

Las AVISPAS como fuente de moléculas de interés farmacológico

María del Carmen **Hernández Zamora**

Los insectos representan la clase más grande en el reino animal en términos de número de especies. Comprenden aproximadamente el 55 % de la biodiversidad total y aproximadamente el 85 % de las especies animales, habitan en todos los nichos biológicos excepto en las profundidades marinas y en las regiones polares. Más de un millón de especies de insectos ha sido descrito y se estima que un número equivalente de especies aún no se ha identificado.¹ La gran diversidad de insectos y su omnipresencia en cualquier tipo de ecosistema ha estimulado a los científicos a buscar nuevos agentes terapéuticos en esta clase de artrópodos.

AVISPAS

Al igual que las hormigas y las abejas, las avispas son insectos pertenecientes al orden de los himenópteros y al suborden *Apocrita*, esto significa que las avispas son parafiléticos con respecto a las abejas y las hormigas, es decir, los tres grupos descienden de un ancestro común. Dentro de los himenópteros, la forma más avanzada son los insectos pertenecientes al suborden *Apocrita*, el cual se divide en dos grupos: *Parasitica* y *Aculeata* que se caracterizan por la presencia de una estrecha cintura (peciolo), que divide el abdomen en dos segmentos: el primer segmento conecta con el tórax y



Figura 1. Características de una avispa. Las avispas se caracterizan por poseer dos pares de alas (el posterior más pequeño), tres pares de patas y un par de antenas, una cintura muy estrecha y un aguijón (en este caso retráctil); el cuerpo se divide en tres partes principales: la cabeza, el mesosoma y el metasoma; poseen ojos compuestos y varios ojos simples (ocelos) dispuestos de forma triangular justo delante del vértice de la cabeza; las avispas son distinguibles por su abdomen inferior en forma de punta y a diferencia de las abejas poseen pocas vellosidades en todo su cuerpo.⁴

se llama propodeo; las hembras poseen un aparato ovipositor usado para depositar huevos que puede extenderse libremente o retraerse; el grupo *Aculeata* se caracteriza particularmente por poseer un ovipositor completamente modificado en un aguijón capaz de inyectar veneno tanto para la defensa de su nido como para paralizar a su presa; mientras que las larvas se caracterizan por carecer de patas, ser ciegas y por criarse dentro de una celda en un nido provisto por su madre o dentro de un hospedero como parásitos.^{2,3}

De acuerdo con los registros fósiles, las avispas aparecieron por primera vez en el periodo Jurásico, mientras que durante el Cretáceo comenzaron a presentar las características anatómicas modernas, además de su diversificación en una gran variedad de superfamilias sobrevivientes. Actualmente las avispas forman una matriz de enorme diversidad con unas 30,000 especies identificadas y encontradas en todo el mundo, excepto en las regiones polares; sus hábitats son muy variados, pero suelen preferir sitios soleados para construir sus nidos, ya sea en montículos al lado de paredes, debajo de pisos o aleros de las casas, en los árboles, en las plantas, riberas de ríos y agujeros subterráneos.⁵

Como todos los insectos, las avispas tienen un exoesqueleto duro que cubre tres partes principales de su cuerpo: la cabeza, el mesosoma y el metasoma; poseen tres pares de patas; además de sus ojos compuestos, las avispas cuentan también con varios ojos simples, conocidos como ocelos, que se disponen típicamente en una formación triangular justo delante de una zona de la cabeza conocida como vértice; las avispas son distinguibles por su abdomen inferior en forma de punta. Las siguientes características están presentes en la mayoría de las avispas (Figura 1):

- Dos pares de alas, un par grande y otro par posterior más pequeño unidos por el frenillo; a excepción de las avispas sin alas llamadas braquípteros, la mayoría de las avispas hembras y machos poseen dos pares de alas.
- Sus antenas están formadas por una serie de segmentos denominados escapo, pedicelo y flagelo.
- Poseen mandíbulas adaptadas para morder y cortar, pero sus otras partes de la boca se conforman en una probóscide succionadora que les permite beber néctar.
- Un ovopositor o aguijón que solo está presente en las hembras, ya que es un órgano sexual femenino. A diferencia de las abejas, las avispas no mueren tras clavar el aguijón.
- La mayoría de las avispas son terrestres; solo unos pocos grupos parásitos son acuáticos.
- A diferencia de las abejas, las avispas poseen pocos o ningún pelo plumoso.
- En general, las avispas son parásitos o parasitoides como larvas y se alimentan de néctar solo como adultos. Son depredadores o parasitoides, en su mayoría de otros insectos terrestres; varias avispas parásitas utilizan arañas u otros arácnidos como anfitriones reproductivos.⁶

Las avispas se pueden dividir, en función de sus hábitos, en dos grupos: las avispas sociales y las avispas solitarias. Las avispas sociales construyen nidos de papel gris que van desde uno pequeño hasta uno de gran tamaño, los cuales pueden contener de 50 a 5,000 individuos; en algunos casos, no todos los miembros de la colonia pueden reproducirse, ya que en ciertas especies solo



Figura 2. Anidación de las avispas solitarias. Hábitos de anidación entre las avispas solitarias. De arriba a abajo: avispa con nido de papel gris, estas avispas pueden vivir con otros miembros de su especie pero criando cada una a su descendencia; avispa excavadora, algunas suelen excavar su propio nido y otras se adueñan de agujeros existentes, dentro del agujero colocan a su presa que les servirá para anidar a sus larvas; avispa construyendo un nido de barro, nótese la zona oscura es la parte recién fabricada del nido.

la avispa reina y las avispas machos pueden aparearse, mientras que la mayoría de la colonia está compuesta por obreras estériles; solo alrededor de un millar de especies del total de avispas son sociales.^{2,3,5}

Por otro lado, la mayoría de las especies de avispas son insectos solitarios, es decir, no forman colonias. Las avispas solitarias no tienen casta de obreras y todas las avispas solitarias adultas son fértiles, cada hembra adulta vive y cría de forma independiente; tras haber apareado, la hembra adulta forrajea sola y en caso de que construyese un nido sería para beneficio de su descendencia. Gran parte de las avispas solitarias son parasitoides, lo que significa que crían a su descendencia colocando sus huevos sobre o dentro de otros insectos; a diferencia de los parásitos verdaderos, las larvas de avispa terminan matando a sus anfitriones. Al contrario de las avispas sociales, las avispas solitarias utilizan su aguijón y veneno para paralizar a sus presas en lugar de emplearlo para la defensa de su nido.

Algunas avispas solitarias anidan en pequeños grupos, junto con otros individuos de su especie, pero cada uno se involucra solo en el cuidado de su propia descendencia; algunas construyen nidos comunales, en donde cada insecto posee su propia celda y su propio suministro de alimentos para su descendencia, sin adoptar los patrones complejos de comportamiento y trabajo presentes en las especies sociales.

Las avispas solitarias adultas pasan la mayor parte de su tiempo en la preparación de sus nidos y en busca de alimento para sus crías, en su mayoría insectos o arañas, además de brindarles alimento a sus larvas, las avispas solitarias no proporcionan ninguna otra clase de atención materna. Sus hábitos de anidación son diversos, muchas especies cavan madrigueras en el suelo, otras construyen celdas de papel, mientras que otras más construyen nidos de barro en forma de florero con varias celdas, unidos a ramas o sobre las paredes (Figura 2).^{2,5,6,7}

PÉPTIDOS PROVENIENTES DE AVISPAS

Los venenos de las avispas se han considerado como una fuente potencial de nuevas sustancias

bioactivas para usos farmacológicos, terapéuticos y agrícolas. Se sabe que los venenos de avispas contienen tres grupos principales de moléculas: 1) proteínas de alto peso molecular que incluyen enzimas y alérgenos; 2) péptidos de bajo peso molecular con diversas funciones, incluidas actividades neurológicas, antimicrobianas, quimiotácticas, entre otras; y 3) moléculas bioactivas de muy bajo peso molecular, incluyendo aminor bioactivas, aminoácidos, y otras sustancias tales como histamina, serotonina, catecolaminas, acetilcolina, tiramina, etcétera.⁸

Dentro de los componentes de interés farmacológico provenientes de avispas encontramos a la orientotoxina I, una neurotoxina con acción lisofosfolipasa que bloquea la liberación inducida y espontánea de neurotransmisores de terminales presinápticas, y a la orientotoxina II, una fosfolipasa A2 altamente tóxica, aisladas a partir del veneno de la avispa gigante *Vespa orientalis*. Ambas toxinas son potentes agentes hemolíticos, esta actividad aumenta en presencia de bajas concentraciones de Ca^{2+} , mientras que altas concentraciones de este catión ejercen una acción inhibitoria; además, la combinación de estas toxinas aumenta la actividad hemolítica total y produce un efecto mucho mayor de lo que podría esperarse en el caso de cada uno de estos compuestos empleados por separado.⁹

Un grupo de cuatro toxinas aisladas de la avispa neotropical *Polybia paulista*, denominadas Polybia-MPI-IV, poseen actividad catalítica similar a la de la fosfolipasa A2 (PLA2). Presentan un comportamiento de cinética no lineal en estado estacionario para la hidrólisis de la fosfatidilcolina a pH 7.9; en presencia de Cu^{2+} o Zn^{2+} , el efecto hemolítico de estas toxinas se ve reducido. Particularmente, el péptido Polybia-MPI inhibe selectivamente la proliferación de células de cáncer de vejiga y de próstata y de células leucémicas resistentes a múltiples fármacos, además, posee actividad antimicrobiana de amplio espectro sin ser hemolítica ni citotóxica.^{10,11}

Los mastoparanos son péptidos de bajo peso molecular, generalmente tetradecapéptidos, extraídos del veneno de las avispas sociales; son ricos en residuos hidrófobos y básicos que forman estructuras helicoidales anfipáticas, favoreciendo las interacciones electrostáticas con las cabezas de fosfolípidos cargados negativamente de las membranas biológicas. Esta característica puede conducir a la inserción de estos péptidos en la membrana celular y así interactuar directamente con proteínas G en la cara citoplásmica, atacando la señalización transmembrana o a la desestabilización de la membrana.

Estos péptidos, por lo tanto, presentan actividades biológicas importantes, tales como: ser un secretagogo inespecífico (degranulación y liberación de histamina en mastocitos, en plaquetas liberan serotonina, catecolaminas de células cromafines y prolactina de la pituitaria anterior), activación de mecanismos mediados por proteína G (aumentan la actividad GTPasa promoviendo de manera no selectiva el intercambio de nucleótidos en proteínas G), estimulación de fosfolipasa A2, C y D, incrementan la concentración de Ca^{2+} citosólico libre (en respuesta al incremento de IP_3 movilizando Ca^{2+} de mitocondrias y retículo sarcoplásmico), inducción de la transición de permeabilidad mitocondrial y muerte celular por necrosis y apoptosis, además de presentar actividad antimicrobiana. En hepatocitos de rata, el mastoparén induce glucogénesis (independiente de cAMP) en respuesta al incremento de los niveles de Ca^{2+} citosólico, mientras que en cerebro de rata modula la bomba Na^+/K^+ -ATPasa. Aunado a eso, la aplicación intracelular de mastoparén reduce la probabilidad de apertura del canal de K^+ activado por Ca^{2+} de una manera dependiente de la concentración.^{12,13,14,15}

El anoplín, péptido extraído del veneno de la avispa solitaria *Anoplius samariensis*, posee una alta homología con los mastoparanos extraídos de avispas sociales, por lo que comparten varias propiedades biológicas. El anoplín estimula la degranulación de mastocitos peritoneales en rata y posee actividad antimicrobiana de amplio espectro contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.¹⁶

Otros péptidos con características alfa-helicoidales anfipáticas, el decoralin aislado del veneno de la avispa *Oreumenes decoratus* y el crabolin presente en el veneno del avispon *Vespa crabro* poseen una significativa actividad antimicrobiana de amplio espectro y una degranulación moderada de mastocitos y actividades leishmanicidas, sin mostrar actividad hemolítica.^{17,18}

Las cinasas de avispa son polipéptidos (9-18 residuos de aminoácidos) que contienen una secuencia de tipo bradicinina en el extremo C-terminal y que se han encontrado en el veneno de diferentes especies de avispas. La secuencia primaria de la mayoría de cinasas de avispas es más larga y se ha observado que sus acciones farmacológicas y efectos son de mayor duración en comparación con la bradicinina. Las quinasas de la avispa están involucradas experimentalmente en la constricción y relajación de los músculos, la activación de leucocitos seguida de una liberación de citocinas, prostaglandinas, leucotrienos, especies reactivas de oxígeno y el bloqueo de la transmisión colinérgica en el sistema nervioso central de los insectos. Se han descrito cinasas neurotóxicas, tales como la treonina-bradicinina (Thr6-BK), la administración intracerebroventricular en ratas de Thr6-BK (proveniente del veneno de la avispa *Polybia occidentalis*) después de 30 minutos de la aplicación induce efectos antinociceptivos durante dos horas, este efecto es dos veces más potente que el producido por morfina o bradicinina, siendo su principal modo de acción la activación de receptores B2 de bradicinina.¹⁹

Cuatro toxinas provenientes del veneno de la avispa excavadora *Philanthus triangulum*: α -filantotoxina, β -filantotoxina, γ -filantotoxina, y δ -filantotoxina (PhTX) se han descrito como una nueva clase de bloqueadores de las sinapsis glutamatérgicas; son bloqueadores generalmente no competitivos de canales catiónicos, en particular receptores de glutamato ionotrópicos NMDA y no-NMDA.²⁰

Las pompilidotoxinas (α -PMTX y β -PMTX) son toxinas que derivan del veneno de avispas solitarias de la familia Pompilidae, y se ha observado que facilitan la neurotransmisión tanto en las uniones

neuromusculares en invertebrados y en las sinapsis centrales por disparos repetitivos de los axones presinápticos en mamíferos. En específico, la β -PMTX provoca una ralentización del proceso de inactivación en los canales de Na^+ sensibles a tetrodotoxina (TTX), y modifica la subunidad α del canal de Na^+ tipo II del cerebro de rata (rBII).^{21,22} Por su parte, la α -PMTX frena el proceso de inactivación de canales de Na^+ sensibles a TTX sin cambiar la relación corriente-voltaje o el curso temporal de la activación; la α -PMTX tiene un efecto dependiente de voltaje sobre la tasa de recuperación de inactivación y de la desactivación de la corriente de cola.²³

Las neurotoxinas AvTx7 y AvTx8, extraídas del veneno de la avispa *Agelaia vicina*, actúan sobre la neurotransmisión GABAérgica. AvTx7 inhibe de manera no competitiva la recaptura de glutamato, así mismo, estimula la liberación de glutamato en presencia de bloqueadores de canales de Ca^{2+} y de Na^+ y potencia la liberación de glutamato en presencia de canales de K^+ sensibles a TEA y a 4-AP.²⁴

Recientemente en Japón se han aislado toxinas a partir de los venenos de dos especies predominantes de avispas excavadoras, *Sphex argentatus argentatus* e *Isodontia harmandi*, resultando estas toxinas los primeros neuropéptidos relacionados con la FMRF-amida observados en el veneno de avispas solitarias.²⁵

Los venenos de avispas también contienen moléculas pequeñas, como minerales, aminoácidos y aminas fisiológicamente activas, como las catecolaminas. En esta categoría, la histamina es uno de los principales componentes; este compuesto participa en la respuesta inflamatoria al aumentar la permeabilidad de los capilares. De manera similar, la dopamina y noradrenalina aumentan los latidos del corazón, mejorando así la circulación del veneno y, por lo tanto, su distribución. Sin embargo, los efectos de estas catecolaminas se ven eclipsados en gran parte por los otros componentes del veneno. La serotonina puede actuar como un irritante

y puede contribuir al dolor causado por el veneno, mientras que los altos niveles de acetilcolina pueden aumentar el dolor percibido mediante la estimulación sinérgica de los receptores del dolor con los efectos de la histamina.

REFERENCIAS

- ¹ Chernysh S, Kim SI, Bekker G, Pleskach VA, Filatova NA, Anikin VB *et al* (2002). Antiviral and antitumor peptides from insects. U.S.A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99(20):12628-12632.
- ² Grimaldi D, Engel MS (2005). Hymenoptera: Ants, Bees, and Other Wasps. In: Grimaldi D, Engel MS, editors. *Evolution of the insects* (pp. 407-467). New York: Cambridge University Press.
- ³ Steiner AL (1986). Stinging Behaviour of Solitary Wasps. In: Piek T, ed. *Venoms of the Hymenoptera Biochemical, Pharmacological and Behavioural Aspects* (p. 63-127). 1st ed. Orlando, Florida: Academic Press.
- ⁴ Gillott C. The Remaining Endopterygote Orders (2005). In: Gillott C, editor. *Entomology* (pp. 330-354). 3rd ed. Netherlands: Springer.
- ⁵ Gillott C (2005). Insect Diversity. In: Gillott C, editor. *Entomology*. (p. 44). 3rd ed. Netherlands: Springer.
- ⁶ National G. Wasp [Internet]. Animals.nationalgeographic.com. [cited 9 April 2016]. Available from: <http://animals.nationalgeographic.com/animals/bugs/wasp/>
- ⁷ Steiner AL. Stinging Behaviour of Solitary Wasps (1986). In: Piek T, ed. *Venoms of the Hymenoptera Biochemical, Pharmacological and Behavioural Aspects* (pp. 63-127). 1st ed. Orlando, Florida: Academic Press.
- ⁸ Piek T (1986). *Venoms of the Hymenoptera: Biochemical, Pharmacological, and Behavioural Aspects* (p. 570). Academic Press; London, UK.
- ⁹ Tučhibaev MU, Akhmedova NU, Muksimov FA (1988). Hemolytic effect of phospholipase A2 and orientotoxin from venom of the great hornet, *Vespa orientalis*. *Biokhimiia. Mar* 53(3):434-43. Russian. Pub Med PMID: 3132209.
- ¹⁰ De Oliveira MR, Palma MS (1997). Polybitoxins: a group of phospholipases A2 from the venom of the neotropical social wasp paulistinha (*polybia paulista*). *Toxicon* 36(1):189-199.
- ¹¹ Leite NB, Aufderhorst-Roberts A, Palma MS, Connell SD, Neto JR, Beales PA (2015). PE and PS Lipids Synergistically Enhance Membrane Poration by a Peptide with Anticancer Properties. *Biophys. J.* 109: 936-947.
- ¹² Higashijima T, Uzu S, Nakajima T, Ross EM (1988). Mastoparan, a Peptide Toxin from Wasp Venom, Mimics Receptors by Activating GTP-binding Regulatory Proteins (G Proteins). *J Biol Chem* 263(15): 6491-6494.
- ¹³ Perianin A, Snyderman R (1989). Mastoparan, a wasp venom peptide, identifies two discrete mechanisms for elevating cytosolic calcium and inositol trisphosphates in human polymorphonuclear leukocytes. *J. Immunol.* 143(5):1669-1673.
- ¹⁴ Tohkin M, Yagami T, Matsubara T (1990). Mastoparan, a peptide toxin from wasp venom, stimulates glycogenolysis mediated by an increase of the cytosolic free Ca²⁺ concentration but not by an increase of cAMP in rat hepatocytes. *FEBS. Lett.* 260(2):179-182.
- ¹⁵ Glavinović MI, Joshi A, Trifaró JM. Mastoparan blockade of currents through Ca²⁺-activated K⁺ channels in bovine chromaffin cells. *Neuroscience.* 1992;50(3):675-684.
- ¹⁶ Konno K, Hisada M, Fontana R, Lorenzi CC, Naoki H, Itagaki Y *et al* (2001). Anoplin, a novel antimicrobial peptide from the venom of the solitary wasp *Anoplius samariensis*. *Biochim Biophys Acta* 1550(1):70-80.
- ¹⁷ Konno K, Rangel M, Oliveira JS, Dos Santos Cabrera MP, Fontana R, Hirata IY *et al* (2007). Decoralin, a novel linear cationic alpha-helical peptide from the venom of the solitary eumenine wasp *Oreumenes decoratus*. *Peptides* 28(12):2320-7.
- ¹⁸ Aschi M, Bozzi A, Luzi C, Bouchemal N, Sette M (2017). Crabrolin, a natural antimicrobial peptide: structural properties. *J Pept Sci* 23(9):693-700.
- ¹⁹ Mortari MR, Cunha AO, Carolino RO, Coutinho-Netto J, Tomaz JC, Lopes NP *et al* (2007). Inhibition of acute nociceptive responses in rats after i.c.v. injection of Thr6-bradykinin, isolated from the venom of the social wasp, *Polybia occidentalis*. *Br. J. Pharmacol* 151(6):860-869.
- ²⁰ Belebony R, Pizzo AB, Fontana ACK, Carolino R *et al* (2004). Spider and wasp neurotoxins: pharmacological and biochemical aspects. *Eur. J. Pharmacol* 493:1-17.
- ²¹ Konno K, Nobufumi K (2004). Pompilidotoxins: Novel Peptide Neurotoxins Blocking Sodium Channel Inactivation from Solitary Wasp Venom. *Curr. Med. Chem.* 4(2):139-146.
- ²² Kinoshita E, Maejima H, Yamaoka K, Konno K, Kawai N, Shimizu E *et al* (2001). Novel Wasp Toxin Discriminates between Neuronal and Cardiac Sodium Channels. *Mol. Pharmacol* 59(6):1457-1463.
- ²³ Konno K, Hisada M, Naoki H, Itagaki Y, Yasuhara T, Nakata Y *et al* (2000). Molecular determinants of binding of a wasp toxin (PM-TXs) and its analogs in the Na⁺ channels proteins. *Neurosci. Lett.* 285(1):29-32.
- ²⁴ Pizzo AB, Belebony RO, Fontana AC, Ribeiro AM, Miranda A, Coutinho-Netto J *et al* (2004). Characterization of the actions of AvTx 7 isolated from *Agelaia vicina* (*Hymenoptera: Vespidae*) wasp venom on synaptosomal glutamate uptake and release. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 18(2):61-8.
- ²⁵ Konno K, Kazuma K, Nihei K (2016). Peptide Toxins in Solitary Wasp Venoms. *Toxins* 8(4):114.

María del Carmen Hernández Zamora
Maestría en Ciencias Fisiológicas
Instituto de Fisiología, BUAP
mary_car123@hotmail.com