

Algunas características toxicológicas del veneno de ejemplares atípicos de *Bothrops ammodytoides* (“yarára ñata”).

Informe preliminar

Argnani, Patricia¹; de Roodt, Adolfo R^{1,2}; de Roodt, Carolina I.¹; Desio, Marcela¹; Hermann, Daniel I.¹; Lanari, Laura C.¹; Lértora, Emiliano¹; Schuster, Ignacio¹

¹ Instituto Nacional de Producción de Biológicos, ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”, Ministerio de Salud. Av. Vélez Sarsfield 563, CABA CP 1281, Argentina. ² Primera Cátedra de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2155, CP C1121ABG, CABA, Argentina. aderoodt@anlis.gob.ar

Introducción

En Argentina se describen al menos 10 diferentes especies de *Bothrops*, cuyos venenos bioquímicamente y toxicológicamente son diferentes. La toxicidad de sus venenos así como la capacidad neutralizante de los antivenenos sobre éstos, se mide sobre los venenos de cada especie. Sin embargo, existe la posibilidad de cruzamientos entre especies en la naturaleza, generando híbridos que en ocasiones pueden clasificarse (cuando no se conoce su origen por hibridación) como ejemplares atípicos. En estos casos, además de las características morfológicas, podría esperarse que el veneno de los productos híbridos sea diferente al de los patrones de las especies que los engendraron. En la provincia de Buenos Aires, *Bothrops (B.) alternatus* (“yarára grande”) y *B. ammodytoides* (“yarára ñata”) suelen encontrarse compartiendo biotopos. (Figura 1). Describimos algunas características toxicológicas del veneno de ejemplares atípicos (EA), supuestamente híbridos, nacidos a partir de una *B. ammodytoides*, que presentaron características morfológicas de *B. alternatus* (Figura 2).

Metodología y Resultados

- **Animales y venenos.** Se trabajó con un pool de veneno de 9 EA (características del grupo: $69,4 \pm 3,2$ cm /serpiente y $179,4 \pm 17,9$ g/serpiente). Este se comparó con el veneno de 4 ejemplares de *B. ammodytoides* (Bam) de características similares ($64,9 \pm 1,8$ cm/serpiente; $172,5 \pm 46,2$ g/serpiente), y de 5 *B. alternatus* (BalB) ($105,6 \pm 18,7$ cm/serpiente; 525 ± 31 g/serpiente) provenientes de la misma zona.

- **Dosis letal media** de los EA fue de $91(83-100)$ µg (ratones CF-1, 18-22g de peso, vía i.p., 5 animales/dosis).

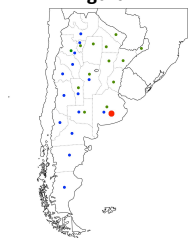
- **Actividad fosfolipásica** (hidrólisis radial). La dosis hidrolítica (dosis que genera un halo de 2 cm) fue de $1,73 \pm 0,21$ µg para EA, $2,33 \pm 0,75$ µg para Bam) y $35,3 \pm 3,01$ µg para BalB (hidrólisis radial en agarosa 1%, yema de huevo 3%, y CaCl₂ 6mM en NaCl 0,15M). (Figura 3).

- La **Actividad proteolítica** (licuefacción de gelatina al 20% en NaCl 0,15 M, pH 7,4) fue de $63,7 \pm 26$, $38,4 \pm 6,9$ y $68,7 \pm 22$ mUA280nm/mg de veneno para los venenos de EA, Bam y BalB respectivamente. (Figura 3).

- **Neutralización por antiveneno INPB-ANLIS.** En el estudio de la neutralización de la actividad fosfolipásica (1 dosis hidrolítica) las DE₅₀s fueron de $1,43$ µl ($1,23-1,67$), $1,28$ µl ($1,09-1,50$) y $1,78$ ($1,23-1,67$) para los venenos de EA, Bam y BalB, respectivamente. (Figura 4). Sin embargo el veneno atípico fue más fácilmente neutralizado, ya que 10µl de antiveneno neutralizó 100% la actividad PLA₂.

Una dosis de 400 ul de antiveneno fue capaz de inhibir la licuefacción provocada por 100 ug de veneno de EA. (Figura 5).

Figura 1



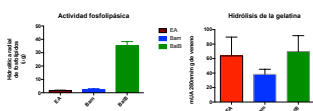
Distribución de *B. alternatus* (verde) y *B. ammodytoides* (azul). EA: Rojo.

Figura 2



Columna a: EA; columna b: Bam; Columna c: BalB.

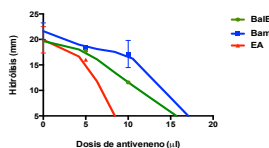
Figura 3



Actividad fosfolipásica radial a la izquierda y proteolítica (hidrólisis de gelatina) a la derecha.

Figura 4

Inhibición de la hidrólisis de fosfolípidos por el antiveneno



Inhibición de la actividad fosfolipásica por antiveneno Bivalente.

Figura 5



Inhibición de la actividad proteolítica por antiveneno Bivalente.

Comentarios

La dosis letal del veneno de EA está dentro de los rangos de potencia esperados para *Bothrops* de esa zona del país así como las actividades fosfolipásica (Figuras 3 y 4) y proteolítica. Este veneno mostró una actividad fosfolipásica menos que la de Bam pero mayor que la de BalB, mientras que la actividad proteolítica fue cercana a la de BalB y menor a la de Bam.

Por otro lado la el antiveneno Bivalente (desarrollado con venenos de *B. alternatus* y *B. dipurus*) neutralizó ambas actividades de este veneno.

El antiveneno Bivalente parece ser efectivo para neutralizar algunas actividades tóxicas del veneno, ya que neutraliza la actividad fosfolipásica y la proteolítica, siendo las PLA₂s y las SVMPS (metaloproteasas de venenos de serpientes) causantes de alteraciones como citotoxicidad, alteraciones plaquetarias y fenómenos hemorrágicos, entre otras actividades tóxicas de los venenos botrópicos. Sin embargo, más estudios son necesarios dada la importancia sanitaria de este género de serpientes. Independientemente del status sistemático de estos ejemplares, el antiveneno a ser utilizado debe proveer una buena neutralización del veneno de las especies que se encuentran normalmente en esa zona, así como del veneno de posibles híbridos o de ejemplares sistemáticamente difíciles de clasificar.