

# Tendències

Es desxifra un enigma de la natura

## Els científics descobreixen la recepta del verí de serp

Obtenir-lo al laboratori obre la via a antídots més eficaços i a nous fàrmacs

JOSEP CORBELLA  
Barcelona

**E**l verí d'una serp, una complexa barreja de desenes de substàncies tòxiques, s'ha creat per primera vegada en un laboratori. S'ha aconseguit gràcies a una innovadora tecnologia que reproduïx proteïnes de la natura que encara no han estat descobertes.

El descobriment obre la via a obtenir antídots per tractar les mossegades de serp, un problema de salut pública no resolt que causa més de 100.000 morts a l'any al món i per al qual falten tractaments assequibles i eficaços.

Així mateix, l'avenç estableix les bases per descobrir nous fàrmacs a partir de les toxines dels verins de serp, moltes de les quals encara no han estat identificades. Com que aquestes toxines afecten principalment el sistema nerviós i el circulatori, els fàrmacs podrien incidir en aquests mateixos sistemes. Podrien incloure -entre d'altres- relaxants musculars, analgèsics, anticoagulants o antihipertensius.

"Tenim previst crear un biobanc amb teixit de cinquanta espècies verinoses per buscar nous fàrmacs", declara en una entrevista telefònica Hans Clevers, el director de la investigació, de la Universitat d'Utrecht (Holanda). "Ens hem associat a l'herpetòleg Freek Vonk [una espècie de Jacques Cousteau holandès especialista en rèptils], que ens facilita les mostres".

La investigació suposa la primera incursió en la biologia dels rèptils per part de Hans Clevers, una figura mundialment reconeguda per haver descobert com s'origina el càncer colorectal i per haver desenvolupat la tecnologia dels organoides. Obtinguts a partir de cèl·lules mare, els organoides creixen al laboratori i reproduïxen les característiques d'òrgans reals a petita escala. Això permet estudiar les bases biològiques de nombroses malalties.

En aquest cas, tres estudiants de doctorat del laboratori de Clevers van decidir crear organoides de les glàndules de verí de les serps. "Van començar sense que jo ho sabés", admet Clevers. "Quan els vaig preguntar què estaven fent, em van dir: 'Fins ara s'han creat organoides

### Anatomia de la cobra reial

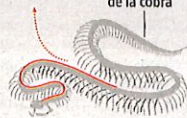
Ulls grans, amb iris daurat i pupil·les rodones



Morro arrodonit



Pell color verd oliva, amb bandes blanques i negres



Esquelet de la cobra

Les cobres tenen la capacitat d'aixecar la part davantera del cos i desplegar una mena de caputxa a la zona del cap per semblar més grans davant un possible depredador...



...aconsegueixen crear aquest efecte estenent les vèrtebres del cap i aplanant aquesta part del cos

### Serps i sargantanes, la seva principal dieta



Cobra índia (serp)



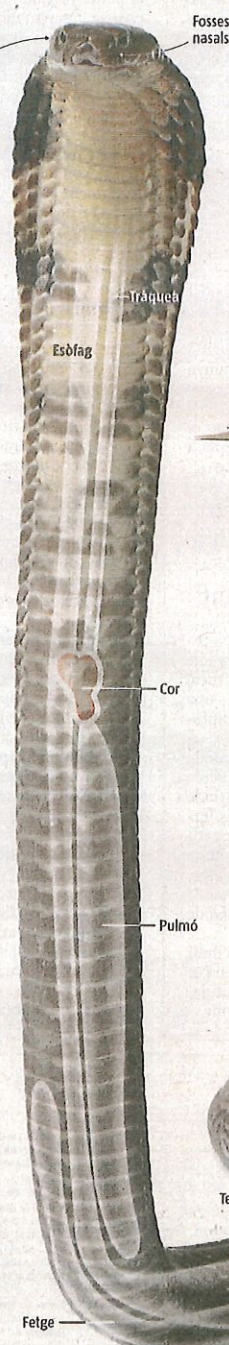
Búngar amb banda (serp)



Sargantanes



Rosegadors i ocells (vertebrats petits)



### 'Ophiophagus hannah', la devoradora de serps



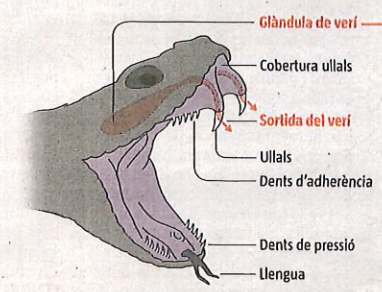
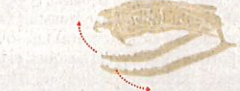
La seva llengua bifida rep informació química (partícules d'olor) i l'envia a un receptor sensorial del paladar (ò. Jacobson)...

...després, treu i mou la llengua per mesurar la distància de la presa

La seva visió li permet veure les preses en moviment a 100 m

A més de la llengua i la vista, utilitza les vibracions de la terra per rastrejar la presa

**MANDÍBULES FLEXIBLES**  
Especialment en el punt d'unió de les dues meitats de la mandíbula inferior, permet empassar-se preses molt més grans que la grossor normal del cap



Glàndula de verí  
Cobertura ullals  
Sortida del verí  
Ullals  
Dents d'adherència  
Dents de pressió  
Llengua

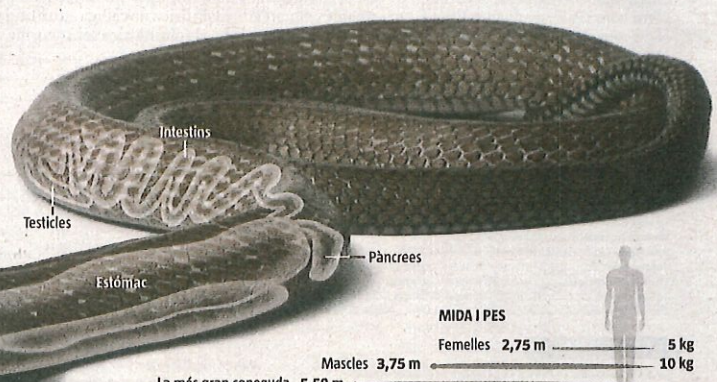
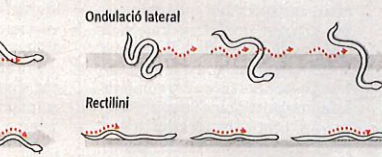
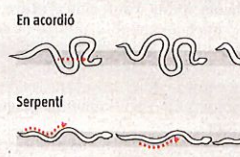
El verí de la cobra reial conté desenes de toxines que afecten principalment el sistema nerviós inhibint la transmissió de senyals als músculs

La víctima pot rebre una gran quantitat de verí amb una dosi de fins a 7 ml

**UN VERÍ MORTAL**  
Si l'enverinament és greu, progressa a col·lapse cardiovascular, la víctima cau en coma i la mort es produeix als 30 minuts de l'enverinament

**L'ANTÍDOT**  
Són necessàries grans quantitats d'antiveri per revertir la progressió dels símptomes

### Els moviments de la cobra



**MIDA I PES**  
Mascles 3,75 m  
Femelles 2,75 m  
5 kg  
10 kg

La més gran coneguda 5,59 m

FONT: Elaboració pròpia i Getty Images

LES DADES ANUALS DE LES MOSSEGADES DE SERPS VERINOSOS AL MÓN

5 milions

Mossegades

400.000

Amputacions

100.000

Morts

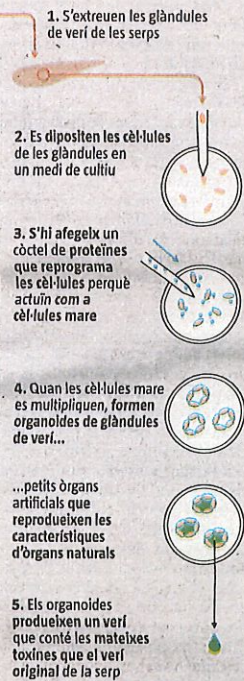
Les zones més afectades

Índia: 50% de morts  
Àfrica: 20% de morts



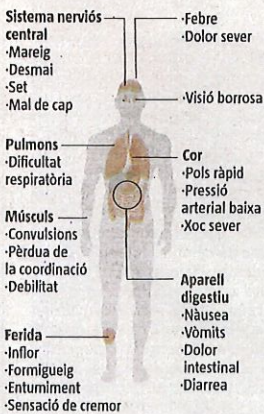
La cobra reial habita a les selves i planes ubicades al nord de l'Índia, al sud de la Xina i a l'oest d'Indonèsia i les Filipines

COM S'HA FABRICAT EL VERÍ DE SERP AL LABORATORI



Aquesta operació s'ha fet amb serps de nou espècies diferents

SÍMPTOMES GENERALS PER MOSSEGADA DE SERP



de mamífers; volem veure si la tecnologia funciona en altres classes de vertebrats; van buscar l'espècie més icònica fora dels mamífers".

Els investigadors van obtenir glàndules de verí de nou espècies de serps -cinc de la família de les cobres, amb un verí que ataca principalment el sistema nerviós, i quatre dels escurçons, que ataquen més proteïnes de la sang-. Van tallar petites làmines del teixit i les van posar en medis de cultiu. No van aïllar cèl·lules mare de les glàndules de verí perquè "ningú no sap com reconèixer-les", explica Clevers. "Van utilitzar els mateixos factors de creixement que per crear organoides humans; no sabiem si funcionaria".

Segons els resultats presentats aquesta setmana a la revista Cell,

TECNOLOGIA AVANÇADA

La investigació s'ha basat a crear glàndules de verí in vitro amb cèl·lules mare

PRÒBLEMA DE SALUT GLOBAL

Les mossegades de rèptil causen més de 100.000 morts a l'any al món

Les cèl·lules de les glàndules de verí aviat es van començar a dividir i van formar estructures tridimensionals. En menys d'una setmana, els organoides havien crescut tant que van poder tallar-los a làmines i utilitzar-los per crear nous cultius in vitro. En menys de dos mesos, tenien centenars d'organoides produint verí.

Aquests organoides contenen els diferents tipus de cèl·lules presents a les glàndules originals

de les serps. Per avaluar la qualitat del verí, els investigadors es van centrar en les mostres de la cobra de corall del Cap -una espècie nocturna endèmica del sud de l'Àfrica que s'alimenta de sargantanes i de petits mamífers als quals ataca mentre dormen-.

Van comparar el verí natural de la serp amb el verí obtingut dels seus organoides. Ho van fer amb la tècnica de cromatografia líquida-espectrometria de masses, que es fa servir per analitzar mostres complexes que contenen múltiples molècules. L'anàlisi mostra que les toxines presents al verí dels organoides coincideixen amb les del verí original -tot i que no demostra que hi hagi exactament les mateixes toxines en les mateixes proporcions-.

Poder fer verí al laboratori estableix les bases per obtenir antivenins també al laboratori, destaca Clevers. Avui dia els antídots s'obtenen extraient verí de serps vives, inoculant-lo en un cavall, aïllant els anticossos que el cavall crea contra el verí i injectant aquests anticossos en la persona que ha patit la mossegada.

La tècnica, introduïda el 1895 i que amb prou feines ha canviat des d'aleshores, és llarga, costosa, imprecisa i té un alt risc de reaccions adverses greus pels anticossos del cavall. Un vial d'antiverí de cobra pot costar més de 1.500 euros i calen diversos vials per tractar cada víctima, que en general no ho pot pagar, ja que la majoria de les 100.000 morts i les 400.000 amputacions anuals per mossegades de serp són en països pobres.

Al laboratori es podria produir antiverí de manera més ràpida, precisa, barata i controlada, afirma Clevers. El problema -adverteix- és trobar algú que estigui disposat a invertir per resoldre un problema que afecta sobretot persones sense recursos.

HANS CLEVERS

Un pioner de les cèl·lules mare

L'holandès Hans Clevers pensava que volia ser pediatre, però, després de dedicar-se un any a la recerca quan va acabar la carrera, va descobrir que això l'entusiasma i va abandonar la idea d'atendre pacients personalment. Les seves investigacions, tot i això, sempre han estat orientades a millorar la comprensió de les malalties i l'atenció a les persones malaltes. Format primer a la Universitat d'Utrecht (Holland) i després com a investigador postdoctoral a la de Harvard (EUA), és un referent en l'estudi de les cèl·lules mare. Va ser ell qui va

identificar que hi ha cèl·lules mare a l'intestí i va descobrir com donen origen al càncer de còlon. També va ser pioner a l'hora d'aplicar les cèl·lules mare a crear organoides, que reprodueixen les característiques d'òrgans reals a petita escala en laboratori, i que ha facilitat l'estudi de nombroses malalties. Entre els científics que s'han format al seu laboratori hi



ha Eduard Batlle, especialista en metastàsi de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona, amb qui continua col·laborant. Actualment Clevers és investigador de la Universitat d'Utrecht.

Seqüencien el genoma d'una de les espècies més verinosos

L'ADN revela els secrets de la cobra



Una cobra índia amb les seves característiques taques al cap

JOSEP CORBELLA Barcelona

La cobra índia (Naja naja) barreja al seu verí més de cent toxines que maten les preses amb rapidesa i que la converteixen en una de les serps més letals per a les persones, segons ha revelat el genoma de l'espècie, que estableix les bases per desenvolupar antídots més efectius que els actuals.

La investigació, presentada el 6 de gener a la revista Nature Genetics, s'ha basat en l'ADN de quatre cobres del Zoo de Rèptils de Kentucky (EUA) i dues més que havien estat atropellades a carreteres de Kerala (Índia).

Els resultats mostren que la cobra índia té aproximadament el mateix nombre de gens que una persona. Dels 23.248 que s'han identificat, una mica més de la meitat (12.346) estan actius a les glàndules que produeixen verí, que han evolucionat a partir de les glàndules salivals. Una gran part d'aquests gens no estan relacionats amb el verí sinó que s'ocupen d'altres funcions vitals com el metabolisme, la divisió cel·lular o la reparació de l'ADN.

Tot i així, a les glàndules hi ha 139 gens actius de 33 famílies de toxines diferents. Els més importants, segons els investigadors, són els 19 que no més estan actius a les glàndules -és a dir, que no s'expressen en cap altre teixit de la cobra- i que formen els ingredients principals del verí.

"Hem començat a produir aquestes 19 proteïnes amb tec-

nologia recombinant [a partir d'ADN en laboratori] amb l'objectiu de produir antiverí sintètic", declara per correu electrònic el director del projecte Somasekar Seshagiri, president de la Fundació de Recerca SciGenom de Bangalore (Índia) i anteriorment director adjunt de la companyia de biotecnologia Genentech a San Francisco (EUA).

Els antiverins actuals, sosté Seshagiri, "són antiquats i no han incorporat els avenços de la genòmica. Ara és possible desenvolupar un antídote efec-

Científics de l'Índia busquen un antiverí que sigui eficaç contra mossegades de múltiples espècies

tiu i segur específic per als components més tòxics del verí".

Segons els seus càlculs, en un termini d'entre dos i tres anys pot tenir a punt un antiverí específic per a la cobra índia, una de les quatre espècies que causen 50.000 morts anuals al seu país. De cara al futur, té previst seqüenciar els genomes de més serps per identificar la composició dels seus verins i veure les similituds i diferències respecte al de la cobra índia. El seu objectiu a més llarg termini és "produir un antiverí universal que sigui eficaç contra mossegades de múltiples espècies".