

El veneno de los gusanos: toxinas que pueden curar

La venenosa *Glycera tridactyla* (Glyceridae). / Guillermo Ponz Segrelles



Christoph Bleidorn



Los anélidos llevan poblando la tierra desde hace al menos 500 millones de años. Son alrededor de 20.000 especies cuyos cuerpos están formados por anillos que se repiten a lo largo de su cuerpo. En este artículo Christoph Bleidorn se centra en el reducido grupo de especies, unas 50, que son venenosas y en los avances científicos que el grupo que coordina ha logrado en los últimos años.

Los gusanos anélidos son un grupo muy diverso de animales que se encuentran en prácticamente todos los hábitats terrestres y marinos y constituyen la macrofauna dominante de los hábitats bentónicos en el mar. Los fósiles más antiguos inequívocos de anélidos datan del Cámbrico, hace más de 500 millones de años. Hay alrededor de 20.000 anélidos descritos que se caracterizan, salvo pocas excepciones, por tener su cuerpo segmentado. Las formas más conocidas son las sanguijuelas terrestres como la medicinal *Hirudo medicinalis* y las lombrices de tierra, *Lumbricus terrestris*. Pero también existen muchas especies marinas, como la especie *Osedax*, que se alimenta de huesos de ballenas en descomposición, el *Arenicola marina* o el gusano gigante, *Eunice aphroditois*, han recibido la atención del público general. Se conocen muchos tipos diferentes de alimentación para los anélidos.

Muchas especies son detritívoras, es decir, que se alimentan de las partículas de alimentos que obtienen al tragar arena. Otros se alimentan filtrando agua y algunas especies han desarrollado una corona del tentáculos para coger las partículas del alimento que están en el agua. Finalmente,

hay muchas especies carnívoras que a menudo se caracterizan por la presencia de mandíbulas grandes y potentes para atrapar a sus presas. Uno de estos grupos de anélidos portadores de mandíbula es el de los Glyceridae.

Actualmente hay alrededor de 50 especies reconocidas de la familia Glyceridae. Esta familia, conocida como gusanos de sangre en inglés

(*bloodworms*), son un grupo de anélidos bastante pobre en número de especies. Sin embargo, es probable que la verdadera diversidad haya sido subestimada debido a su uniformidad anatómica. Su tamaño puede variar desde pocos milímetros a hasta medio metro. Los glicéricidos se distribuyen en todo el mundo. En los Estados Unidos, los de gran tamaño son muy populares porque se utilizan como un cebo de pesca y se explotan comercialmente para venderlos. Son fácilmente reconocibles por la faringe que posee cuatro mandíbulas cruzadas que están asociadas con una estructura que tradicionalmente se conoce como glándula venenosa. Las mandíbulas son huecas, con pequeños agujeros a través de los cuales sale el veneno. Los gusanos glicéricidos pueden evertir su faringe para inyectar su vene-



Playa de A Graña, Ferrol. Cuando baja la marea es un buen momento para encontrar especímenes del género *Glycera*
/ Christoph Bleidorn





Diferentes gusanos de anélidos marinos. A la izquierda: el detritívoro *Capitella teleta* (Capitellidae). En el centro: una especie de polinoideo de Australia (Polynoidae). A la derecha: El filtrador *Branchiomma bombyx* (Sabellidae) /Anne Weigert (Leipzig).



no en la presa. Existen informes médicos sobre los efectos de las mordeduras de los glicéridos en las manos hinchadas de los pescadores. La mordedura de estos animales se compara con la picadura de una abeja o avispa, pero solo las especies grandes parecen ser capaces de penetrar la piel humana. *Glycera tridactyla*, la especie con la que hemos trabajado, es frecuente en la costa atlántica española, y se alimenta de otros poliquetos o pequeños crustáceos.

Los venenos y sistemas de veneno han evolucionado muchas veces de manera independiente

“Hay animales que usan su veneno de forma pasiva, como las ranas venenosas, y otros que controlan activamente el proceso para defenderse o cazar, como las serpientes”

a lo largo de la vida evolutiva de los animales. Que las arañas o las serpientes pueden ser venenosas es bien conocido. También está muy documentado el veneno de los icónicos caracoles marinos como los conos (ver artículo en este número). Sin embargo, los anélidos venenosos han sido (en su mayoría) descuidados hasta ahora.

De las alrededor de 20.000 especies de anélidos solo se ha demostrado que unos pocos sean venenosos. Por ejemplo, los gusanos de fuego (Amphinomidae) pueden producir una quemazón intensa al tocarlos debido a una sustancia inflamatoria-inductora llamada complanina. Esta sustancia se introduce pasivamente en la piel cuando, al tocarlos aunque sea levemente, unas sedas que tiene el animal se rompen. Su sistema de defensa es por tanto pasivo, es decir la inyección de veneno no está controlada por el animal. Sin embargo, existen otros animales que controlan activamente el proceso, por ejemplo para la defensa, la caza o la competición. En inglés

“Las formas más conocidas de los anélidos son las sanguijuelas terrestres y las lombrices de tierra, pero también existen muchas especies marinas”

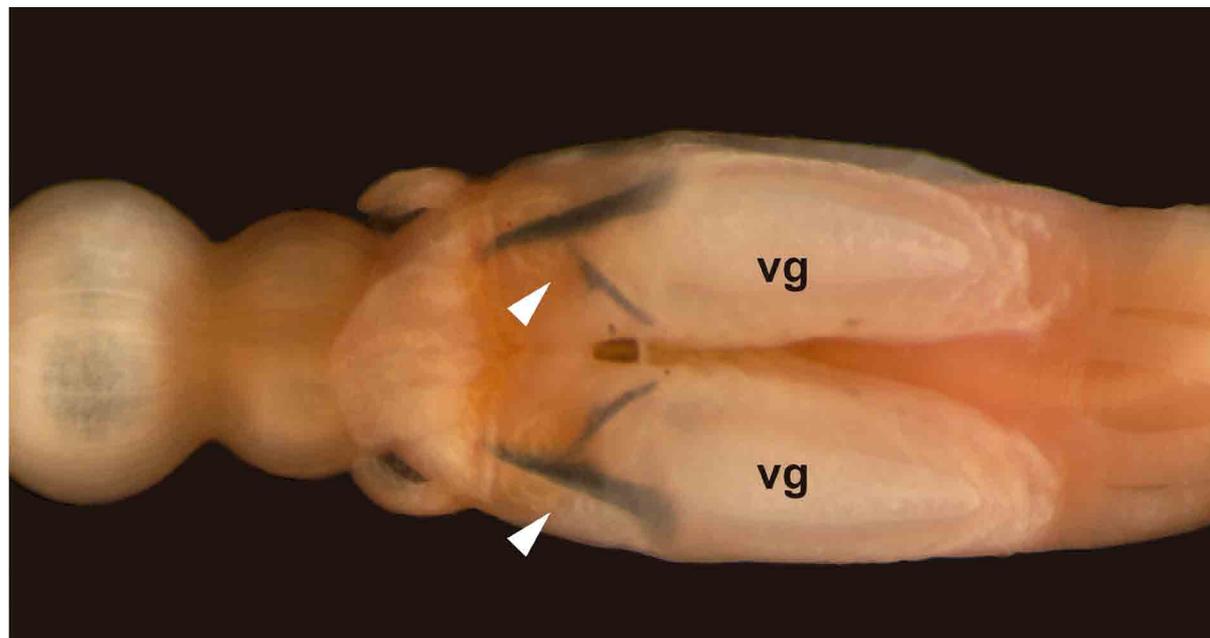
existen dos palabras para marcar esta diferencia, los animales “poisonous” son los que son venenosos de forma pasiva; sin embargo los “venomous” aplican su coctel de toxinas activamente. Dentro de los anélidos, solo los glicéridos y las sanguijuelas han demostrado ser venenosos.

Los venenos animales han recibido mucha atención debido a su potencial para el desarrollo de fármacos o herramientas médicas. Las toxinas suelen ser altamente específicas en su modo de acción. Por ejemplo, las conotoxinas de los conos venenosos ya se utilizaron con éxito para desarrollar un fármaco llamado ziconotonoide o prialt,

“El veneno de los animales probablemente nos revelará en un futuro próximo muchas sorpresas y descubrimientos de gran interés y potencial médico”

que es un analgésico más potente pero menos adictivo que los opiáceos. También el veneno de los glicéridos contiene algunas toxinas farmacéuticamente interesantes. La mejor conocida es una neurotoxina llamada **glicerotoxina**, que ha demostrado activar específicamente los canales de calcio de la unión neuromuscular, poniendo en contacto a las neuronas y las células musculares. Muchas toxinas actúan específicamente en estas uniones. También se conocen los efectos de toxinas como la latrotoxina que producen arañas como la viuda negra; neurotoxinas de serpiente, o la toxina botulínica (también conocida por sus aplicaciones cosméticas) que producen algunas bacterias.

La glicerotoxina actúa en dosis dependientes y reversibles, es decir, si aumentas la dosis aumenta su efecto y, si se corta el suministro deja de actuar, por lo que su uso potencial como fármaco o herramienta médica en neurociencia es evidente. Por ejemplo, conocemos que ciertas mutaciones en los genes de los canales de calcio en los seres humanos están relacionadas con la migraña. La glicerotoxina podría lograr compensar la pérdida de actividad de estos canales y por lo tanto podría tener una aplicación terapéutica. Además,



Faringe de *Glyceria tridactyla*. Las flechas apuntan a las mandíbulas, que están conectadas a estructuras conocidas como glándulas de veneno (vg). De Richter et al. (2017) *BMC Evolutionary Biology* 17, 64.

a los neurobiólogos que están interesados en la función de estos canales de calcio, la glicerotoxina les daría una herramienta para abordar preguntas muy específicas. Sin embargo, todo el trabajo sobre la función de la glicerotoxina se ha hecho hasta ahora en el nivel de proteína, ya que no se conocía la secuencia de ADN correspondiente, lo que representaba un obstáculo para convertir esta neurotoxina en una droga o herramienta médica.

La secuencia de nucleótidos de la glicerotoxina ha podido finalmente desentrañarse gracias a un proyecto de investigación que involucra a grupos

de Reino Unido, Australia, Noruega y Alemania y que coordino como investigador del MNCN. Utilizando una estrategia de secuenciación de la llamada “**next generation sequencing**” o secuenciación de nueva generación se analizó el transcriptoma de tejido de las glándulas de veneno, y de la faringe circundante. El desarrollo de estas técnicas de secuenciación durante la última década y la gran cantidad de datos que son capaces de producir ha permitido responder a preguntas difíciles o imposibles de resolver hace 15 años. Por ejemplo, pudimos generar decenas de millones de secuencias de los transcriptomas estudia-

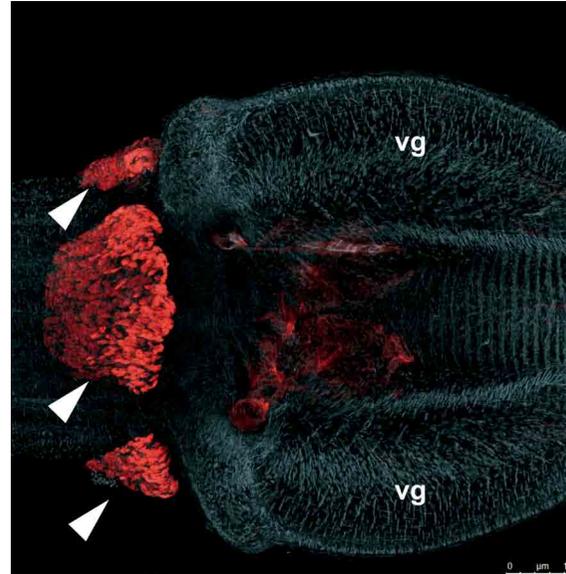




El anélido glicérico *Glycera fallax* puede llegar a medir más de medio metro de longitud.

dos. Con la ayuda de estos datos, se reveló finalmente la secuencia de la glicerotoxina. Con la ayuda de técnicas de **hibridación *in situ***, también fue posible delimitar el lugar exacto de expresión de esta neurotoxina que, curiosamente, no se encontró en las estructuras conocidas como glándulas de veneno, sino en lóbulos estrechamente conectados a ellos. Este es un resultado sorprendente, ya que, hasta ahora, estas estructuras de tipo lóbulo no se consideraban parte del sistema de veneno de estos gusanos. Nuestra hipótesis de trabajo actual es que la estructura de la glándula venenosa es de hecho un reservorio para el veneno, que en realidad es producido por estas estructuras similares a los lóbulos.

Gracias a estos datos, podemos finalmente abordar estudios funcionales para explotar el potencial farmacéutico de la glicerotoxina. Sin embargo, esta toxina no es el único componente del cóctel de veneno de estos gusanos. El análisis de transcriptoma es capaz de revelar los genes que se expresan para secretar el veneno. Para ello hemos trabajado no solo con *Glycera tridactyla*, sino que hemos ampliado el estudio a dos especies de gran tamaño: *Glycera dibrachiata*,



Con la ayuda de hibridación *in situ* la expresión de glicerotoxina se ha localizado en la faringe de *Glycera tridactyla*. Curiosamente, no se expresa en la glándula venenosa (vg), sino en las estructuras parecidas a los lóbulos que se les unen (ver flechas). De Richter et al. (2017) *BMC Evolutionary Biology* 17, 64.

“Glycera tridactyla, la especie con la que hemos trabajado, es frecuente en la costa atlántica española, y se alimenta de otros poliquetos o pequeños crustáceos”



los cebos de pesca antes mencionados, y *Glycera fallax*, una especie grande que se encuentra en la Bretaña (Francia).

Curiosamente, encontramos que la composición del veneno de estos anélidos es muy diversa. Desgraciadamente, todavía no se conoce en profundidad la biología alimentaria de los glicéricos. Para el gigante *Glycera fallax* incluso se especula que esta especie es un detritívoro, que ingiere arena, y no un depredador carnívoro. En este caso, el veneno podría utilizarse únicamente con fines defensivos, por ejemplo, contra otros anélidos o incluso peces depredadores. Si esto fuera así, no sería de extrañar que el veneno difiera fuertemente de una especie carnívora. Sin embargo, estas preguntas que abordan la biología y la composición exacta del veneno de otras especies de glicéricos aún están por resolver. La investigación del veneno de los animales probablemente nos revelará en un futuro próximo muchas sorpresas y descubrimientos de gran interés y potencial médico ■