sus tentáculos. Además de los síntomas generales que ocasiona el contacto con los celenterados, se reportan efectos más severos para el caso de *Physalia*. Generalmente la lesión es una línea discontinua de pequeñas pápulas, tornándose la zona rojiza e inflamada; estos síntomas pueden acompañarse de dolor de cabeza e indisposición general. Algunas víctimas han com-

parado el efecto experimentado con la sensación producida por un choque eléctrico. Compuestos obtenidos de esta especie ejercen acciones antagónicas específicas sobre los receptores a la acetilcolina y al glutamato. Las cubomedusas están entre los organismos marinos mas venenosos. Los géneros, *Chironex*, *Chiropsalmus*, *Carybdea* y *Chirodropus* contienen a las especies más peligrosas de este grupo. Están ampliamente distribuidas en los mares cálidos y son muy abundantes en Australia. La descarga de los nematocistos de las medusas *Chironex* y *Chiropsalmus* puede ser fatal en el hombre.

Algunos peces tropicales y subtropicales constituyen también una fuente de toxinas. La ciguatera es la principal ictiotoxina involucrada en un envenenamiento alimentario muy complejo conocido como ciguatera, caracterizado por desórdenes neurológicos, gastrointestinales y, en algunos casos, hasta cardiovasculares. Está asociado con el consumo de distintas especies de peces tropicales y subtropicales. El examen de la conducta alimentaria de los peces ciguateros ha revelado que, a pesar de la variedad de hábitos alimentarios, todos los peces hervíboros y carnívoros adquieren la toxicidad de la dieta y la transfieren a otros peces y, en última instancia, al humano, a través de la cadena alimentaria. Sobre el origen de la ciguatera se plantea que las toxinas son producidas por el dinoflagelado: *Gambierdiscus toxicus*, que vive en asociación con macroalgas que, al ser ingeridas por el pez hervívoro, se acumulan en su tejido. Los peces tóxicos tienen una apariencia, olor y sabor normales, y las toxinas que ellos contienen no se inactivan por el calor o la refrigeración. El diagnóstico de esta enfermedad depende fundamentalmente de los signos y síntomas clínicos. Como características distintivas de la enfermedad, además de los signos generales ya señalados, pueden considerarse la parestesia de la región perioral y de las extremidades distales, prurito generalizado e inversión de la sensación a la temperatura. En ocasiones los desórdenes neurológicos se prolongan provocando alteraciones en la vida normal de los pacientes. Esta enfermedad tiene implicaciones económicas importantes para la industria pesquera en áreas tropicales.

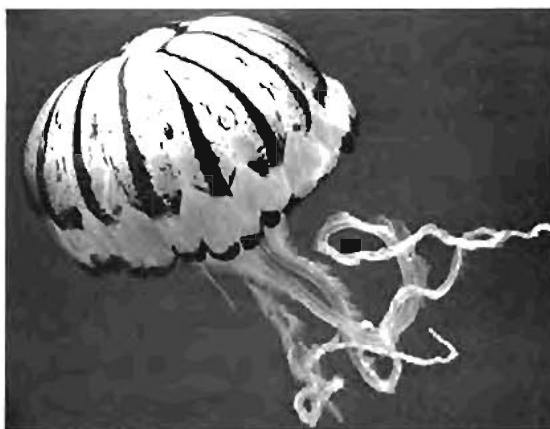


Figura 3. Medusa. No existen toxinas caracterizadas que expliquen el efecto del veneno de estos celenterados.

Tanto la ciguatoxina como las brevetoxinas producen como efecto fisiológico sobre la membrana axónica una inhibición de la inactivación de la conductancia al Na^+ , un corrimiento en el valor de activación hacia potenciales más negativos y descargas repetitivas de los potenciales de acción. Ambas se unen a un mismo sitio del canal de sodio.

Otra fuente muy importante de toxinas son los caracoles marinos, específicamente los conos poseen una gran variedad de péptidos que tienen diferentes macromoléculas "blanco" (véase Figura 4). Estos moluscos gasterópodos son caracoles de mar muy atractivos debido a la forma, brillo y color de su concha. Cuando en su radio de acción aparece una víctima, alarga su trompa y dispara un dardo como el arco dispara una flecha y lo clava en la carne de su víctima, a la que inmoviliza debido a los efectos del veneno que inoculan. Por ejemplo, la toxina del *Conus geographus* es un relajante muscular poderoso, los animales víctimas de esta especie se distienden tanto y tan bien que dejan de respirar y mueren. Por el contrario, la especie *Conus magnus* inmoviliza a sus víctimas merced a una sustancia que provoca una potente contracción muscular. Pudieran, por tanto, usarse en medicina como estimulante o relajante muscular. También es posible utilizar el veneno del cono en asociación con otros venenos animales, por ejemplo de serpientes, para curar de sus mordeduras y, por otra parte, podrían ser usados contra los síntomas de numerosas afecciones microbianas (tétanos por ejemplo). Venenos extraídos de diferentes especies de conos ejercen

acciones muy específicas sobre diferentes receptores o canales de las membranas celulares.

Evidentemente, las enormes potencialidades de los océanos como fuente de nuevos compuestos aún permanecen por explorar. La farmacología marina es una ciencia nueva, que ha tenido un mayor impulso a partir de la segunda mitad de este siglo pero, obviamente, aún se requiere de un mayor interés por parte de la comunidad científica.

Ciertamente la experiencia en el trabajo con organismos terrestres ha mostrado que muchos de los compuestos sintéticos que existen están basados en moléculas originalmente obtenidas en la naturaleza. Con todo el conocimiento y experiencia adquiridos en los estudios de organismos terrestres es obvio que la investigación permanente en este campo de la investigación oceanológica biomédica proporcionará mucha información útil en la nutrición, medicina, química y desarrollo de nuevas drogas. Lamentablemente, con toda probabilidad también contribuirá al hallazgo de nuevas sustancias para uso militar.

El hombre pobló el mar de dioses y diosas a los que imploraba para que aplacaran su cólera. Se requirieron de miles de años para superar el temor y apreciar en todo su esplendor las formas y colores de la apasionante y silenciosa vida marina. La venerable imagen de Poseidón, las exquisitas ninfas del mar, la diosa del mar de los esquimales, la sirenita de Copenhague y el monstruo del lago Ness en Escocia, quedaron atrás como otros mitos y leyendas que constituyen hoy día parte del patrimonio cultural de nuestros pueblos. En la actualidad, el avance tecnológico en los equipos de buceo y el interés derivado de los

nuevos hallazgos científicos han fomentado la curiosidad por explorar un mundo sorprendente y enigmático no sólo por su belleza, sino por las enormes posibilidades de utilización que presenta y han permitido al hombre llegar cada vez más a las profundidades marinas. Las perspectivas de obtención de nuevos compuestos, sin análogos con los terrestres, justifica el interés de su aplicación en investigaciones biomédicas y en la práctica clínica. Posiblemente muchas estructuras podrán ser sintetizadas o servirán como "cabezas de serie" para la obtención de fármacos más específicos; otras, por sus características estructurales, tendrán siempre que ser obtenidas a partir de la fuente natural, por lo que se impone una explotación racional de estos recursos que permita la conservación del ecosistema marino. Al referirse al principio de utilización del mar, Cicerón, orador y tratadista latino decía:

Constituye, pues, el vínculo más amplio que une a los hombres entre sí y abarca el Universo entero, y de este vínculo se desprende el derecho común de todos a gozar de cuanto la naturaleza produce...

Bibliografía

- Halstead, B., *Poisonous and Venomous Marine animals of the World*, Second Revised edition, The Darwin Press, INC, Princeton, New Jersey, 1988.
- Kelecom, A., "Utilizac o terapéutica de subst ncias bioativas de origem marinha: Do mito   realidade", parte I, Artigo de revisão, *Rev. Bras. Farm.*, 1986, pp. 67-77.
- Der Marderosian, A., "Marine Pharmaceuticals", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 58(1), 1969, pp. 1-33.
- De Vries, D. J. and Beart, P. M., "Fishing from drugs from the sea: status and strategies", *Trends in Pharmacological Sciences*, Vol. 16, 1995, pp. 275-279.
- Enciclopedia Cousteau Mundo Marino*, Promexa, 1981.
- Escalona de Motta, G., Feliu, J. F. and Izquierdo, A., "Identification and epidemiological Analysis of ciguatera cases in Puerto Rico", *Marine Fisheries Review*, Vol. 48 (4), 1986, pp. 14-18.
- Molgo, J., Benoit, E., Comella, J. X. and Legrand, A. M., "Ciguatoxin: A tool for research on sodium dependent mechanisms", *Methods in Neurosciences*, Vol. 8, 1992, pp. 149-164.
- Wu, C. H. and Narahashi, T., "Mechanism of action of novel marine neurotoxins on ion channels", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 28, 1988, pp. 141-161.



Figura 4. Cono. Son la principal fuente de conotoxinas.