

## Corpo Editorial

- Denise V. Tambourgi
- Yara Cury
- Ana M. Chudzinski-Tavassi
- Luis R. C. Gonçalves
- Solange M. T. Serrano

*Está é a 14ª Edição do Boletim Eletrônico da SBTx.*

*Estamos de volta com notícias, artigos e informações sobre Toxinologia.*

*Contribuições e sugestões ao boletim serão sempre bem-vindas!*

*Abraços,*

*Denise, Yara, Ana Marisa, Luis e Solange*

## NESTE VOLUME

- EDITORIAL
- COMENTÁRIO SOBRE TRABALHO DE IMPACTO EM TOXINOLOGIA
- APRESENTAÇÃO DE GRUPOS DE PESQUISA EM TOXINOLOGIA
- SBTx JOVEM
- COMO CONTRIBUIR PARA O TOXINSIGHTS
- XIII CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TOXINOLOGIA
- AGENDA DE EVENTOS

## EDITORIAL

---

Prezados Colegas

Nesta nova edição do nosso boletim, temos boas notícias para compartilhar. A SBT<sup>x</sup> participou com sucesso da XXX Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE), que aconteceu em São Paulo, de 9 a 12 de setembro. No evento, membros da SBT<sup>x</sup> e SBT<sup>x</sup> Jovem ministraram os cursos “Toxinologia *in vitro*: Recentes abordagens sobre a caracterização de venenos e produção de antivenenos” e “Toxinologia celular e molecular”. A participação no evento da FESBE foi mais uma ação da SBT<sup>x</sup> no sentido de ampliar a popularização da área e atrair novos interessados.



Além disso, o boletim traz o comentário sobre artigo de impacto na área de Toxinologia, por André Zelanis, do Laboratório de Proteômica Funcional do Instituto de Ciência e Tecnologia da Universidade Federal de São Paulo. Apresenta o grupo de pesquisa da colega Maria Elena de Lima, da Universidade Federal de Minas Gerais, e inclui também notícias da SBT<sup>x</sup> Jovem e agenda de eventos.

Boa leitura!

Abraços,  
Denise, Yara, Ana, Luís e Solange

## NOTAS DE IMPACTO

---

Comentário sobre o artigo feito pelo Prof. Dr. André Zelanis, do Laboratório de Proteômica Funcional do Instituto de Ciência e Tecnologia da Universidade Federal de São Paulo (ICT-UNIFESP), São José dos Campos-SP.

### **Optimized deep-targeted proteotranscriptomic profiling reveals unexplored *Conus* toxin diversity and novel cysteine frameworks.**

Lavergne V, Harliwong I, Jones A, Miller D, Taft RJ, Alewood PF.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112(29): E3782-91

O trabalho desenvolvido por Vincent Lavergne e colaboradores versa sobre a diversidade de toxinas produzidas pelo molusco marinho australiano *Conus episcopatus*. Apesar do grande volume de publicações sobre este tema (diversidade/modo de ação de toxinas de *Conus* sp.), a análise multi-dimensional (transcriptômica/proteômica) realizada pelos autores revelou-se uma robusta plataforma de bioprospecção, com possíveis desdobramentos tanto na pesquisa básica como para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

Os mecanismos celulares de síntese de toxinas, bem como o processamento e secreção destas moléculas é ainda pouco estudado, uma característica compartilhada também com outras áreas da toxinologia como no estudo do veneno de serpentes e de artrópodes, por exemplo. Desta forma, os autores objetivaram investigar o aparato produtor de toxina na sua forma 'mais completa' (*i.e.*, ducto de veneno, saco radular e glândula salivar), por meio da extração de RNA mensageiro destes tecidos e subsequente análise (transcriptômica) das bibliotecas de cDNA derivadas. De forma complementar, a análise proteômica foi também realizada com proteínas extraídas das mesmas porções de tecido. Neste caso, os autores utilizaram o catálogo de transcritos identificados como banco de dados para interrogar dados obtidos com espectrometria de massas.

Uma característica marcante associada às toxinas derivadas de moluscos do gênero *Conus* (conotoxinas) é a expressiva diversidade estrutural, tanto no que diz respeito à estrutura primária quanto na disposição de resíduos de cistina e suas pontes dissulfeto. Assim, não é incomum verificar baixa sobreposição (em termos de estrutura primária) entre as conotoxinas – esta característica, associada à diversidade de modificações pós-traducionais já relatadas nas toxinas de *Conus*, confere aos moluscos deste gênero uma ampla diversidade estrutural, com importantes reflexos funcionais. Neste contexto, a disposição dos resíduos de cisteína tem importância também na classificação de superfamílias de genes de conotoxinas (embora, neste caso, mais empírica que necessariamente evolutiva).

A abordagem transcriptômica utilizando a plataforma Illumina permitiu aos pesquisadores identificar mais de 3.000 novos precursores completos de conotoxinas e muitos deles acabaram por se tornar protótipos de novas super-famílias gênicas. Além da descoberta de 208 novas conotoxinas, os autores reportaram a identificação de 212 conotoxinas em cujos motivos farmacologicamente ativos I-C-K (Isoleucina-Cisteína-Lisina) e CC-C-C (um arranjo característico de cisteínas) encontraram-se presentes. Da mesma forma, segundo os autores, foi também possível descrever 6 novas estruturas de cisteína, que provavelmente devem apresentar importância farmacológica. Estes achados expandem consideravelmente o repertório conhecido de precursores de conotoxinas, bem como de seus arranjos típicos de resíduos de cisteína (*cysteine framework*). O enfoque proteômico do trabalho foi amplamente beneficiado tanto pela extração de proteínas de porções distintas do aparato venenífero quanto pela utilização de técnicas ortogonais de descomplexação das amostras. Segundo os autores, foi possível identificar precursores de conotoxinas (por meio da identificação de peptídeos provenientes da região do peptídeo-sinal) no saco radular e glândula salivar, além, naturalmente, do ducto de veneno.

Do ponto de vista evolutivo, uma das descobertas mais expressivas reportadas neste trabalho é a observação derivada da análise das sequências nucleotídicas presentes nos precursores das conotoxinas. A região madura das conotoxinas é sabidamente caracterizada por apresentar uma grande diversidade molecular (em termos de estrutura primária), contudo, a análise das sequências nucleotídicas presentes nos precursores de conotoxinas revelou não apenas uma conservação nos códons de cisteína, mas também uma especificidade na utilização de cada um dos dois códons específicos para este aminoácido. Conforme os autores, esta especificidade corresponde aos tipos de arranjos típicos destes aminoácidos na estrutura primária das proteínas (alguns deles reportados pela primeira vez neste trabalho). Por outro lado, a observação de que a região madura das conotoxinas apresenta uma frequência expressiva de inserções e deleções nucleotídicas, sugeriu a atuação de processos edição de RNA. Estes resultados corroboram as evidências estruturais atuais e propõem uma explicação para a vasta diversidade molecular verificada nas conotoxinas.

De forma geral, os autores reportaram a utilização massiva de abordagens ‘ômicas’ para apresentar, basicamente, uma dissecação do repertório de toxinas da espécie *Conus episcopatus*. Além de naturalmente deixar um legado a ser explorado - sobretudo do ponto de vista de bioprospecção - este artigo evidencia claramente a importância de se explorar (à exaustão) os dados obtidos por meio de análises moleculares em larga escala (*high throughput*). O processo de mineração de dados (*data mining*) é tão (ou mais) importante que a forma de aquisição destes. É a etapa em que o significado biológico se associa ao objeto de estudo, por meio de características evidentes apenas na junção das partes.

## TIMES EM DESTAQUE

---

### LABORATÓRIO DE VENENOS E TOXINAS ANIMAIS

Departamento de Bioquímica e Imunologia – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

O grupo denominado “Laboratório de Venenos e Toxinas Animais” nasceu sob a coordenação do saudoso Prof. Carlos Ribeiro Diniz, que foi um ícone da Toxinologia no Brasil e tornou-se conhecido internacionalmente na área. Ele foi discípulo do Prof. José Baeta Vianna, cientista de grande visão, catedrático de Química Biológica da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais, hoje UFMG. O Prof. Baeta Vianna formou um grupo de bioquímicos de renome que, de certa forma, se tornaram o cerne de vários Laboratórios de pesquisa no Brasil, principalmente na região sudeste. O grupo incluía os Profs. Carlos Ribeiro Diniz, Wilson Teixeira Beraldo, José de Moura Gonçalves, Enio Cardillo Vieira, Giovanni Gazzinelli, Marcos Luiz dos Mares Guia, José Leal Prado de Carvalho, dentre outros.

Em 1964, o Professor Carlos Ribeiro Diniz assumiu a liderança da Bioquímica. Ele era docente de Bioquímica na Faculdade de Medicina da USP, em Ribeirão Preto, e livre-docente de Química Biológica na Faculdade de Medicina da UFMG.

Em 1979, após um período na USP-RP, o Prof. Diniz voltou para a UFMG, onde incentivou a área de pesquisa em Toxinologia. Nesse período tive a oportunidade de fazer o mestrado, orientada por ele, quando trabalhamos com as peçonhas do escorpião amarelo *Tityus serrulatus* e com a crotoxina, principal toxina da peçonha da cascavel sul americana, *Crotalus durissus terrificus*.

Com sua aposentadoria compulsória, na década de 90, o Prof. Diniz montou um grupo de Pesquisa na Fundação Ezequiel Dias (FUNED) que até hoje tem frutífera colaboração com nosso grupo na UFMG. Incentivada pelo Prof. Diniz, ao voltar de meu doutoramento na Aix Marseille Université (Marseille, França) fiz concurso público, e fui aprovada, assumindo seu Laboratório, então já denominado “Laboratório de Venenos e Toxinas Animais” no Departamento de Bioquímica e Imunologia da UFMG, em 1989.

Em 2004 o Prof. Adriano Pimenta, que fizera IC, doutorado e parte de seu Pós-doutorado em nosso Laboratório, foi aprovado em concurso público também pelo Departamento de Bioquímica e Imunologia/UFMG, passando a integrar agora como docente e pesquisador, nosso grupo de pesquisa, o que foi de grande importância, sobretudo para a introdução dos estudos de Proteômica e de química de peptídeos no Departamento. A formação em proteômica, ele adquiriu em seu pós-doutoramento na França.

Nossa linha de pesquisa, inicialmente envolveu neurotoxinas de peçonhas de artrópodes principalmente da aranha armadeira, “*Phoneutria nigriventer*” e algumas de escorpião (i.e. *Tityus*), ativas em mamífero e/ou insetos, cujos alvos são em geral canais iônicos.

Os objetivos gerais de nossos estudos com venenos são:

- ✓ O isolamento e a caracterização dos componentes (toxinas ou moléculas não tóxicas) - envolvendo análise proteômica.
- ✓ O estudo das ações farmacológicas das toxinas e peptídeos não tóxicos.
- ✓ O uso de toxinas/peptídeos (naturais e sintéticos) como ferramentas de investigação de funções biológicas e de seus alvos (i.e receptores, canais iônicos, etc).
- ✓ A Identificação e o estudo do modo de ação de moléculas como potenciais modelos de drogas, com aplicações em saúde e em biotecnologia.

Colaboramos há mais de 20 anos, com o grupo de pesquisa da FUNED, implantado na época pelo Prof. Diniz, onde grande parte das toxinas por nós estudadas, são purificadas e caracterizadas.

De acordo com os objetivos acima e a partir dos dados gerados por estudos de proteômica de venenos, progressivamente evoluímos para estudar outras classes de toxinas, além das neurotoxinas, buscando-se explorar o grande potencial das peçonhas animais. As moléculas em estudo incluem: i) as antimicrobianas – obtidas principalmente, a partir das peçonhas da aranha *Lycosa erythrognatha* e do escorpião peruano *Hadruroides lunatus*, bem como os seus derivados sintéticos; ii) uma toxina da *Phoneutria* que potencia a ereção, bem como seu derivado sintético, iii) peptídeos denominados hipotensinas e seus derivados minimizados, com ação anti-hipertensiva e agonistas de receptores B2, e, mais recentemente, iv) toxinas com ação antinociceptiva (analgésica).

Temos estudado também, outras peçonhas como as de serpentes, i.e. *Micrurus spp* que incluem principalmente, toxinas três dígitos e PLA2, a crotoxina de *Crotalus d. terrificus*, peçonhas de algumas anêmonas de mar, etc. Com a dificuldade de obtenção das peçonhas e com o baixo rendimento das toxinas, temos sintetizado quimicamente vários peptídeos, visando-se modificá-los e/ou minimizá-los. Portanto, temos trabalhado com peptídeos sintéticos, que usualmente são desenhados a partir de estudos de bioinformática, tendo como base a estrutura das toxinas. Só para ilustrar, um destes peptídeos sintéticos, chamado PnPP-19 (*Phoneutria nigriventer* potentiator peptide, com 19 resíduos de aminoácidos) está sendo cogitado para uso no tratamento da disfunção erétil e, o setor de patentes da Universidade (CTIT) discute no presente, com indústrias farmacêuticas interessadas, uma possível transferência de tecnologias. Depositamos várias patentes envolvendo os estudos acima citados.

É fundamental que, para desenvolver a ampla gama dos temas acima citados, o grupo colabore ativamente com outras equipes de pesquisa, que envolvem vários grupos da UFMG, além de outras Instituições nacionais e internacionais (sobretudo Laboratórios na França, Canadá, Inglaterra, Bélgica e Estados Unidos). Participamos do INCTTOX – Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Toxinas, que tem sido coordenado com grande sensibilidade e competência pelo Dr. Osvaldo Augusto de Sant’Anna.

O núcleo constituído após a aposentadoria do Prof. Diniz, já formou mais de 60 mestres e doutores, orientou cerca de 70 ICs e supervisionou mais de uma dezena de Pós doutorandos. Vários destes ex-alunos já atuam como profissionais em diversas Instituições públicas e privadas de ensino superior, além de Fundações de Pesquisa.

O grupo atual, mostrado na foto abaixo, conta com 11 doutorandos, 01 mestrando e 6 estudantes de iniciação científica.

Pretendemos continuar na busca da excelência, desvendando os “mistérios” das peçonhas para que nosso trabalho, somado aos dos colegas toxinologistas, possa contribuir para o aumento do conhecimento na área e, por que não, para gerar algum produto terapêutico diferenciado, que consista num bem para as pessoas e em conquista para o país.

Maria Elena de Lima



1. Carolina Nunes Silva (D), 2. Rosângela da Silva Lomeo (PD), 3. Amanda A.F.Carvalho (IC), 4. Flávia De Marco Almeida (D), 5. Bruna Luiza Emerich (D), 6. Clarice Pereira (IC), 7. Pablo Victor M.Reis (D), 8. Kamila de Sousa Gomes (D), 9. Ana Cristina N.Freitas (D), 10. Joaquim T.Avelar (D), 11. Daniel Moreira dos Santos (PD), 12. Maria Elena de Lima (Profa.), 13. Mostafa A. Latif Abdel Salam (D), 14. Marcela Cristine Silva (D), 15. Leonardo Lima Fuscaldi (D), 16. Natália C.Santos Costa (D), 17. Micheline Freire Donato (PD), 18. Thiago Geraldo Soares (M), 19. Fernanda Silva Torres (PD), 20. Adriano M. Pimenta (Prof.), 21. Ana Luíza B.Paiva (D), 22. Júlio César dos Reis (técnico), 23. João Pedro Rios (IC), 24. Francisco L.Batista Filho (IC), 25. Hortência Franco Rodrigues (IC), 26. Açucena Barroso de Souza (IC), 27. Fábio Lucas Silva (PD), 28. Mateus Pinto Ribeiro (IC) . No alto, à esquerda, foto do Prof. Carlos Ribeiro Diniz, o fundador do grupo “Venenos e Toxinas Animais”. PD = Pós-doutorando(a), D= doutorando(a), M= mestrando, IC = Iniciação científica.



## Toxinologia em Foco: Ciguatoxinas

A ciguatera é a intoxicação alimentar causada por peixes ou frutos do mar, caracteriza-se por sintomas gastrointestinais (vômitos, diarreia), neurológicos (dores musculares) e cardíacos (hipotensão), que se iniciam em média 30 minutos após a ingestão, além disso, a percepção da temperatura nas extremidades do corpo pode ser alterada. Alguns pacientes desenvolvem sintomas crônicos, como fadiga, deficiência cognitiva e neurológica e hipersensibilidade à luz. Causadas por ciguatoxinas que são neurotoxinas lipossolúveis produzidas por algas marinhas planctônicas microscópicas, os dinoflagelados do gênero *Gambierdiscus*, e estas toxinas se acumulam quando subimos na cadeia alimentar. A incidência da ciguatera está em constante aumento devido a expansão geográfica desses dinoflagelados, causada pelo aquecimento global. Não é possível identificar os peixes contaminados, e nenhum processamento elimina a atividade das toxinas.

Uma pesquisa recente mostrou, por técnicas de transcriptômica e proteômica, que estas toxinas podem causar alterações da imunidade adaptativa e inata que se assemelham à doenças autoimunes. Não existe tratamento específico e a alta toxicidade, escassez de material para estudo, complexidade química das ciguatoxinas e sua reatividade cruzada com outras toxinas dificultam o desenvolvimento de técnicas de detecção adequadas para prevenir as intoxicações. Outro estudo desenvolveu a partir de haptenos sintéticos, anticorpos monoclonais com alto grau de especificidade, em busca de uma melhora na detecção destas toxinas.

Para saber mais:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19782098>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830148>

## Destaques históricos da



### Albert Calmette e Vital Brazil: Produção de soros antiofídicos específicos (1887-1898)

Entre 1887 e 1898, vários pesquisadores participaram desta inovação que revolucionou o tratamento dos acidentes por serpentes, mas somente os trabalhos do *Calmette* e *Vital Brazil* foram reconhecidos. No Instituto Pasteur (Paris), Dr. Calmette comprovou que o soro de animais imunizados com várias doses de veneno inibia a atividade letal deste. Ele produziu um soro anti-*Naja*, convencido de que o soro era universal. Alguns anos depois, no Instituto Bacteriológico (São Paulo), Dr. Vital Brazil produziu um soro antiofídico contra os venenos de serpentes brasileiras, e comprovou a especificidade de ação do soro apenas contra o veneno usado na imunização dos animais.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10400286>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2509956/pdf/brmedj08808-0031.pdf>

Acompanhe a linha do tempo nos próximos boletins.

## Fique ligado !!!

- ✓ IX Congresso Brasileiro de Biossegurança  
29/09-01/10/15 – Porto Alegre - RS  
[www.anbio.org.br](http://www.anbio.org.br)
- ✓ 8º Congresso da Sociedade Latino-Americana de Biologia do Desenvolvimento – 20-23/10/15  
<http://lasdb2015.com>
- ✓ XII Congresso de Ecologia do Brasil  
20-24/10/15 – São Lourenço –MG  
<http://www.seb-ecologia.org.br/xiiceb/>

Participe do próximo boletim: sugestão de temas.



[sbtxjovem@butantan.gov.br](mailto:sbtxjovem@butantan.gov.br)

[sbtx.org.br](http://sbtx.org.br) / (11) 2627-9427

[www.facebook.com/pages/SBTx](https://www.facebook.com/pages/SBTx)

**Inovação e Toxinologia no Brasil**  
Venha Participar com a SBTx Jovem  
Congresso SBTx - 10/11/2015 às  
14:00 hrs  
Campos do Jordão - SP

## BOLETIM ELETRÔNICO

---

### *Conteúdo e como contribuir com material para divulgação*

Com o objetivo de criar um veículo de comunicação rápida e objetiva com seus sócios, a SBTx passou a publicar um boletim informativo que está sendo enviado a cada sócio por email com frequência trimestral. O nosso Boletim gostaria de contar com ampla contribuição dos sócios da SBTx para compor os seguintes conteúdos:

- **Times em Destaque:** Apresentação de grupos de pesquisa em Toxinologia. Deverá conter a descrição do grupo, linhas de pesquisa e principais contribuições (máximo de 300 palavras; nomes dos componentes do grupo; foto do grupo; informações para contato). Solicitamos que os grupos enviem informações para [sbtx@butantan.gov.br](mailto:sbtx@butantan.gov.br);

- **Notas de Impacto:** Comentário por um especialista sobre um ou dois trabalhos recentes publicados em Toxinologia (máximo de 500 palavras para cada trabalho). Solicitamos que os interessados em redigir comentários sobre publicações recentes e relevantes na área, que foram publicadas por outros pesquisadores, enviem suas propostas para [sbtx@butantan.gov.br](mailto:sbtx@butantan.gov.br);

- Anúncios de eventos;

- Anúncios de patrocinadores.

**8 A 11 DE NOVEMBRO DE 2015**



É com imenso prazer que convidamos a todos os Toxinologistas Brasileiros a participarem do XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Toxinologia, que tem como título “Toxinas à luz das tecnologias moleculares: conhecimento e inovação”. O congresso será realizado de 08 a 11 novembro de 2015, em Campos de Jordão, São Paulo, Brasil.

O evento tem como objetivo aprofundar a compreensão dos aspectos estruturais, moleculares e clínicos associados com venenos animais e toxinas. Os resultados serão apresentados na forma de sessões plenárias e pôsteres. O evento será em português, mas pôsteres e apresentações de *power point* deverão estar em inglês.

Além de nomes importantes da Toxinologia Brasileira, contaremos com conferências de renomados pesquisadores internacionais.

Também aproveitaremos a oportunidade para celebrar o aniversário de 150 anos de Vital Brazil, o pai da Toxinologia Brasileira.

Uma conferência sobre o papel das sociedades científicas está programada para nortear a nossa discussão sobre o desempenho da SBTx durante a Assembleia Geral.

Cabe lembrar que definiremos durante o evento uma nova direção para a SBTx. É, portanto, essencial a participação de todos os sócios para o fortalecimento da nossa sociedade.

Um espaço para a reunião do INCTTOx estará disponível. Trata-se de uma ótima oportunidade para celebrarmos o sucesso já alcançado durante os cinco anos de existência deste INCT e, quem sabe, comemorarmos a instalação de um novo INCTTOX, caso o CNPq aprove a proposta encaminhada pelo Dr. Osvaldo Sant'Anna.

Teremos ainda duas sessões de pôsteres e uma mesa redonda organizada pela SBTx Jovem, que contará com pesquisadores experientes na área de *“Innovation and Toxinology in Brazil: methodologies and challenges”*.

Além do coquetel, de deliciosos *coffee breaks* e de uma festa, teremos ao final do congresso a premiação dos melhores trabalhos apresentados por nossos estudantes.

Esperamos poder contar com a participação de todos!

Comissão Organizadora

## AGENDA DE EVENTOS

---

### CONGRESSOS E CURSOS INTERNACIONAIS

**IST 2015 Oxford**

Setembro 25-30, 2015

Oxford, Reino Unido

<http://lpmhealthcare.com/ist2015/>

**3rd Antibody & Protein Therapeutics**

Outubro 22-23, 2015

Boston, MA, USA

<https://www.gtcbio.com/conferences/antibody-protein-therapeutics-overview>

**XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Toxinologia**

Novembro 8-11, 2015

Campos de Jordão, SP, Brasil

<http://toxinologia2015.com.br/>

**International Conference on Thrombosis, Bleeding Disorders & Hemostasis**

Novembro 02-04, 2015

Beijing, China

<http://thrombosis-hemostasis.conferenceseries.com/>

**Venom Week V (VWV)**

Março 9-12, 2016

Greenville, NC, EUA

<http://www.nastox.org/venom-week-v.html>

**Gordon Research Conference - Microbial Toxins & Pathogenicity**

Julho 10-15, 2016

Waterville Valley, NH, USA

<https://www.grc.org/programs.aspx?id=11641>