

Esteban Ortiz-Prado^{1,2}**Carla Molina**²**Darío Ramírez**²**Estefanía Espín**²**David Fierro**²

Perspectivas actuales sobre el uso terapéutico del veneno de serpientes

**OPEN ACCESS**

Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

1 Facultad de Medicina, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador.

2 ENFARMA EP; Gerencia de Investigación y Desarrollo, Quito, Ecuador.

Correspondencia: Dr. Esteban Ortiz-Prado
E-mail: e.ortizprado@gmail.com

Recibido: 30 - Octubre - 2015

Aceptado: 23 - Noviembre - 2015

Palabras clave: Serpiente, Veneno, Enfermedades, Tratamientos, Fármacos, Uso de venenos de serpientes.

Forma de citar este artículo: Ortiz-Prado E, Molina C, Ramírez D, Espín E, Fierro D. Perspectivas actuales sobre el uso terapéutico del veneno de serpientes. Rev Med Vozandes 2015; 26: 47 - 52.

Keywords: Snake, Venom, Diseases, Treatments, Drugs.

Resumen

Durante años los venenos de serpiente han sido empleados con ciertos fines terapéuticos los cuales han sido relativamente poco estudiados. La mayoría de los venenos de serpientes poseen un sin número de moléculas con actividad concreta sobre proteínas y receptores específicos del cuerpo humano. Estas características convierten a los venenos en fuentes de inspiración para diseñar nuevas moléculas con actividad farmacológica, que de cierta forma contribuyen a proponer tratamientos médicos nuevos para el cáncer, la trombosis, la esclerosis múltiple, los trastornos neuromusculares o algunos trastornos cardiovasculares.

En este artículo se revisa las principales proyecciones terapéuticas de los distintos venenos de serpientes que actualmente se están considerando para la industria farmacéutica como herramientas terapéuticas innovadoras para el desarrollo de nuevos fármacos.

Abstract

Current perspectives on the therapeutic use of snake venom

Historically, snake venoms have been used as a therapeutic option to treat several pathologies worldwide. These activities have been studied due to the presence of several proteins and molecules that have important molecular activity with human receptors. These features are currently being considered as one important source of inspiration to design new molecules with pharmacological activity, specially in diseases like cancer, thrombosis, multiple sclerosis, neuromuscular disorders and cardiovascular disorders.

In this article we review the principal therapeutic projections that are currently being considered for the pharmaceutical industry as an innovative and therapeutic tool for the development of new drugs.

Introducción

En la naturaleza existen muchos animales capaces de utilizar armas químicas como métodos de cacería o de defensa^[1]. Entre estos, los más destacados son los arácnidos, los escorpiones, algunos peces y serpientes marinas, las serpientes terrestres, algunas ranas, varios invertebrados marinos y hasta algunos mamíferos^[2,3]. Estas armas químicas usualmente pueden ser caracterizadas como venenos, especialmente cuando provocan algún tipo de alteración local o sistémica en sus víctimas^[4]. En la mayoría de los casos, la finalidad de estas secreciones altamente tóxicas es paralizar o inmovilizar la presa y/o digerirla, con el fin de evitar que la presa pueda infligir alguna lesión al atacante o huya definitivamente^[5]. Entre los principales efectos en las víctimas del veneno tenemos al dolor, la inflamación, infecciones locales, alteraciones hemostáticas y de la cascada de la coagulación, alteraciones cardiovasculares, renales y nerviosas^[6,7].

Apesar de que los accidentes ofídicos y los envenenamientos por animales ponzoñosos son una importante causa de morbimortalidad a nivel mundial^[8], también existen reportes sobre sus posibles beneficios terapéuticos^[9]. En general, los venenos son compuestos principalmente proteico-enzimáticos formados por un sin número de moléculas con actividades agonistas o antagonistas sobre proteínas y receptores específicos; tal especificidad las convierte en el objeto del diseño de nuevas moléculas con actividad farmacológica, además de ser instrumentos que han permitido descifrar detalles moleculares de diversos procesos fisiológicos^[5,9,10].

Historia

Durante miles de años los venenos han sido empleados por diferentes civilizaciones y culturas como armas letales o para tratar diversas enfermedades y males. Desde la Grecia antigua hasta las tribus de indígenas aisladas del Amazonas han usado a los distintos venenos como herramienta de cacería. Por ejemplo, la mitología griega señala que Hércules embebía sus lanzas y flechas con veneno que emanaba de la Hidra de Lerna. En el año 326 A.C. Alejandro el Grande y su ejército fueron reprimidos en la India con flechas envenenadas, posiblemente con veneno de la víbora de Russell^[11,12].

No solo existen reportes de los usos bélicos de los venenos, muchas poblaciones como los chamanes del Agari manejaban serpientes con el fin de ordeñarlas y usar su veneno con fines terapéuticos. El primer reporte del uso medicinal de estas serpientes se remonta al año uno A.C. cuando Mitridates del Reino del Ponto reclutó chamanes de Agari del Mar Negro para que le ayuden a curar sus enfermos^[12]. En el año 67 A.C., Mitridates requirió de los servicios chamánicos de sus curanderos con el fin de parar la hemorragia que había sufrido en el campo de batalla, la misma que fue detenida y corregida luego de que sus alquimistas instilaran pequeñas dosis de veneno de serpiente en la herida provocando un efecto procoagulante de la misma^[12]. En épocas más recientes varias culturas, incluidas las indochinas y las precolombinas de las Américas, se

han caracterizado por usar varios tipos de compuestos con fines terapéuticos, entre los cuales se encuentran algunos tipos de veneno^[13,14].

Este continuo interés ha llevado a que en la actualidad, gracias a los avances tecnológicos y la llegada de la biotecnología, sea posible la extracción, purificación, el estudio y la comercialización de estas biotoxinas con fines terapéuticos^[9,10]. Hoy en día muchas secreciones activas producidas por los animales han sido empleadas en el desarrollo de nuevos fármacos con el fin de tratar enfermedades prioritarias, destacándose entre ellas la hipertensión, el cáncer, problemas de coagulación y algunas infecciones^[9,15-19].

Los venenos de serpiente

Los venenos de serpiente son básicamente saliva modificada que se produce a raíz de la incapacidad de matar o cazar por constricción o usando la fuerza a sus presas, o bien como un mecanismo de defensa^[17]. Esta secreción se sintetiza y almacena en áreas específicas del cuerpo de la serpiente, estructuras conocidas como glándulas de veneno^[20]. Estas sustancias son usualmente líquidos claros de color ópalo y viscosos, que al secarse forman cristales debido a su estructura molecular^[20]. Su composición es muy variada, difiere de región a región, entre especies, entre género y grupo etario^[15,19,20]. Su estructura molecular es una mezcla compleja de enzimas, péptidos, carbohidratos, minerales y proteínas^[21]. Los diferentes venenos de serpiente contienen cationes inorgánicos tales como sodio, calcio, potasio, magnesio y pequeñas cantidades de zinc, níquel, cobalto, hierro, manganeso^[22]. Estos componentes farmacológicamente activos pueden dividirse en las siguientes categorías^[23]: enzimas, toxinas polipeptídicas, glicoproteínas y compuestos de bajo peso molecular.

En términos generales, las distintas porciones de venenos y sus fracciones tienen distintos efectos sobre los tejidos. Este daño está relacionado con el tipo de veneno, la potencia del mismo, la cantidad inoculada y la susceptibilidad de las víctimas^[24]. Muchos de los venenos de serpientes tienen como mecanismo de acción dañar el tejido epitelial vascular, con afectación directa o indirecta de las células sanguíneas, alterando de esta forma la cascada de la coagulación, la filtración vascular y por ende el gasto cardíaco^[17]. Otra forma importante de daño tisular es la afectación del tejido nervioso central o periférico, ocasionado por venenos neurotóxicos, altamente letales^[18]. Sobre estos mecanismos de destrucción tisular y daño nervioso, se conoce mucho; sin embargo, estudiar los usos y beneficios del veneno en dosis tolerables no tóxicas ha sido más complejo.

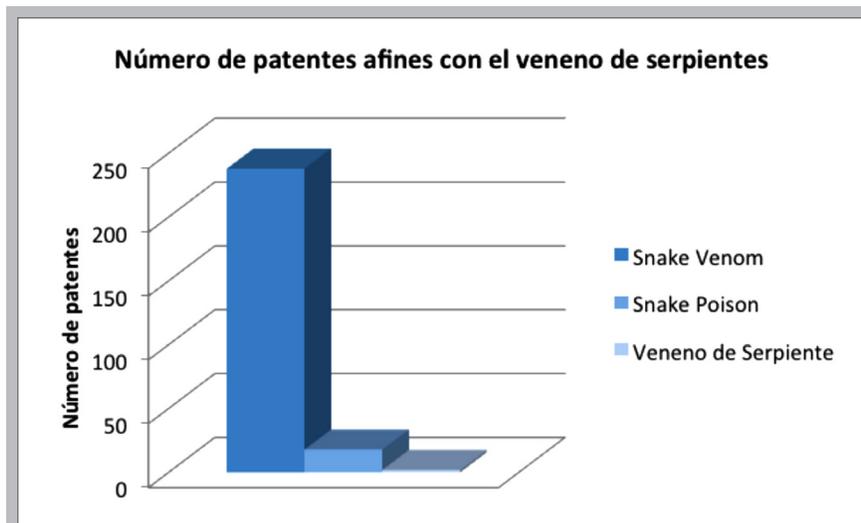


Figura 1. Número de patentes afines con el veneno de serpientes.
Fuente. WIPO, 2015.



Figura 2. Tendencia mundial en investigación del veneno de serpientes y sus posibles usos
Fuente. Scopus.

Usos médicos de los venenos de serpientes

En lo referente a los posibles usos médicos de los distintos derivados del veneno de serpientes se puede asegurar que todos se encuentran en etapas de investigación y ninguno cuenta directamente con soporte bibliográfico suficiente que recomiende su uso con cierto nivel de confianza.

En un barrido de las principales publicaciones científicas realizadas en este campo, se puede evidenciar que al menos 130000 manuscritos publicados en distintas bases de datos científicas contienen las palabras claves “veneno de serpiente” y “usos de venenos de serpientes”, esto en inglés o en español; **figura 1**. Entre los campos más investigados y el posible beneficio del veneno sobre distintas patologías o enfermedades, aquellas relacionadas con la oncología y los efectos del veneno de serpientes sobre células

cancerígenas o sus potenciales anticoagulantes, son los temas que más producción científica arrojan; **figura 2**. Desde otro punto de vista, las áreas de investigación que contienen más accesos en las distintas bases de datos y fuentes científicas son las que probablemente han tenido mejores resultados en investigación preclínica o clínica.

Cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades que representan millones de dólares en fármacos a nivel mundial, tanto en tratamientos como en investigación; sin embargo, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En la actualidad el cáncer se ha convertido en un desafío para los investigadores

médicos, no solo por la dificultad en su tratamiento sino por los efectos secundarios de los mismos ^[25-27].

El cáncer se desarrolla en la medida que las células tumorales proliferan e invaden otros tejidos del cuerpo y depende de la participación de varias moléculas de señalización celular como los factores de crecimiento ^[5]. Se caracteriza por la división incontrolada de células, transformación de células, evasión de la apoptosis, invasión aledaña, angiogénesis y finamente metástasis. Los componentes aislados de venenos de serpiente muestran prometedoras aplicaciones para el tratamiento de diversos cánceres humanos ^[27, 28]. Varias investigaciones se han realizado sobre el efecto de los venenos de serpiente en cultivos de células tumorales y algunos de ellos ya se encuentran en evaluación a través de ensayos clínicos de fase I y II de investigación farmacéutica ^[23, 27, 28].

Algunos de los mecanismos de acción de los venenos sobre las células tumorales incluyen el aumento a la afluencia de iones de calcio, inducción de la liberación de citocromo C, aumento o disminución en la expresión de las proteínas que controlan el ciclo celular, daño de la membrana celular, impedimento en la formación de fibrina, inducción de la apoptosis y control del tamaño del tumor, inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos para impedir la proliferación celular, disminución de la expresión y actividad de las metaloproteinasas de la matriz extracelular y bloqueo de las integrinas evitando así la migración, invasión y el potencial angiogénico ^[27, 28].

La citotoxicidad de los venenos de serpiente se relaciona con alteraciones en el metabolismo celular con un efecto importante sobre las células tumorales en comparación con las células normales ^[23]. Las desintegrinas son moléculas de bajo peso molecular con diferente estructura, potencia y especificidad. Inicialmente estas fueron aisladas a partir de venenos de serpientes de la familia viperidae ^[28]. Las desintegrinas se encuentran como tales o formando dominios en las metaloproteinasas de la clase P-III, en todos los venenos de serpientes estudiados hasta la fecha (familias *Atractaspididae*, *Elapidae*, *Viperidae* y *Colubridae*) ^[8]; son productos naturales cuya característica principal es la habilidad para interactuar y alterar la actividad de las integrinas ^[5, 10, 15]. Algunas desintegrinas como la contortostatina aislada del veneno de *Agkistrodon contortrix* evitan la adhesión celular e inhiben su interacción con el tejido circundante, lo que resulta en la disminución de la motilidad e invasividad celular ^[23]. Es conocido que los tumores logran adquirir resistencia a ciertos tratamientos cuando las drogas son dirigidas hacia una sola diana molecular. Las desintegrinas mimetizan el ligando natural de las integrinas por lo que el desarrollo de resistencia es poco probable ^[29].

Coagulación

Los venenos afectan también a las plaquetas mediante inhibición de la agregación plaquetaria y la inducción de activadores fibrinolíticos (alfa-fibrinogenasas) para generar hemorragia. Las proteínas del veneno afectan a la cascada de coagulación de la sangre y para cada factor de coagulación existen compuestos del veneno de la serpiente capaces de activar o inactivar los mismos ^[5].

El accidente cerebro-vascular es una enfermedad grave cuyos tratamientos son muy limitados. Ciertos derivados del veneno de serpiente tienen un efecto antagónico sobre la glicoproteína Gplb, de unión al factor de von Willebrand. La inhibición de esta proteína evita la adhesión plaquetaria a la pared del vaso dañado evitando el accidente cerebro-vascular. En consecuencia, este tipo de derivados del veneno de serpiente constituyen candidatos para desarrollar un fármaco eficaz para la prevención o el tratamiento de enfermedades trombóticas ^[5, 15]. Un ejemplo es el Ancrod aislado de *Callosellasma rhodostoma* para el tratamiento de accidentes cerebro-vasculares isquémicos. Resultados de investigaciones iniciales han demostrado que al exponer a esta sustancia a ratones de laboratorio, disminuyó considerablemente el déficit neurológico. El tratamiento con Ancrod antes de la formación del trombo inducido experimentalmente, impidió la trombosis y aseguró la permeabilidad del vaso ^[15]. No obstante, Ancrod no tiene ningún efecto trombolítico posterior. Otro agente con potencial efecto trombolítico es la fibrolasa aislada de *Agkistrodon contortrix* ^[9, 30-32].

Enfermedades Neurodegenerativas

Toxinas aisladas de la mamba verde (*Dendroaspis angusticeps*) pueden ser útiles en la investigación y determinación de los diferentes roles fisiológicos de los subtipos de receptores muscarínicos que son de gran importancia en enfermedades neurodegenerativas, tales como el Alzheimer y el Parkinson. Se espera que el bloqueo selectivo de estos receptores sea de gran ayuda para restablecer los movimientos normales en las personas que sufren por causa de estas enfermedades ^[5, 18].

Actividad analgésica

Algunos venenos en dosis muy pequeñas tienen una potente actividad analgésica similar a la morfina y pueden reducir el dolor intratable asociado con el cáncer ^[23], en este grupo se encuentra la "hannalgesina" que es aislada de la cobra real (*Ophiophagus hannah*). Esta toxina se une a los receptores de opioides causando una analgesia 2700 veces más fuerte que la morfina. Este efecto se le atribuye a sus componentes peptídicos ^[33]. Otra proteína neurotóxica fue aislada del veneno de *Naja atra* conocida como Cobrotoxin; esta toxina produce efectos analgésicos fuertes a través de un mecanismo de opiáceos independiente, puede sustituir al uso de la morfina y suprimir los efectos de abstinencia y dependencia que desencadenan las drogas opiáceas ^[33, 34].

En la carrera del descubrimiento de compuestos con actividad analgésica, se identificaron algunos muy específicos como las conatocinas, las mismas que tienen dianas moleculares muy bien identificadas y han sido estudiados como potentes analgésicos en modelos animales de dolor para Alzheimer, Parkinson o depresión [34].

Hipertensión arterial

En el caso específico de la presión arterial, la mordedura de serpiente venenosa ocasiona bloqueo neuromuscular, estimulación colinérgica y filtración vascular, causando hipotensión, baja perfusión, shock y muerte [32, 35, 36]. Estos hallazgos clínicos son los responsables de que un grupo de investigadores lograran estudiar dichos venenos con el fin de buscar la causa molecular de hipotensión causada por venenos de serpientes, específicamente en Brasil [32]. Esta investigación llevó a varios grupos de investigadores a sintetizar las moléculas encontradas en el veneno de la *Bothrops jararaca* que contenía un bloqueador de la enzima convertidora de angiotensina, más conocido como captopril [32].

Otros usos potenciales

En la actualidad el veneno de serpiente es empleado en la producción de una amplia gama de cremas y productos cosméticos a los que se les han atribuido efectos rejuvenecedores, antidepresivos, anti-cicatrizantes, entre otros [37]. Un ejemplo es la utilización de veneno con fines cosméticos, de serpientes que provienen de todos los bosques del mundo [37]. En algunos reportes y debido a la afinidad que tienen algunas de las proteínas de los venenos de serpientes con los receptores colinérgicos, se ha hipotetizado que estos productos y sus derivados pueden tener un efecto parecido al atribuido a la toxina botulínica. No obstante no existen estudios científicos que avalen el resultado y la eficacia de ninguno de estos productos [38, 39].

Conclusiones

De la literatura científica disponible es posible conocer que el veneno de serpiente tiene un potencial terapéutico muy importante para la generación de nuevas moléculas enfocadas hacia los principales blancos de aplicabilidad clínica. En Ecuador hay una gran biodiversidad, pero el desarrollo científico técnico en este campo es aún incipiente y no existen reportes sobre el desarrollo de nuevas moléculas a raíz de los venenos encontrados en las principales especies de serpientes. Sin embargo, esta situación brinda la oportunidad de que la industria farmacéutica local pueda generar proyectos de investigación enfocados en descubrir los potenciales que puedan tener las distintas proteínas en los venenos de nuestras serpientes.

Conflictos de interés

Los autores trabajan en ENFARMA – Empresa Pública de Fármacos – del Ecuador.

Financiamiento

Trabajo financiado con fondos propios de los autores.

Contribuciones de los autores

Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la revisión y redacción del manuscrito.

Referencias

- Kotpal R. Modern Text Book of Zoology: Invertebrates. India: Rastogi Publications; 2012. 883 p.
- Whittington C, Belov K. Platypus Venom: a Review. Aust Mammal 2007; 29 (1): 57-62.
- Campbell JA, Lamar WW, Brodie E. Venomous Reptiles of the Western Hemisphere. Ithaca: Cornell University Press; 2004.
- Denson KW. Coagulant and anticoagulant action of snake venoms. Toxicon 1969; 7 (1): 5-11.
- Pereáñez JA, Vargas LJ. Toxinas de serpientes con alto potencial terapéutico y su uso en la biomedicina. Iatreia. 2009; 22 (4): 382-88.
- Otero R, Osorio RG, Valderrama R, Giraldo CA. Efectos farmacológicos y enzimáticos de los venenos de serpientes de Antioquia y Choco (Colombia). Toxicon 1992; 30 (5-6): 611-20.
- Chinnasamy R, Subramanian S, Thirumalaikoluandusubramanian P. Snakebites in Tamil Nadu, India. Clinical Toxinology 2014; pp: 1-23. DOI: 10.1007/978-94-007-6386-9_15
- Chippaux JP. Snake-bites: appraisal of the global situation. Bull World Health Organ 1998; 76 (5): 515-24.
- Koh C, Kini R. From snake venom toxins to therapeutics – Cardiovascular examples. Toxicon 2012; 59 (4): 497-506.
- Calvete J, Juárez P, Sanz L. Snake venomics. Strategy and applications. J Mass Spectrom 2007; 42 (11): 1405-14.
- Mayor A. The uses of snake venom in antiquity [Internet]. [cited 2015 May 18]. Available from: <http://www.wondersandmarvels.com/2011/11/the-uses-of-snake-venom-in-antiquity.html>

12. Russell FE. Snake venom immunology: historical and practical considerations. *Toxin Reviews* 1988; 7 (1): 1–82.
13. Davis EW, Yost JA. The ethnomedicine of the waorani of Amazonian Ecuador. *J Ethnopharmacol* 1983; 9 (2-3): 273–97.
14. Bennett BC, Prance GT. Introduced plants in the indigenous Pharmacopoeia of Northern South America. *Econ Bot* 2000; 54 (1): 90–102.
15. Li TT, Fan ML, Hou SX, Li XY, Barry DM, Jin H, et al. A novel snake-venom derived GPIIb antagonist, anfibatide, protects mice from acute experimental ischemic stroke and reperfusion injury. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 3904–16.
16. Fry BG, Winkel KD, Wickramaratna JC, Hodgson WC, Wüster W. Effectiveness of snake antivenom: species and regional venom variation and its clinical impact. *Toxin Rev* 2003; 22 (1): 23–34.
17. Johnston M, Fatovich D, Haig A, Daly F. Successful resuscitation after cardiac arrest following massive brown snake envenomation. *Med J Aust* 2002; 177 (11/12): 646–48.
18. Waqar M, Batool S. In silico analysis of binding of neurotoxic venom ligands with acetylcholinesterase for therapeutic use in treatment of Alzheimer's disease. *J Theor Biol* 2015; 372: 107–17.
19. Koh DC, Armugam A, Jeyaseelan K. Snake venom components and their applications in biomedicine. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63 (24): 3030–41.
20. Reed R. Interspecific patterns of species richness, geographic range size, and body size among New World venomous snakes. *Ecography* 2003; 26 (1): 107–17.
21. Vagish K, Shanbhag L. Applications of snake venoms in treatment of cancer. *Asian Pac J Trop Biomed* 2015; 5 (4): 275–76.
22. Ahmed M, Latif N, Khan RA, Ahmad A, Rocha JBT, Mazzanti CM, et al. Enzymatic and biochemical characterization of Bungarus sindanus snake venom acetylcholinesterase. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis* 2012; 18 (2): 236–43.
23. Carlos A, Javier Z., Villeda R. Mordeduras de serpiente - toxicidad y estudios de laboratorio. *Rev Medica Honduras* 1980; 48: 39–41.
24. Condrea E, Mammon Z, Aloof S, de Vries A. Susceptibility of erythrocytes of various animal species to the hemolytic and phospholipid splitting action of snake venom. *Biochim Biophys Acta* 1964; 84: 365–75.
25. WHO. World Health Report 2013: Research for universal health coverage [Internet]. [cited 2015 May 18]. Available from: <http://www.who.int/whr/en/>
26. Ortiz-Prado E, Galarza C, Cornejo León F, Ponce J. Acceso a medicamentos y situación del mercado farmacéutico en Ecuador. *Rev Panam Salud Publica* 2014; 36: 57–62.
27. Gomes A, Bhattacharjee P, Mishra R, Biswas AK, Dasgupta SC, Giri B. Anticancer potential of animal venoms and toxins. *Indian J Exp Biol* 2010; 48 (2): 93–103.
28. Vivek K, Brahmabhatt K, Bhatt H, Parmar U. Therapeutic potential of snake venom in cancer therapy: current perspectives. *Asian Pac J Trop Biomed* 2013; 3 (2): 156–62.
29. Vivas D, Inga R, Yarlequé A. Uso potencial de componentes del veneno de serpiente en el tratamiento del cáncer. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2012; 29 (3): 396–401.
30. Stocker K, Fischera H, Meier J, Brogli M, Svendsen L. Characterization of the protein C activator protac® from the venom of the southern copperhead (*Agkistrodon contortrix*) snake. *Toxicon* 1987; 25 (3): 239–52.
31. Ferreira A, Menaldo D, Bernardes C, Sampaio S. Thrombolytic activity of a metalloprotease from *Bothrops atrox* snake venom. *Toxicol Lett* 2014; 229: S66–7.
32. Koh CY, Kini RM. From snake venom toxins to therapeutics—cardiovascular examples. *Toxicon* 2012; 59 (4): 497–506.
33. Mancin AC, Soares AM, Andrião-Escarso SH, Faça VM, Greene LJ, Zuccolotto S, et al. The analgesic activity of crotamine, a neurotoxin from *Crotalus durissus terrificus* (South American rattlesnake) venom: A biochemical and pharmacological study. *Toxicon* 1998; 36 (12): 1927–37.
34. Katshu MZ, Dubey I, Khes CR, Sarkhel S. Snake bite as a novel form of substance abuse: personality profiles and cultural perspectives. *Subst Abus* 2011; 32 (1): 43–46.
35. Tibballs J, Sutherland S. The efficacy of antivenom in prevention of cardiovascular depression and coagulopathy induced by brown snake (*Pseudonaja*) species venom. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19 (4): 530–34.
36. Wallberg Z, Shabo-Shina R, Intrator N, Bdoiah A, Kochva E, Shavit G, et al. A novel cardiotoxic polypeptide from the venom of *Atractaspis engaddensis* (burrowing asp): cardiac effects in mice and isolated rat and human heart preparations. *Toxicon* 1988; 26 (6): 525–34.
37. Marcinkiewicz C. Functional characteristic of snake venom disintegrins: potential therapeutic implication. *Curr Pharm Des* 2005; 11 (7): 815–27.
38. PerumalSamy R, Manikandan J, Sethi G, L. Franco O, Okonkwo JC, Stiles BG, et al. Snake venom proteins: development into antimicrobial and wound healing agents. *Mini-Rev Org Chem* 2014; 11 (1): 4–14.
39. Wolpert HD. Snake oil and venoms for medical research. *Proc. SPIE* 7975, Bioinspiration, Biomimetics, and Bioreplication, 79750W (March 23, 2011); doi:10.1117/12.871107.