

Enjambre mortal

Un grupo brasileño obtiene el primer suero contra el veneno de las abejas

MARIA GUIMARÃES

Publicado en noviembre de 2008

La expresión “tocar en un avispero” significa meterse en problemas. Y lo propio vale para las abejas. Son insectos sociales que trabajan en equipo incluso cuando se trata de defenderse de sus enemigos. Por eso, quien tropieza con un panal de abejas tiene grandes posibilidades de acabar en el hospital con centenas de aguijones clavados en la piel. Y con toxinas en el torrente sanguíneo que durante días producen daños principalmente en el hígado, riñones y corazón, disolviendo la matriz que une las células y causando problemas crónicos. “Recién ahora entendemos de qué manera el veneno de estos insectos funciona”, comenta el bioquímico Mario Palma, del Centro de Estudios de Insectos Sociales (Ceis) de la Universidad Estadual Paulista (Unesp) de Río Claro. Palma buscó refuerzos en la Universidad de São Paulo (USP) y en el Instituto Butantan, formando un equipo que llegó a un inédito logro: desarrolló un suero contra picaduras de abejas.

De acuerdo con Palma, la dificultad en producir un suero específico contra las picaduras de insectos radicaba precisamente en lo poco que se sabía sobre la composición de dichas sustancias. “Al contrario de lo que sucede con las serpientes, cuyo veneno se basa en proteínas complejas, el 70% de los venenos de abejas y avispa está compuesto de péptidos”, explica en referencia a esas pequeñas moléculas emparentadas con las proteínas. Él partió de la



La avispa
'cassununga'
(*Agelaja pallipes*)



Avispa *Polybia ignobilis*, que no tiene nombre común

observación de que esos venenos funcionan de manera distinta. Las víctimas de picaduras de serpientes – sobre todo las que se convierten en presa, como los roedores – mueren rápidamente. Se trata al fin y al cabo de una estrategia de caza. En tanto, las abejas y las avispas usan el veneno como defensa: sus frágiles aguijones, que solamente logran penetrar en la piel suave del rostro de un mono que ande en busca de miel, de un ave a la que le gusten los insectos o de una persona incauta, dejan un recuerdo doloroso que marca el sitio que ha de evitarse.

Este año, el Ministerio de Salud prevé que ocurrirán entre 10 mil y 15 mil accidentes con abejas y avispas – una cifra probablemente muy subestimada, porque las personas que sufren una única picadura y no tienen una reacción alérgica fuerte, no van al médico. Al contrario de lo que sucede en encuentros con serpientes (más de 20 mil picaduras por año en el país), la mayor parte de los pacientes sobrevive. Pero las pequeñas moléculas del veneno de los insectos se esparcen con facilidad por el organismo. Por eso, el 98% de las víctimas de múltiples picaduras tiene secuelas tales como problemas crónicos en los riñones y el hígado.

Hasta hace poco, el método para encontrar sueros y vacunas se basaba en ensayo y error: se producía el suero y se probaba su efecto. “Cada vez que no funciona, se pierde un paciente”, dice el investigador de la Unesp. Es un resultado que se debe evitar aun cuando son pruebas en ratones de laboratorio, pero hasta ahora nadie había conseguido desarrollar pruebas *in vitro* destinadas a evaluar la eficacia de los sueros.

La estrategia de Palma fue armar un laboratorio de punta para el análisis de proteínas, con la ayuda de un proyecto de bioprospección financiado por la FAPESP. El resultado es significativo: en cuatro años, su alumna de doctorado Keity Souza Santos, codirigida por Fábio Castro, encontró en el veneno de las abejas alrededor de 200 compuestos, además de las cinco proteínas ya conocidas. Como no basta con saber la compo-



Abeja
africanizada
(*Apis mellifera*)

sición, los investigadores se abocaron a investigar su efecto en el organismo. Fue fundamental en ese aspecto la colaboración con el equipo del Hospital de Clínicas (HC) de la USP, liderado por el inmunólogo Jorge Kalil y por el alergista Fábio Castro. Al atender a personas picadas por abejas o avispas, los médicos compilaron una lista con alrededor de 50 síntomas que incluyen dolor, irritación rojiza, hinchazón, picazón, visión oscurecida, falta de conciencia, cansancio en las piernas y falta de memoria. Al cruzar esos datos con la lista de péptidos y proteínas del veneno, el equipo pudo evaluar cómo actúa cada compuesto en el organismo humano.

Producción - Posteriormente, Palma aunó esfuerzos con el Instituto Butantan, productor del 80% de todos los sueros y vacunas consumidos en Brasil, quien le inyectó veneno de abejas a sus caballos y le extrajo los anticuerpos producidos en respuesta. Después, en el laboratorio de Río Claro, Palma desarrolló pruebas *in vitro* para verificar si el suero extraído de los caballos neutralizaba todos los elementos tóxicos del veneno y poco a poco añadió las defensas que faltaban. “Hasta donde sabemos, nunca en el mundo se había hecho ese proceso de buscar el anticuerpo contra cada proteína”, afirma.

Para llegar a la formulación final, el suero debió también pasar por el tamiz del farmacólogo Marco Antonio

Stephano, de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la USP, especialista en control de calidad. “Fueron cuatro años de trabajo en los cuales tuvimos que mantener secreto total”, comenta Palma, “hasta que depositamos la patente”. Con la receta lista, un equipo del Instituto Butantan conducido por Hisako Higashi actualmente está produciendo los lotes de suero que se probarán en el Hospital Vital Brazil, del propio Butantan, un centro de referencia nacional en atención de accidentes con animales venenosos. La investigadora espera que el suero esté listo para ensayos clínicos en alrededor de seis meses.

Para Hisako, además de los análisis de proteínas, la sociedad con la Unesp es fuente de grandes cantidades de veneno

de abeja para la producción de suero. La universidad mantiene una propiedad rural de abejas bajo responsabilidad del biólogo Osmar Malaspina, también del Ceis. Éste puso una placa de vidrio cubierta con una reja electrificada en la entrada de las colmenas. Cuando las abejas se posan, reciben una descarga, a lo cual reaccionan picando el vidrio. No llegan a perder el aguijón y dejan una gotita de veneno. Con el método automatizado, de gota en gota, Malaspina obtiene el veneno suficiente para producir el suero. Una vez aprobado, el producto deberá ser distribuido por toda la red pública. Palma hace hincapié en que se trata de un emprendimiento del gobierno, pues fue financiado por las agencias nacionales de fomento a la



Avispa armadillo
(*Synoeca cyanea*)



Avispón
conocido como
'marimbondo-cavalo'
(*Polistes lanio*)

investigación –la FAPESP, el CNPq y la Felep– y producido por el Instituto Butantan, vinculado a la Secretaría de Salud del Estado de São Paulo.

El investigador de la Unesp considera que ha dado el primer paso exitoso que le da bríos para seguir. El suero que desarrolló funciona contra abejas brasileñas, pero ya ha recibido muestras de veneno de abejas de otros lugares del mundo para probar si funciona contra otras subespecies de *Apis mellifera*, que existe en el 75% del planeta. Si funciona, Palma imagina que Brasil será el mayor productor y exportador mundial de suero contra picaduras de abejas.

El grupo recuerda que se culpa a las abejas por muchas picaduras que en realidad son de avispas, que tienen un veneno diferente y que no se neutraliza con el suero contra las abejas. Con la colaboración de Malaspina, Palma seleccionó a las 12 especies de avispas responsables por buena parte de los accidentes. El grupo de Río Claro está desmembrando el veneno de las avispas en sus péptidos y proteínas y trata de producir un suero que sea eficaz contra las picaduras de todas, tan nocivas como las de las abejas.

Alergia - Además de dolorosa y tóxica, la picadura de una única abeja puede causar una reacción alérgica capaz de matar en un minuto. Esto sucede porque el sistema inmunológico responde al veneno produciendo anticuerpos llamados inmunoglobulina E (IgE).

Cuando traban grandes batallas contra una dosis de veneno, las IgE causan hinchazón, picazón y en algunas personas llegan al shock anafiláctico, que les impide respirar y produce un desmayo súbito. Contra esa reacción el suero no tiene efecto.

Para combatir un proceso alérgico, es necesario identificar con exactitud su causa. Como en la mayor parte de las ocasiones no se pueden exigir observaciones científicas rigurosas de quien sufre el ataque, los puestos de atención precisan tener pruebas que identifiquen qué alérgenos están presentes en la sangre del paciente. Existen pruebas para detectar alérgenos de algunas avispas norteamericanas y europeas, pero no son las mismas especies que hay por acá. Asimismo,

solamente las 51 especies de avispas que existen en el *campus* de Río Claro suman más que la biodiversidad europea y la norteamericana juntas. Son alrededor de 500 especies en todo Brasil frente a alrededor de 20 en Estados Unidos y otras tantas en Europa.

El grupo coordinado por Palma pretende desarrollar pruebas que reconozcan al menos las especies que más causan accidentes en Brasil y diseminar la capacitación para reconocer y tratar alergias a los venenos de insectos. “Hoy en día la mayoría de los que tienen formación para ello se han capacitado con nosotros”, dice el inmunólogo y alergista Fábio Castro, que está dispuesto a capacitar a más profesionales en el Brasil entero. Palma y él han empezado a ampliar fronteras: armaron el Grupo de Estudios de Nuevos Alérgenos Regionales (Genar), que pretende sistematizar una red de investigadores y profesionales en salud para investigar y tratar alergias raras, como a alimentos regionales, sobre las cuales se sabe muy poco.

El éxito del proyecto es un ejemplo de cómo la tecnología científica –en este caso la que permite examinar proteínas y péptidos– rinde resultados sorprendentes cuando se la asocia al conocimiento de la naturaleza. “Las toxinas de los animales son verdaderas fuentes de inspiración”, dice Palma, quien parte del comportamiento de insectos y arañas, y de la función de las sustancias químicas en la naturaleza para entender cómo actúan y para qué pueden usarse. ■

EL PROYECTO

Bioprospección de la fauna de artrópodos del estado de São Paulo para el desarrollo de nuevos fármacos y pesticidas selectivos

MODALIDAD
Programa Biota

COORDINADOR
MARIO SERGIO PALMA - Unesp

INVERSIÓN
1.646.290,60 reales (FAPESP)
1.530.000 reales (CNPq y Finep)