



Instituto Nacional de
Producción de Biológicos



ANLIS
MALBRÁN

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS
E INSTITUTOS DE SALUD "DR. CARLOS G. MALBRÁN"



Ministerio
de Salud
República Argentina

**Alternativas recombinantes para el complemento o reemplazo
del uso de veneno en la fabricación de antivenenos aracnídicos.**

Río de Janeiro, 13-15 de mayo de 2025, Brasil.

► I+D+i en medicamentos inmunoterapéuticos

Plataforma de producción
de antivenenos

Innovación en Antígenos

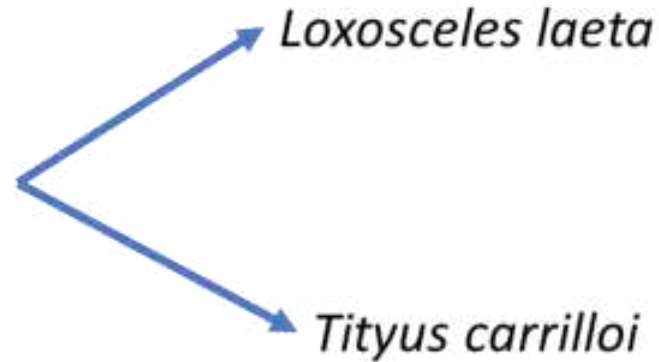
Mejoras en proceso

Nuevos productos



► Innovación en Antígenos

Innovación en
antígenos



Cuello de botella productivo:

- Reproducción en cautiverio
- Captura de ejemplares
- Rendimientos por ordeño
- Riesgos
- Complejidad (inmunodominancia)



► ***Loxosceles laeta*: la araña del rincón**



Electroestimulación:

50 μg de veneno en gotas de 0,15
– 0,45 μl por araña

Composición del veneno:

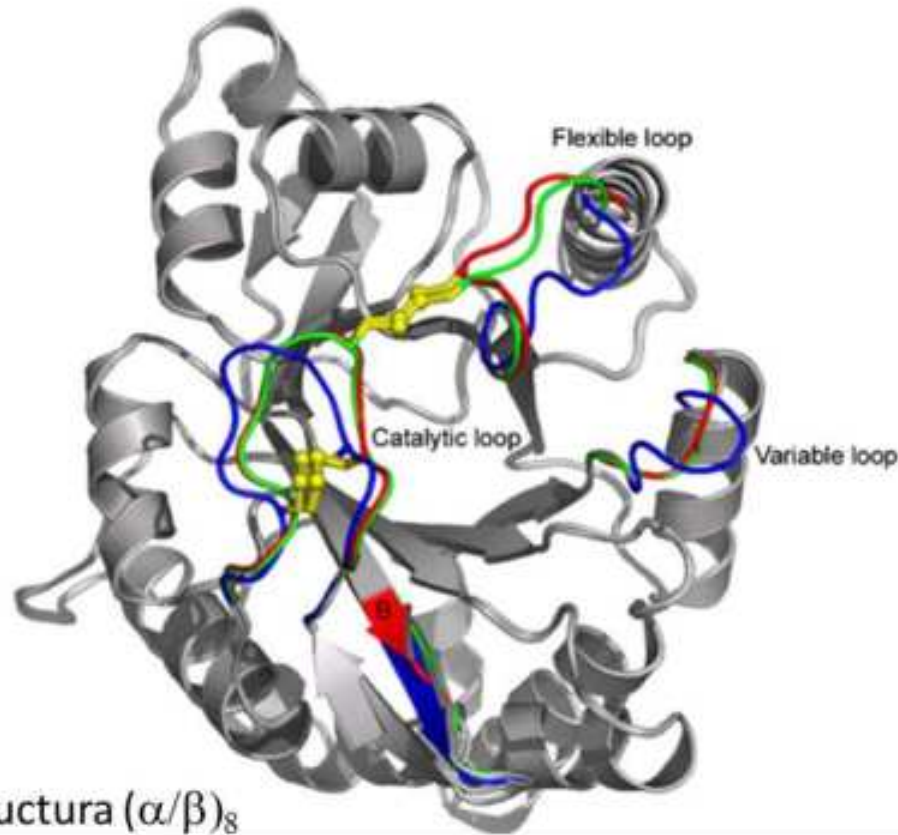
Varios tipos de toxinas:

- Metaloproteasas
- Fosfolipasas
- Hialuronidasas
- Péptidos inhibidores (ICK)
- Serino proteasas, etc



Esfingomielinasa / Fosfolipasa D (SmaseD)

- 20 – 30 % de las proteínas del veneno.
- Principal responsable de cuadros graves.



Estructura $(\alpha/\beta)_8$

Clasificación estructural



► **Propuesta innovadora INPB – NANBIOTEC (FFyB): Producción de**

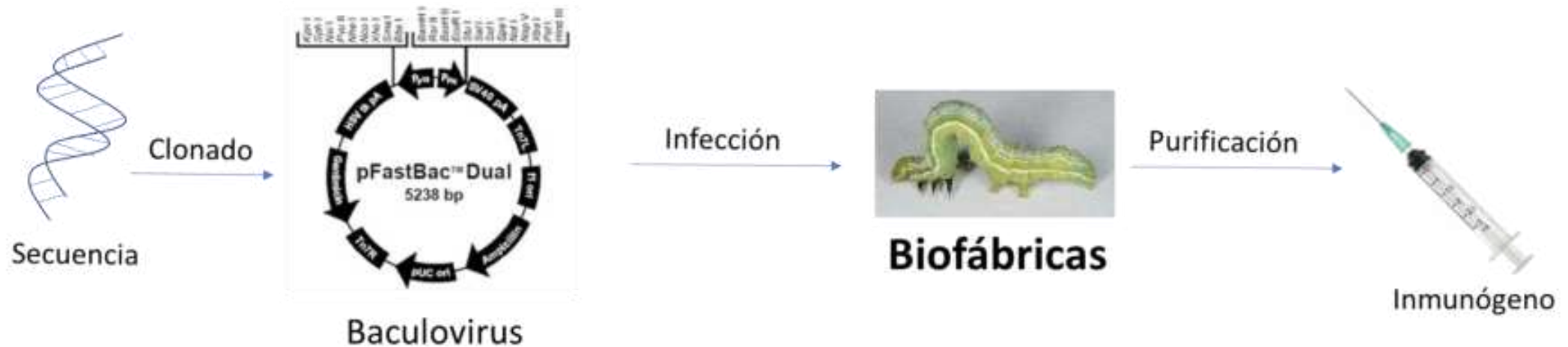
Clase 1:

Solo descritas en *L. laeta*.

Dos grupos

LI1, H17, LPLD1

LI2, H13, LPLD2



► Etapa 2: expresión SmaseD de Clase 1 SIN actividad

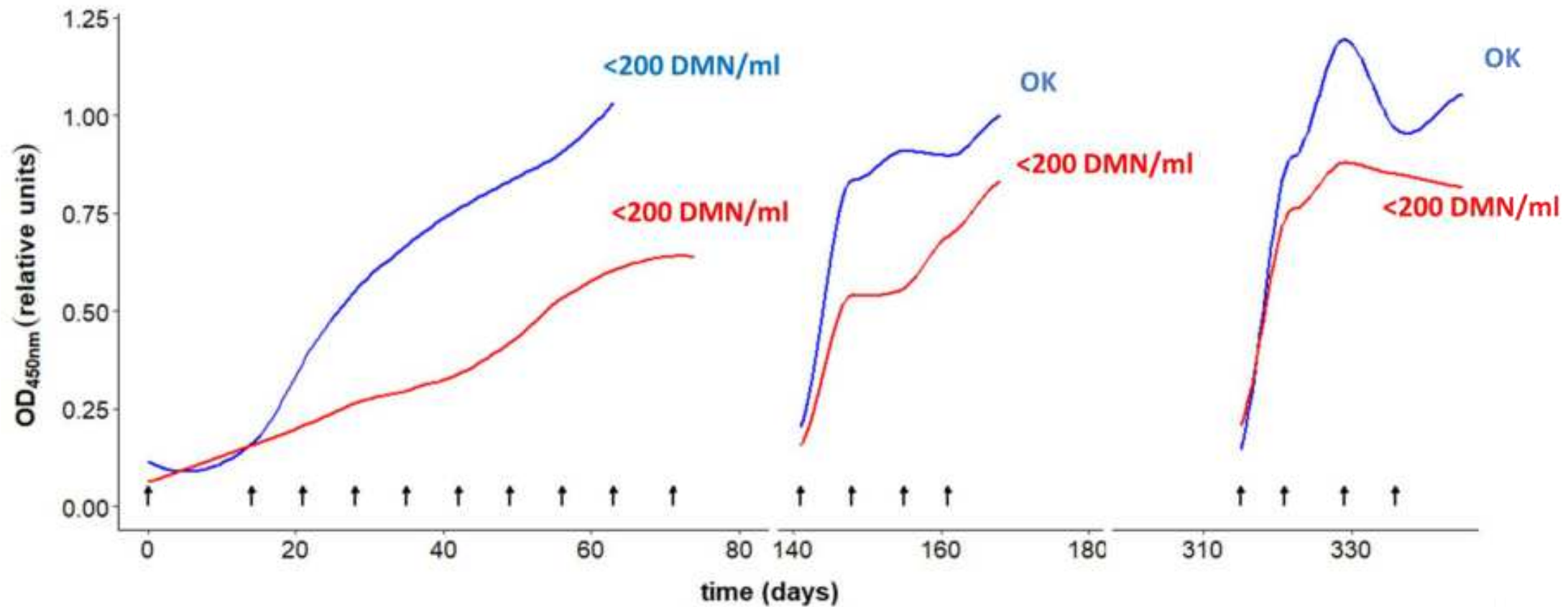


rSmaseD wt

rSmaseD mut



► Etapa 2: Inmunización equina



Neutralización de rSmseD wt por suero de caballos, 3 ciclos de inmunización



► Etapa 2: Producción de lotes piloto de F(ab)'₂

Granel de API desarrollo	Conc. Proteínas	Potencia mínima
Azul 1er ciclo	43 g/100 ml	No cumple
Azul 2do ciclo	64 g/100ml	Cumple
Azul 3er ciclo	42 g/100 ml	Cumple
Rojo 2do ciclo	33 g/100 ml	No cumple
Rojo 3er ciclo	56 g/100 ml	Cumple



► Limitaciones: la neutralización del veneno

Veneno vs anti-SmaseD *mut*



Hemorragia



Dermonecrosis

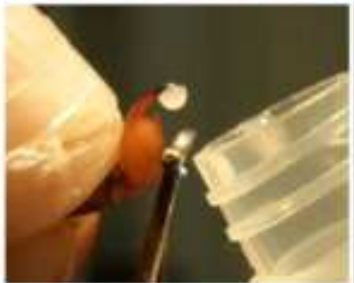
SmaseD wt vs anti-SmaseD *mut*



Etapa 3: Expresión de SmaseD de 2do grupo de Clase I



► Veneno de *Tityus carrilloi*



Veneno con acción neurotóxica

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO

Enzimas

Metaloproteasas
Fosfolipasas
Hyaluronidasas
Serin proteasas

NEUROTOXINAS

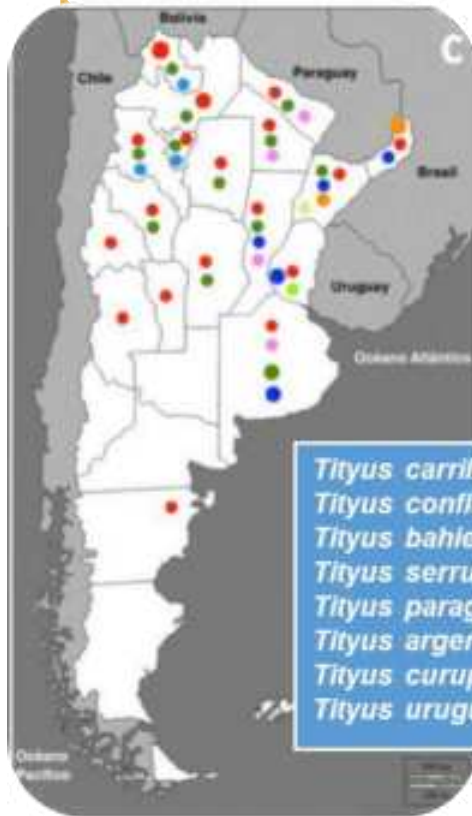
Polipéptidos de 30 a 70 aminoácidos

Tóxicas para:

- Mamíferos
- Insectos
- Mamíferos e insectos



Tityus carrilloi



Veneno poco
estudiado

<i>Tityus carrilloi</i>	(ex. <i>trivittatus</i>)
<i>Tityus confluens</i>	
<i>Tityus bahiensis</i>	
<i>Tityus serrulatus</i>	(Ocasional)
<i>Tityus paraguayensis</i>	
<i>Tityus argentinus</i>	
<i>Tityus curupi</i>	
<i>Tityus uruguayensis</i>	(introducida)

Tityus serrulatus

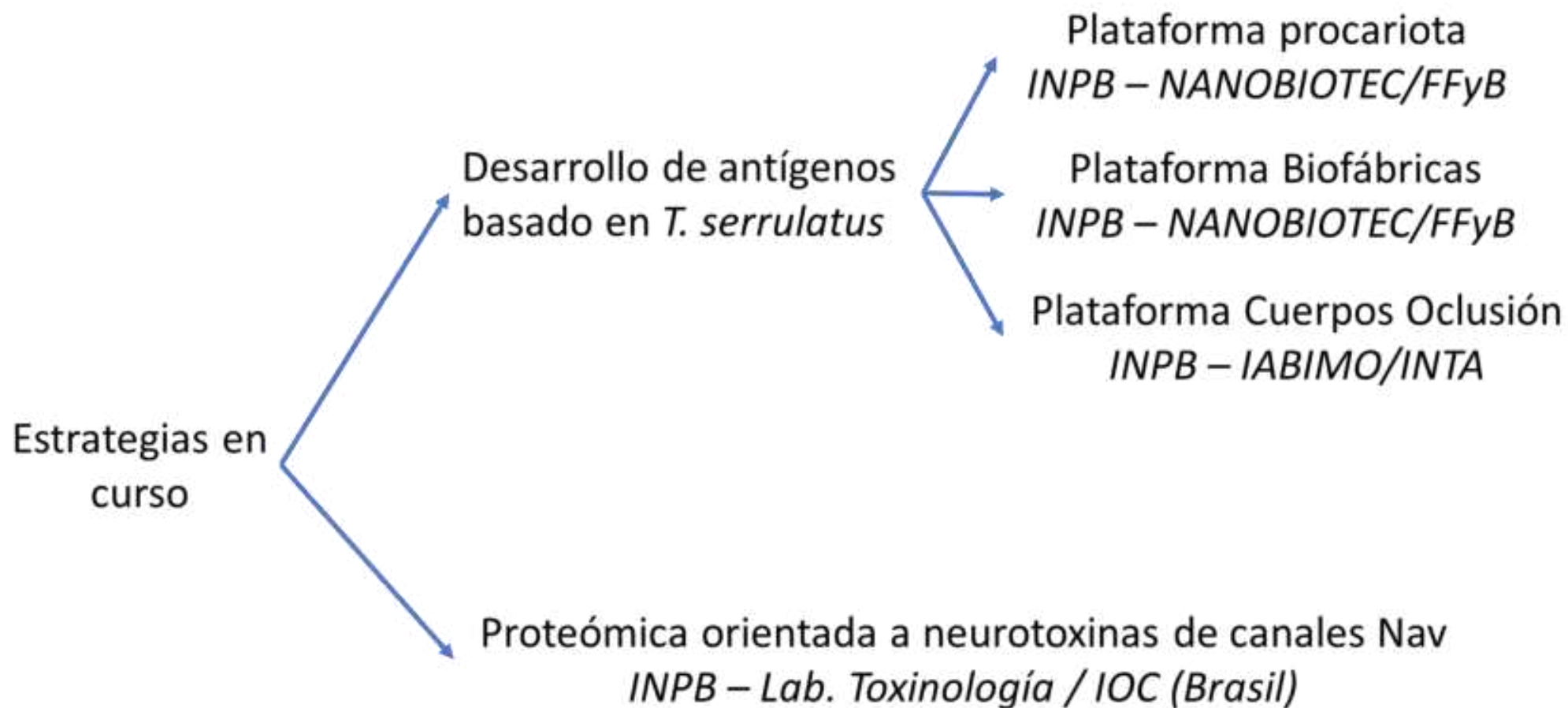


Veneno muy
estudiado

Antes de 1990's Argentina utilizaba **Soro Antiaracnídico** del Instituto Butantán, producido con veneno de *T. serrulatus*.



► Estrategias al presente



► Plataforma procariotas

Neurotoxinas canales Nav en *T. serrulatus*



Toxicidad en mamíferos



No tiene toxicidad en
mamíferos



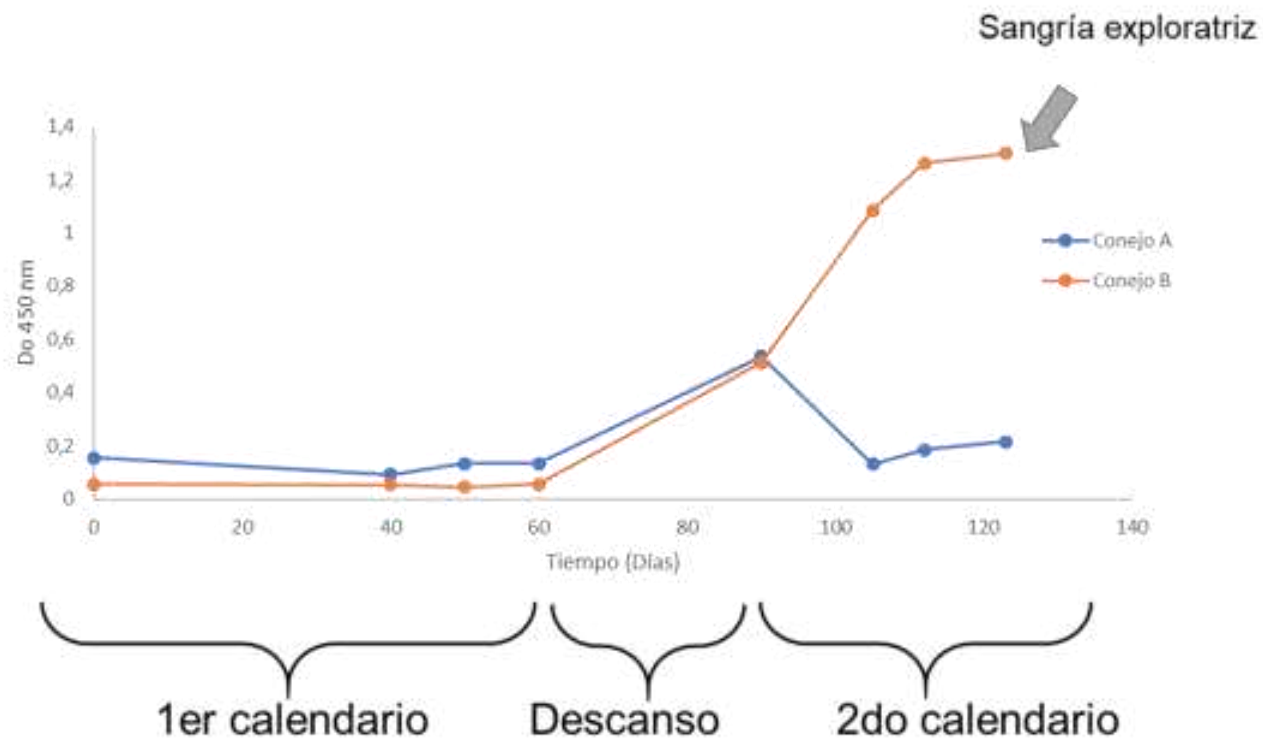
Toxicidad en mamíferos

Suero de animales inmunizados con esta
neutraliza la actividad de las otras dos



► Expresamos TsNTxP

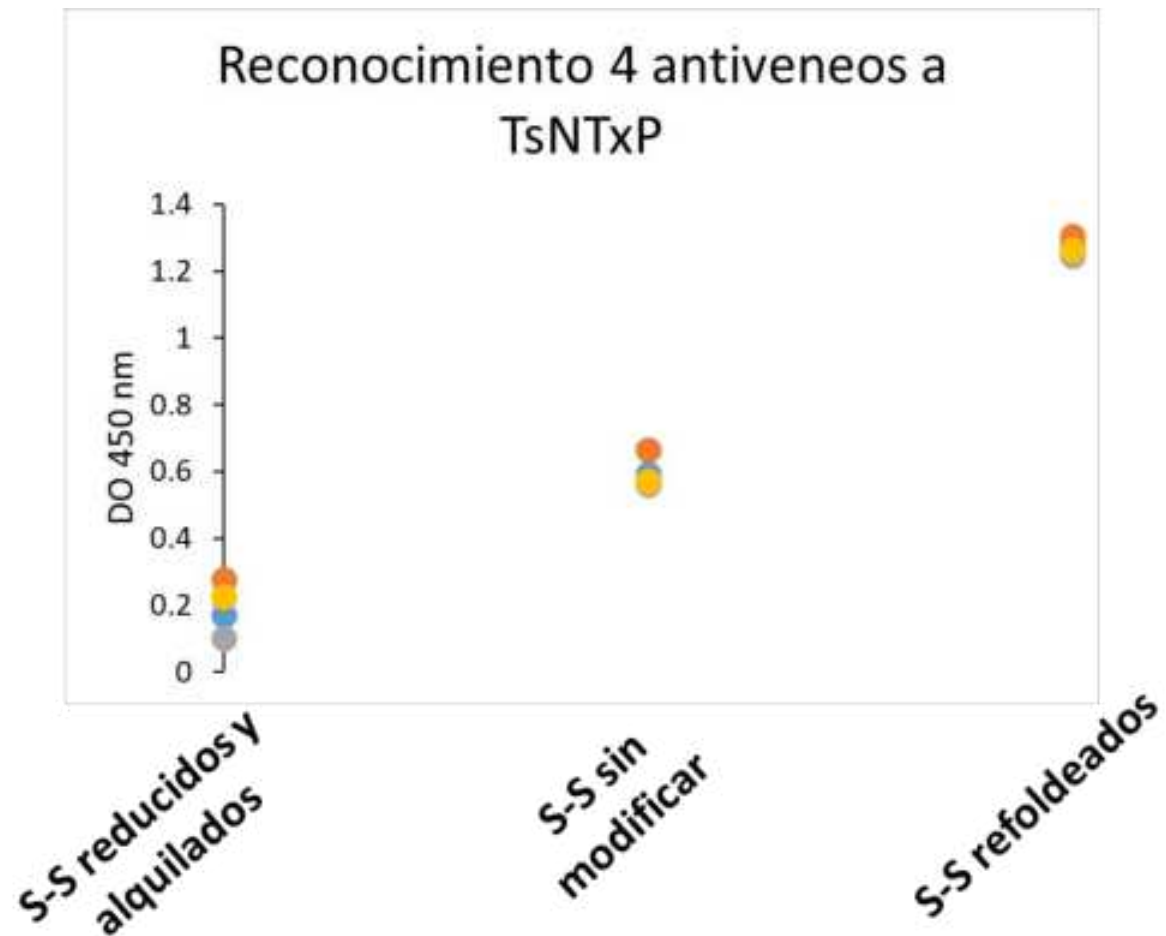
Inmunizamos dos conejos, dos ciclos, uno solo tuvo alta respuesta



Resultado: No hubo protección



► Toxina compleja, 4 puentes disulfuro, difícil conformación para plataforma proteica



En proceso: introducir paso de “refoldeo” durante la producción de antígeno



MUCHAS GRACIAS !!!

Dr. José Christian Dokmetjian – Director INPB

