

Potencial terapéutico de péptidos derivados del veneno de escorpión en cáncer: evidencia experimental y clínica

Melissa Nicole Barcia Chele^{1*}; Marcela Madeline Gálvez Peralta²;
María Luisa Paz Loaiza³; Julio César Iglesias Lóor⁴;
Milena Nikol Zambrano Cedeño⁵

Resumen

Los péptidos derivados del veneno de escorpión han despertado interés en la investigación oncológica debido a su capacidad para interactuar con blancos moleculares implicados en la progresión tumoral. Estas moléculas bioactivas representan una posible fuente de agentes terapéuticos innovadores en un contexto donde la selectividad y la eficacia continúan siendo desafíos centrales. El objetivo de esta revisión fue analizar críticamente la evidencia experimental y clínica disponible sobre el potencial terapéutico de estos péptidos en cáncer. Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos biomédicas internacionales, seleccionando estudios preclínicos y clínicos publicados en los últimos años, con criterios de inclusión definidos y análisis temático de resultados. La evidencia experimental muestra efectos antiproliferativos, proapoptóticos y de direccionamiento tumoral, destacando la clorotoxina en gliomas. No obstante, la evidencia clínica es limitada y aún exploratoria. Se concluye que, aunque estos péptidos son prometedores, requieren mayor validación clínica para consolidarse como opciones terapéuticas viables.

Palabras clave: cáncer; clorotoxina; péptidos bioactivos; terapia dirigida; veneno de escorpión.

Therapeutic Potential of Peptides Derived from Scorpion Venom in Cancer: Experimental and Clinical Evidence

Abstract

Peptides derived from scorpion venom have aroused interest in cancer research due to their ability to interact with molecular targets involved in tumour progression. These bioactive molecules represent a potential source of innovative therapeutic agents in a context where selectivity and efficacy remain central challenges. The aim of this review was to critically analyze the available experimental and clinical evidence on the therapeutic potential of these peptides in cancer. A bibliographic review was carried out in international biomedical databases, selecting preclinical and clinical studies published in recent years, with defined inclusion criteria and thematic analysis of results. Experimental evidence shows antiproliferative, proapoptotic and tumor-targeting effects, highlighting chlorotoxin in gliomas. However, clinical evidence is limited and still exploratory. It is concluded that, although these peptides are promising, they require further clinical validation to consolidate themselves as viable therapeutic options.

Keywords: cancer; chlorotoxin; bioactive peptides; targeted therapy; scorpion venom.

Recibido: 04 de mayo de 2026
Aceptado: 26 de agosto de 2026

¹ Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud; nicole.barcia@uleam.edu.ec; <https://orcid.org/0009-0007-8551-1158>

² Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud; marcela.galvez@uleam.edu.ec; <https://orcid.org/0009-0007-5906-9669>

³ Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Departamento de Admisión y Nivelación; maria.paz@uleam.edu.ec; <https://orcid.org/0009-0004-3991-5539>

⁴ Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Departamento de Admisión y Nivelación; julio.iglesias@uleam.edu.ec; <https://orcid.org/0009-0004-8591-8888>

⁵ Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Departamento de Admisión y Nivelación; p1313602391@dn.uleam.edu.ec; <https://orcid.org/0009-0007-5069-2227>

* Autor de correspondencia

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con millones de nuevos casos diagnosticados anualmente y una elevada carga socioeconómica asociada. A pesar de los avances en terapias dirigidas, inmunoterapia y medicina personalizada, persisten limitaciones relacionadas con resistencia tumoral, toxicidad sistémica y baja selectividad terapéutica (Zhang & Chen, 2018; Gupta & Shukla 2022; Alfonso et al., 2025). En este contexto, la búsqueda de nuevas moléculas con mayor especificidad biológica ha impulsado el interés en compuestos de origen natural, particularmente aquellos derivados de venenos animales.

Los venenos constituyen bibliotecas naturales de péptidos bioactivos altamente selectivos, optimizados evolutivamente para interactuar con canales iónicos, receptores y enzimas (Utertre & Lewis, 2010; Yip et al., 2021). En los últimos años, diversos estudios han explorado el potencial anticancerígeno de péptidos derivados del veneno de escorpión, reportando efectos antiproliferativos, proapoptóticos y antiinvasivos en modelos experimentales (Zargan et al., 2011a; Guo et al., 2013; Satitmanwiwat et al., 2016; Al-Asmari et al., 2016). Entre estas moléculas, la clorotoxina aislada de *Leiurus quinquestriatus* ha sido ampliamente investigada por su capacidad de unirse selectivamente a células de glioma, favoreciendo aplicaciones en direccionamiento tumoral e imagenología (Deshane et al., 2003; Mamelak & Jacoby, 2007).

Revisiones recientes han señalado que, aunque la mayoría de la evidencia permanece en fase preclínica, se han desarrollado ensayos clínicos exploratorios con derivados de clorotoxina, evidenciando perfiles de seguridad preliminarmente aceptables y potencial utilidad en estrategias de terapia dirigida (Mamelak et al., 2006). Sin embargo, persisten desafíos relacionados con estabilidad molecular, biodisponibilidad, inmunogenicidad y validación clínica robusta.

Cabe resaltar, que aun cuando hay revisiones recientes acerca de péptidos de veneno de escorpión con potencial anticancerígeno, entre

ellas, las de Arcos et al. (2025) y Summer et al. (2026), las mismas presentan enfoques y alcances diferentes a los de esta revisión. La publicación de Arcos et al. (2025) pone el foco fundamentalmente en el análisis proteómico como eje organizador, dando prioridad al fraccionamiento del veneno, la identificación de componentes y su caracterización estructural, pero sin establecer un procedimiento sistemático explícito de búsqueda y selección bibliográfica.

Mientras tanto, Summer et al. (2026) ofrece un panorama farmacológico de mayor amplitud del veneno de escorpión, abarcando aplicaciones en dolor, anticoagulación, infecciones y cáncer, lo cual diluye la profundidad del análisis específicamente oncológico. Es así, como esta revisión se diferencia al enfocarse exclusivamente en el potencial antitumoral de estos péptidos, mediante una metodología clara y reproducible al articular la evidencia preclínica, las aplicaciones de direccionamiento tumoral y los desarrollos clínicos en un marco de valoración crítica del nivel de madurez traslacional por la línea de investigación. De tal manera, este enfoque ayuda a identificar con más precisión las brechas que separan la evidencia mecanística de la validación clínica en oncología, aspecto que las revisiones previas no abordan de forma sistemática.

Ante este panorama, resulta pertinente analizar de manera crítica el estado actual de la evidencia experimental y clínica disponible, con el fin de valorar el verdadero alcance terapéutico de los péptidos derivados del veneno de escorpión en el tratamiento del cáncer y sus perspectivas futuras dentro del desarrollo farmacológico oncológico.

II. METODOLOGÍA

La investigación se desarrolló como una revisión bibliográfica de carácter analítico, orientada a examinar de manera crítica la evidencia científica disponible sobre el potencial terapéutico de péptidos derivados del veneno de escorpión en cáncer. El diseño metodológico se estructuró según lo que indican Linares-Espinós et al. (2018) y García-Peñalvo (2022), es decir, con el propósito de garantizar un proceso de búsqueda sistemático, selección rigurosa de fuentes y síntesis temática de los hallazgos, priorizando estudios con respaldo

experimental y clínico reciente.

La identificación de literatura se realizó mediante indagatorias electrónicas en bases de datos biomédicas internacionales, incluyendo *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *Web of Science* y *ScienceDirect*. Así mismo, se consultó el registro público de ensayos clínicos *ClinicalTrials.gov* con el fin de verificar desarrollos traslacionales relacionados con derivados peptídicos de veneno de escorpión, y se utilizó *Google Scholar* como herramienta complementaria para ampliar el rastreo bibliográfico y examinar citas relevantes.

La estrategia de búsqueda combinó términos en inglés y español mediante operadores booleanos. Entre las ecuaciones empleadas se incluyeron: *Scorpion, venom, cancer, peptide; chlorotoxin, glioma, therapy, scorpion venom peptide, anticancer activity*, veneno de escorpión, cáncer y péptidos.

Se estableció como período principal de análisis el intervalo comprendido entre 2015 y 2026, con el objetivo de priorizar literatura actualizada; no obstante, se incorporaron estudios previos considerados fundamentales para la caracterización molecular y el desarrollo experimental inicial de compuestos como la clorotoxina derivada de *Leiurus quinquestriatus*, ampliamente referenciada en investigaciones oncológicas (De Roodt, 2015; Rincón-Cortés et al., 2017; Solís et al., 2019).

Se incluyeron artículos originales, estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos publicados en revistas indexadas y sometidas a revisión por pares. Los criterios de elegibilidad exigieron que los trabajos evaluaran péptidos específicos aislados o derivados del veneno de escorpión con actividad antitumoral demostrada mediante análisis mecanísticos, ensayos celulares, modelos animales o estudios clínicos preliminares. Se excluyeron publicaciones centradas en el uso de veneno completo sin caracterización molecular de sus componentes activos, reportes sin respaldo experimental verificable y documentos de divulgación no académica.

El proceso de selección se materializó en dos fases: una revisión inicial por título y resumen para descartar duplicados o estudios no pertinentes,

seguida de la evaluación a texto completo de los artículos potencialmente elegibles. La información extraída se organizó según describe Villanueva (2016), es decir, en una matriz analítica que incluyó variables como especie de escorpión, péptido identificado, tipo de cáncer estudiado, modelo experimental, mecanismo de acción propuesto, incluyendo modulación de canales iónicos, inhibición de metaloproteinasas, inducción de apoptosis o alteración de vías de señalización celular, principales resultados y limitaciones metodológicas reportadas.

La síntesis de la evidencia se hizo mediante análisis temático comparativo, agrupando los hallazgos en tres categorías centrales: evidencia preclínica de actividad antitumoral, aplicaciones en direccionamiento tumoral y desarrollos clínicos preliminares. Finalmente, se efectuó una valoración crítica del nivel de madurez traslacional de cada línea de investigación, considerando la consistencia de los resultados, la reproducibilidad experimental y los desafíos asociados a seguridad, biodisponibilidad y escalamiento terapéutico descritos en revisiones recientes del área (Arcos et al., 2025; Summer et al., 2026).

Importante resulta precisar que esta investigación fue concebida como una revisión bibliográfica narrativa y analítica, y no como una revisión sistemática en sentido estricto; por tal razón, no se empleó un protocolo PRISMA ni se generó un diagrama de flujo con el número exacto de registros identificados, duplicados removidos o artículos excluidos por fase, en armonía con el enfoque narrativo que igualmente han adoptado otras revisiones en torno al mismo tema, tal cual es la de Arcos et al. (2025). El proceso de identificación y selección de la literatura se efectuó de modo conjunto por la totalidad de los autores de este trabajo, quienes participaron en la revisión inicial por título y resumen, pero, además, en la evaluación a texto completo de los artículos potencialmente elegibles, resolviendo de forma colegiada los casos de discrepancia hasta alcanzar consenso. Dado el carácter narrativo-analítico de la revisión, no se aplicó una herramienta estandarizada de evaluación de calidad metodológica o riesgo de sesgo, hecho que forma parte de las limitaciones reconocidas en el presente trabajo y un aspecto

a fortalecer en futuras revisiones con alcance sistemático sobre el tema.

III. RESULTADOS

Evidencia preclínica de actividad antitumoral

Con la finalidad de sistematizar la evidencia analizada conforme a la matriz descrita en la Metodología, la tabla 1 muestra los estudios que evaluaron péptidos aislados o parcialmente purificados de veneno de escorpión con actividad antitumoral demostrada, organizados según especie, péptido, tipo de cáncer, modelo experimental, mecanismo de acción, principales resultados y limitaciones metodológicas.

Los estudios que emplearon veneno completo sin caracterización molecular de sus componentes (Yang et al., 2000; Zargan et al., 2011a, 2011b; Béchohra et al., 2016; Díaz et al., 2013), así como los péptidos de origen arácnido citados con fines comparativos y mecanísticos (gomesina, Soletti et al., 2010; laticarina Ltc2a, Vorontsova et al., 2011), no se incluyen en la matriz por no cumplir los criterios de elegibilidad definidos para péptidos de veneno de escorpión molecularmente caracterizados; su aporte se discute de forma narrativa en el texto anterior.

Tabla 1. Matriz analítica de péptidos de veneno de escorpión con actividad antitumoral evaluada

Especie de escorpión	Péptido/ compuesto	Tipo de cáncer / línea celular	Modelo experimental	Mecanismo de acción propuesto	Principales resultados	Limitaciones metodológicas
Leiurus quinquestriatus	Clorotoxina	Glioma	In vitro	Inhibición de invasión vía interacción con MMP-2	Reducción significativa de la invasión celular	No evalúa citotoxicidad global, solo invasión (Deshane et al., 2003)
Leiurus quinquestriatus	TM-601 (derivado sintético de clorotoxina)	Glioma recurrente	Ensayo clínico fase I (131I-TM-601)	Direccionamiento tumoral selectivo	Seguridad y biodistribución adecuadas; sin eficacia concluyente	Fase I, muestra reducida, sin datos de eficacia (Mamelak et al., 2006; Mamelak & Jacoby, 2007)
Tityus serrulatus	TsAP-1, TsAP-2	Líneas tumorales no especificadas	In vitro	No detallado (citotoxicidad directa)	Actividad citotóxica y antimicrobiana confirmada	Mecanismo antitumoral no profundizado (Guo et al., 2013)
No reportada en el estudio	BmKn2	Células orales cancerosas humanas	In vitro	Inducción de apoptosis selectiva	Apoptosis en células cancerosas sin afectar células normales	Selectividad no confirmada in vivo (Satitmanwivat et al., 2016)
Scorpio maurus palmatus	Maurocalcina	Cáncer de mama (MDA-MB-231)	In vitro	Transportador intracelular no tóxico; reversión de resistencia a doxorrubicina	Reversión de quimiorresistencia a doxorrubicina	Mecanismo de transporte no completamente caracterizado (Aroui et al., 2009)
Tityus discrepans	Toxina no denominada específicamente (caracterizada estructural y funcionalmente)	Línea celular neuro2A	In vitro	No detallado	Actividad anticancerígena reportada	Fuente: tesis doctoral, no publicada en revista indexada (López & Jorge, 2017)

Tityus macrochirus	Fracciones peptídicas parcialmente purificadas	Cáncer de próstata y cérvix	In vitro	Mecanismo citotóxico propuesto, no completamente aislado	Actividad citotóxica identificada en fracciones	Fracciones parcialmente purificadas, no péptido único caracterizado (Moreno Castellanos et al., 2022)
Tityus macrochirus	Péptido FV2-16	Cáncer cervical (HeLa)	In silico (predicción de interacción)	Interacción predicha con metaloproteasa-2 (MMP-2)	Predicción computacional de unión a MMP-2	Estudio de predicción, sin validación experimental (Parra & Salamanca, 2022)
Tityus macrochirus	Péptidos parcialmente purificados	Evaluación citotóxica preliminar	In vitro	No detallado	Actividad citotóxica preliminar	Purificación parcial, evaluación preliminar (Rincón-Cortés et al., 2017)

La revisión de la literatura demuestra que múltiples componentes peptídicos derivados del veneno de escorpión exhiben actividad biológica relevante en modelos experimentales de cáncer. Muchos estudios han documentado efectos citotóxicos, antiproliferativos y proapoptóticos en líneas celulares tumorales humanas López & Jorge, 2017; Moreno Castellanos et al., 2022; Parra & Salamanca, 2022).

En relación con la modulación de migración celular, los hallazgos de Schwab et al. (1999) evidenciaron que la actividad de canales de potasio influye directamente en la migración de fibroblastos y células de melanoma humano. Estos resultados resultan particularmente relevantes en el contexto de péptidos escorpiónicos, dado que muchos de ellos actúan sobre canales iónicos dependientes de voltaje, estructura frecuentemente sobreexpresada en células tumorales invasivas.

Estudios específicos con péptidos derivados de escorpiones han confirmado efectos proapoptóticos selectivos. Por ejemplo, Satitmanwiwat et al. (2016) demostraron que el péptido BmKn2 induce apoptosis en células orales cancerosas humanas sin afectar significativamente células normales, lo que sugiere cierto grado de selectividad biológica. De manera similar, Guo et al. (2013) caracterizaron los péptidos TsAP-1 y TsAP-2 del escorpión *Tityus serrulatus*, reportando actividad citotóxica frente a células tumorales además de su conocida actividad antimicrobiana.

Otros estudios como el de Béchohra et al. (2016) han evaluado venenos completos o fracciones parcialmente purificadas. Estos autores describieron actividad citotóxica dependiente de concentración del veneno de *Androctonus australis hector* en células de cáncer pulmonar humano. Del mismo modo, Díaz et al. (2013) observaron efecto antiproliferativo del veneno del escorpión cubano *Rhopalurus junceus* frente a diversas líneas tumorales. Aunque estos resultados son consistentes en términos de reducción de viabilidad celular, muchos estudios no incluyen análisis comparativos exhaustivos frente a células no malignas, lo cual limita la evaluación definitiva de su índice terapéutico.

Diversidad molecular y caracterización ómica del veneno

La expansión del conocimiento en este campo ha sido impulsada por estudios transcriptómicos y proteómicos que revelan la extraordinaria diversidad de componentes presentes en los venenos escorpiónicos. Romero et al. (2017) analizaron el veneno de *Thorellius atrox* mediante tecnologías ómicas, identificando múltiples péptidos con potencial bioactivo. De forma similar, Santibáñez et al. (2016) caracterizaron el transcriptoma y proteoma del escorpión *Superstitionia donensis*, proporcionando información de interés sobre la evolución y diversidad funcional de sus componentes. Posteriormente, Romero et al.

(2018) ampliaron este enfoque en *Serradigitus gertschi*, confirmando la presencia de péptidos con posibles aplicaciones farmacológicas.

Estos estudios no evalúan directamente actividad anticancerígena, pero proporcionan la base molecular indispensable para la identificación de nuevos candidatos terapéuticos. Desde una perspectiva estratégica, la caracterización ómica representa un paso esencial en el descubrimiento racional de péptidos con potencial antitumoral.

Clorotoxina y direccionamiento tumoral

La clorotoxina aislada del veneno de *Leiurus quinquestriatus* continúa siendo el compuesto con mayor desarrollo traslacional. Deshane et al. (2003) demostraron que este péptido inhibe la invasión de células de glioma mediante interacción con MMP-2. Este mecanismo, según sostienen Soroceanu et al. (1999), se integra con los hallazgos previos sobre el papel de canales iónicos en migración celular.

Desde el punto de vista clínico y tecnológico, Mamelak y Jacoby (2007) describieron el potencial del derivado sintético TM-601 para la entrega dirigida de terapias antitumorales a gliomas y otras neoplasias, resaltando su afinidad selectiva por tejido tumoral. Estos planteamientos se sustentaron en el ensayo fase I reportado por Mamelak et al. (2006), donde ¹³¹I-TM-601 mostró seguridad y biodistribución adecuada en pacientes con glioma recurrente.

Mecanismos celulares implicados

El análisis comparativo de los estudios revisados permite identificar mecanismos celulares recurrentes en la acción de péptidos bioactivos. Soletti et al. (2010) demostraron que el péptido gomesin induce muerte celular mediante activación de canales de calcio tipo L, señalización MAPK/ERK, PKC y PI3K, así como generación de especies reactivas de oxígeno. Estos mecanismos guardan relación con vías metabólicas y de estrés oxidativo descritas por Simons et al. (2012) en el contexto de señalización Akt y metabolismo tumoral.

Así mismo, Shuster et al. (2002) evidenciaron que la modulación enzimática del microambiente tumoral, en su caso mediante hialuronidasa, reduce xenoinjertos de cáncer de mama en modelos

murinos. Aunque no se trata de un péptido escorpiónico, este hallazgo respalda la relevancia de intervenir componentes extracelulares asociados a invasión tumoral, mecanismo también implicado en la acción de clorotoxina sobre metaloproteinasas.

Síntesis de los hallazgos

A grandes rasgos, los resultados muestran un panorama heterogéneo pero científicamente coherente. Existe evidencia sólida de actividad biológica antitumoral en modelos celulares y animales, respaldada por caracterización molecular avanzada y estudios mecanísticos. Sin embargo, el desarrollo clínico se concentra prácticamente en clorotoxina y sus derivados, mientras que la mayoría de los demás péptidos permanece en fases preclínicas. La convergencia entre estudios mecanísticos, caracterización ómica y primeros ensayos clínicos sugiere que el potencial terapéutico de estos péptidos se fundamenta en su selectividad molecular y en su posible integración con estrategias de direccionamiento tumoral. No obstante, la transición desde modelos experimentales hacia validación clínica amplia continúa siendo limitada.

En esta misma línea mecanística, resulta fundamental considerar el rol de los canales iónicos en la fisiopatología tumoral. Ya hace varios años, Ullrich y Sontheimer (1996) realizaron una caracterización biofísica y farmacológica detallada de las corrientes de cloruro en células de astrocitoma humano, demostrando que estos canales participan activamente en la regulación del volumen celular y en procesos asociados a migración e invasión. Estos resultados aportan un fundamento fisiológico sólido para comprender la acción de péptidos escorpiónicos moduladores de canales iónicos en tumores del sistema nervioso central.

De manera complementaria, estudios como el de Vorontsova et al. (2011) han puesto a la luz que péptidos citolíticos, en su caso latarcina Ltc2a, ejercen efectos hemolíticos y citotóxicos mediados por interacción directa con membranas celulares, lo cual apoya la hipótesis de que la alteración de la integridad de membrana y de gradientes iónicos representa un mecanismo central en la actividad

antitumoral de diversos péptidos derivados de venenos.

Por otro lado, investigaciones experimentales en modelos in vivo han ampliado la comprensión del impacto biológico de estos compuestos. En esa dirección, Yang et al. (2000) evaluaron un polipéptido anticancerígeno del veneno de *Buthus martensii*, observando efectos sobre la función inmune en ratones portadores de tumor H22, lo que indica una posible interacción entre actividad citotóxica y modulación inmunológica.

En modelos celulares humanos, Zargan et al. (2011a) demostraron que el veneno de *Odontobuthus doriae* induce apoptosis e inhibe la síntesis de ADN en células de neuroblastoma, mientras que Zargan et al. (2011b) reportaron detención del ciclo celular y citotoxicidad en líneas transformadas SH-SY5Y y MCF-7 tras exposición a veneno de *Androctonus crassicauda*. Igualmente, Yglesias et al. (2019) evidenciaron un efecto sinérgico del veneno de *Rhopalurus junceus* combinado con citostáticos convencionales en células HeLa, lo que abre la posibilidad de estrategias combinadas orientadas a potenciar la eficacia terapéutica. De forma global, estos estudios consolidan la idea de que los péptidos escorpiónicos son capaces de actuar mediante múltiples mecanismos convergentes, modulación iónica, apoptosis, arresto del ciclo celular y potencial regulación inmunológica, lo que amplía su relevancia dentro del panorama de investigación oncológica experimental.

IV. DISCUSIÓN

Grosso modo, la evidencia sometida a análisis permite trascender la simple enumeración de hallazgos individuales para reconocer patrones, tensiones y vacíos que caracterizan el estado actual del campo. A diferencia de la descripción realizada en los resultados, el propósito de este apartado es interpretar dichos hallazgos a la luz de la literatura más amplia sobre péptidos de veneno de escorpión con potencial oncológico, incluyendo las revisiones publicadas en los últimos años por Arcos et al. (2025) y Summer et al. (2026).

Arcos et al. (2025) organizaron su análisis en torno a la caracterización proteómica de los venenos escorpiónicos como eje central para la identificación de nuevos candidatos

anticancerígenos. Lo encontrado en esta revisión tiene consistencia con esa perspectiva (Romero et al., 2017, 2018; Santibáñez et al., 2016), en la medida en que los estudios de caracterización ómica conforman la base molecular sobre la que se han identificado péptidos con actividad posterior demostrada, como TsAP-1 y TsAP-2 (Guo et al., 2013) o BmKn2 (Satitmanwiwat et al., 2016). No obstante, mientras Arcos et al. (2025) enfatizan la diversidad proteómica como principal fuente de nuevos candidatos, la evidencia aquí sintetizada sugiere que dicha diversidad molecular no se ha traducido en una diversidad equivalente de desarrollo traslacional: de los péptidos y fracciones identificados, únicamente la clorotoxina ha alcanzado evaluación clínica, lo que apunta a una desconexión entre la riqueza del descubrimiento molecular y su validación posterior, aspecto que Arcos et al. (2025) no discuten en profundidad.

Por su parte, Summer et al. (2026) ofrecen una perspectiva traslacional de más amplio espectro, no limitada al cáncer, que sitúa a la clorotoxina y su derivado TM-601 como uno de varios ejemplos de traslación clínica de péptidos de veneno de escorpión. Esta perspectiva concuerda con lo observado en esta revisión respecto a la centralidad de la clorotoxina en el desarrollo clínico, pero contrasta en el nivel de detalle mecanístico: mientras Summer et al. (2026) abordan el direccionamiento tumoral de forma más general, la evidencia analizada aquí permite precisar que dicho direccionamiento, según señalan Deshane et al. (2003), depende específicamente de la interacción de la clorotoxina con MMP-2 y con canales iónicos previamente descritos por Ullrich y Sontheimer (1996), y Soroceanu et al. (1999) en la fisiología del glioma con un nivel de especificidad mecanística que aporta valor complementario al panorama farmacológico más general de Summer et al. (2026).

Un vacío relevante que emerge del análisis comparativo es la escasa evaluación de selectividad terapéutica en la mayoría de los estudios con venenos completos o fracciones parcialmente purificadas (Yang et al., 2000; Zargan et al., 2011a, 2011b; Díaz et al., 2013; Béchohra et al., 2016). A diferencia de los estudios con péptidos aislados y caracterizados, como la clorotoxina

o la maurocalcina (Aroui et al., 2009), estos trabajos no incluyen comparaciones sistemáticas frente a células no tumorales, lo que introduce una tensión no resuelta en el campo: la mayor parte de la evidencia sobre actividad citotóxica proviene de fuentes menos caracterizadas molecularmente, mientras que la evidencia con mayor rigor mecanístico se concentra en un número reducido de compuestos. Esta asimetría, no señalada explícitamente por Arcos et al. (2025) ni por Summer et al. (2026), limita la posibilidad de establecer conclusiones generalizables sobre la selectividad de los péptidos escorpiónicos como clase terapéutica.

De igual manera, se observa una concentración notable del desarrollo traslacional en un único compuesto. Si bien estudios recientes en otras especies siguen reportando actividad citotóxica prometedora, como el péptido S6540 (Wang et al., 2025) o Smp43 (Deng et al., 2023), y nuevas moléculas como el péptido tipo escorpión de *Brotheas amazonicus* (Reis et al., 2025) o el veneno de *Scorpio fuscus* en cáncer colorrectal (Karakurt et al., 2026), ninguno de estos hallazgos recientes ha alcanzado todavía las fases de evaluación in vivo avanzada o clínica. Esto da a entender que la concentración del desarrollo clínico en la clorotoxina no necesariamente refleja una superioridad biológica demostrada frente a otros péptidos, sino posiblemente una ventaja temporal de dos décadas de investigación acumulada, lo cual es un vacío importante para investigaciones futuras orientadas a diversificar el portafolio de candidatos en fase traslacional.

A fin de cuentas, el desafío futuro radica en estandarizar modelos experimentales, profundizar en estudios comparativos de toxicidad diferencial y avanzar hacia diseños clínicos con criterios de eficacia claramente definidos. Solo mediante esta transición será posible determinar el alcance terapéutico real de estos péptidos dentro del arsenal oncológico contemporáneo.

Limitaciones de la presente revisión

Además de las limitaciones inherentes a los estudios primarios señaladas a lo largo de este trabajo, es necesario reconocer las limitaciones propias del proceso de revisión. En primer lugar,

como se indicó en la Metodología, se trata de una revisión narrativa y no sistemática, sin protocolo PRISMA ni evaluación formal de riesgo de sesgo de los estudios incluidos, lo cual impide cuantificar la certeza global de la evidencia. En segundo lugar, la búsqueda se restringió a términos en inglés y español y a un número limitado de bases de datos, por lo que no puede descartarse la omisión de literatura relevante publicada en otros idiomas o en fuentes no indexadas. En tercer lugar, la síntesis fue de carácter cualitativo y temático; no se realizó meta-análisis ni estimación cuantitativa de tamaños de efecto, por lo que las comparaciones entre estudios deben interpretarse con cautela dada la heterogeneidad de modelos experimentales, especies y metodologías empleadas. Finalmente, no se evaluó de manera sistemática el riesgo de sesgo de publicación, por lo que es posible que estudios con resultados negativos o no concluyentes se encuentren subrepresentados en la literatura disponible y, en consecuencia, en la presente síntesis.

Conclusiones

La evidencia analizada indica que los péptidos derivados del veneno de escorpión representan una fuente molecular con propiedades biológicas relevantes en el ámbito oncológico. Los estudios preclínicos revisados describen actividad antiproliferativa, proapoptótica y moduladora de procesos asociados a invasión y migración tumoral en diversos modelos celulares y animales. Sin embargo, la mayor parte de esta información se mantiene en fases experimentales tempranas y requiere mayor validación traslacional.

Entre los compuestos estudiados, la clorotoxina aislada del veneno de *Leiurus quinquestriatus* destaca por su afinidad selectiva hacia células de glioma, lo que ha favorecido avances en estrategias de direccionamiento tumoral y en aplicaciones diagnósticas. Aun así, aunque existen estudios clínicos preliminares con perfiles de seguridad aceptables, la evidencia disponible todavía no justifica su incorporación en protocolos terapéuticos estandarizados.

La principal fortaleza de estos péptidos radica en su selectividad molecular y en su posible integración con sistemas de liberación controlada y tecnologías

de precisión. Persisten, no obstante, desafíos relacionados con estabilidad, biodisponibilidad, inmunogenicidad y confirmación clínica en fases avanzadas.

En síntesis, los péptidos derivados del veneno de escorpión configuran una línea de investigación prometedora dentro del desarrollo de terapias dirigidas en oncología, cuya consolidación clínica dependerá de investigaciones traslacionales rigurosas y ensayos clínicos controlados que demuestren eficacia y seguridad sostenida en el tiempo.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alfonso Díaz, B. M., Avellaneda Arciniegas, M. A., Rueda Díaz, L. J., & Rincón-Orozco, B. (2025). Avances y desafíos en la inmunoterapia celular adoptiva contra el cáncer de cuello uterino: una revisión de alcance. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 57. http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-08072025000100041&script=sci_arttext
- Al-Asmari, A. K., Islam, M., & Al-Zahrani, A. M. (2016). In vitro analysis of the anticancer properties of scorpion venom in colorectal and breast cancer cell lines. *Oncology Letters*, 11(2), 1256–1262. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.4036>
- Arcos, S. S. S., Aguiar, M. R. C., Oliveira, J., Silva, M. R., Pimentel, I. O. C., Anjos, N. G., Machado, G. H. R. S., Evangelista, K. B., Portaro, F. C. V., & Iwai, L. K. (2025). Scorpion venom as a source of cancer drugs: A comprehensive proteomic analysis and therapeutic potential. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(20), 9907. <https://doi.org/10.3390/ijms26209907>
- Aroui, S., Ram, N., Appaix, F., Ronjat, M., Kenani, A., Pirollet, F., & De Waard, M. (2009). Maurocalcine as a non toxic drug carrier overcomes doxorubicin resistance in the cancer cell line MDA-MB 231. *Pharmaceutical Research*, 26(4), 836–845. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9782-1>
- Béchohra, L., Laraba, F., & Hammoudi, D. (2016). Cytotoxic activity of *Androctonus australis* hector venom and its toxic fractions on human lung cancer cell line. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 22, 29. <https://doi.org/10.1186/s40409-016-0085-4>
- De Roodt, A. R. (2015). Veneno de escorpiones (alacranes) y envenenamiento. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 49(1), 55–71. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53541285007>
- Deng, Z., Gao, Y., Nguyen, T., Chai, J., Wu, J., Li, J., Abdel-Rahman, M. A., Xu, X., & Chen, X. (2023). The potent antitumor activity of Smp43 against non-small-cell lung cancer A549 cells via inducing membranolytic and mitochondrial dysfunction. *Toxins*, 15(5), 347. <https://doi.org/10.3390/toxins15050347>
- Deshane, J., Garner, C. C., & Sontheimer, H. (2003). Chlorotoxin inhibits glioma cell invasion via matrix metalloproteinase-2. *Journal of Biological Chemistry*, 278(6), 4135–4144. <https://doi.org/10.1074/jbc.M205662200>
- Díaz, A., Morier, L., Frión, Y., Rodríguez, H., Caballero, Y., Mendoza, D., & Chávez, M. (2013). In vitro anticancer effect of venom from Cuban scorpion *Rhopalurus junceus* against a panel of human cancer cell lines. *Journal of Venom Research*, 4, 5–12.
- García-Peñalvo, F. J. (2022). Desarrollo de estados de la cuestión robustos: Revisiones Sistemáticas de Literatura. *Education in the Knowledge Society (EKS)*, 23, e28600. <https://doi.org/10.14201/eks.28600>
- Guo, X., Ma, C., Du, Q., Wei, R., Wang, L., Zhou, M., & Shaw, C. (2013). Two peptides, TsAP-1 and TsAP-2, from the venom of the Brazilian yellow scorpion, *Tityus serrulatus*: Evaluation of their antimicrobial and anticancer activities. *Biochimie*, 95(9), 1784–1794. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.06.003>
- Gupta, S., & Shukla, S. (2022). Limitations of Immunotherapy in Cancer. *Cureus*, 14(10), e30856. <https://doi.org/10.7759/cureus.30856>
- Karakurt, S., Gokcek-Sarac, C., Kandir, S., Bilgiseven, İ. M., Yağmur, E. A., & Celebioglu, H. U. (2026). *Scorpio fuscus* venom as a promising anticancer agent against colorectal cancer. *Investigational New Drugs*, 44, 23–38. <https://doi.org/10.1007/s10637-026-01598-z>

- Linares-Espinós, E., Hernández, V., Domínguez-Escrig, J. L., Fernández-Pello, S., Hevia, V., Mayor, J., ... & Ribal, M. J. (2018). Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urológicas Españolas*, 42(8), 499-506. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2018.01.010>
- López, G., & Jorge, A. (2017). *Caracterización estructural y funcional de una toxina aislada del veneno de Tityus discrepans con actividad anticancerígena en la línea celular neuro2A*. [Tesis de doctorado, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela]. Repositorio institucional de la UCV. <http://hdl.handle.net/10872/15137>
- Mamelak, A. N., & Jacoby, D. B. (2007). Targeted delivery of antitumoral therapy to glioma and other malignancies with synthetic chlorotoxin (TM-601). *Expert Opinion on Drug Delivery*, 4(2), 175-186. <https://doi.org/10.1517/17425247.4.2.175>
- Mamelak, A. N., Rosenfeld, S., Bucholz, R., Raubitschek, A., Nabors, L. B., Fiveash, J. B., Shen, S., Khazaeli, M. B., Colcher, D., & Liu, A. (2006). Phase I single-dose study of intracavitary-administered iodine-131-TM-601 in adults with recurrent high-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 24(22), 3644-3650. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.4569>
- Moreno Castellanos, N., Pinilla Camargo, S. C., & Solano Gil, A. L. (2022). *Identificación del posible mecanismo del efecto citotóxico del veneno de escorpión Tityus macrochirus y sus fracciones de péptidos parcialmente purificados en líneas celulares derivadas de cáncer de próstata y cérvix*. [Tesis de grado, Universidad de Ciencias Ambientales y Aplicadas, Bogotá, Colombia]. Repositorio institucional de la UDCA. <https://repository.udca.edu.co/server/api/core/bitstreams/539c0777-1f73-4c64-b327-fe9ddc-8c1eab/content>
- Parra, M. A. G., & Salamanca, N. T. R. (2022). *Predicción de la interacción que realiza el péptido FV2-16 del veneno del escorpión Tityus Macrochirus (Buthidae) sobre la metaloproteasa-2 presente en la línea celular del cáncer de cérvix (HeLa)*. [Tesis de grado, Universidad de Ciencias Ambientales y Aplicadas, Bogotá, Colombia]. Repositorio institucional de la UDCA. <https://repository.udca.edu.co/server/api/core/bitstreams/763d5fcf-a321-4a18-9feb-7cca-fa88680f/content>
- Reis, M. B., Bordon, K. C. F., Martins, J. G., Wiesel, G. A., Cipriano, U. G., Procópio, R. E. L., Bonato, V. L. D., & Arantes, E. C. (2025). A novel scorpine-like peptide from the amazonian scorpion *Brotheas amazonicus* with cytolytic activity. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1652614. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1652614>
- Rincón-Cortés, C. A., Reyes-Montaña, É. A., & Vega-Castro, N. A. (2017). Purificación parcial de péptidos presentes en el veneno del escorpión *Tityus macrochirus* (Buthidae) y evaluación preliminar de su actividad citotóxica. *Biomédica*, 37(2), 238-249. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3265>
- Romero, M. T., Santibáñez, C. E., Jiménez, J. M., Batista, C. V. F., Ortiz, E., & Possani, L. D. (2018). Transcriptomic and proteomic analyses reveal the diversity of venom components from the vaejovid scorpion *Serradigitus gertschi*. *Toxins*, 10(9), 359. <https://doi.org/10.3390/toxins10090359>
- Romero, T., Peguero, E., Cevallos, M. A., Batista, C. V. F., Ortiz, E., & Possani, L. D. (2017). A deeper examination of *Thorellius atrox* scorpion venom components with omic technologies. *Toxins*, 9(12), 399. <https://doi.org/10.3390/toxins9120399>
- Santibáñez, C. E., Cid-Urbe, J. I., Batista, C. V., Ortiz, E., & Possani, L. D. (2016). Venom gland transcriptomic and proteomic analyses of the enigmatic scorpion *Superstitionia donensis*, with insights on the evolution of its venom components. *Toxins*, 8(12), 367. <https://doi.org/10.3390/toxins8120367>
- Satitmanwiwat, S., Changsangfab, C., Khanuengthong, A., Promthep, K., Roytrakul, S., Arpornsuwan, T., & Pakmanee, N. (2016). The scorpion venom peptide BmKn2 induces apoptosis in cancerous but not in normal human oral cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 1042-1050. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.041>
- Schwab, A., Reinhardt, J., Schneider, S. W., Gassner, B., & Schuricht, B. (1999). K⁺ channel-dependent mi-

- gration of fibroblasts and human melanoma cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 9(3), 126–132. <https://doi.org/10.1159/000016309>
- Shuster, S., Frost, G. I., Csoka, A. B., Formby, B., & Stern, R. (2002). Hyaluronidase reduces human breast cancer xenografts in SCID mice. *International Journal of Cancer*, 102(2), 192–197. <https://doi.org/10.1002/ijc.10668>
- Simons, A. L., Orcutt, K. P., Madsen, J. M., Scarbrough, P. M., & Spitz, D. R. (2012). *The role of Akt pathway signaling in glucose metabolism and metabolic oxidative stress*. En D. Spitz, K. Dornfeld, K. Krishnan & D. Gius (Eds.), *Oxidative stress in applied basic research and clinical practice* (pp. 21–46). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-397-4_2
- Soletti, R. C., del Barrio, L., Daffre, S., Miranda, A., Borges, H. L., Moura-Neto, V., Lopez, M. G., & Gabilan, N. H. (2010). Peptide gomesin triggers cell death through L-type channel calcium influx, MAPK/ERK, PKC and PI3K signaling and generation of reactive oxygen species. *Chemico-Biological Interactions*, 186(2), 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.04.012>
- Solís, A. J. R., Villarreal, E. C. V., & Burguete, G. A. C. (2019). Venenos animales, fuente para el desarrollo de agentes terapéuticos. *Inventio*, 15(36), 45–53. <https://doi.org/10.30973/inventio/2019.15.36/6>
- Soroceanu, L., Manning, T. J., & Sontheimer, H. (1999). Modulation of glioma cell migration and invasion using Cl⁻ and K⁺ ion channel blockers. *Journal of Neuroscience*, 19(14), 5942–5954. <https://www.jneurosci.org/content/19/14/5942.short>
- Summer, M., Bibi, R., & Ali, S. (2026). Pharmacological potential of scorpion venom: From molecular targets, peptide chemistry to clinical translation. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 36(1), 35. <https://doi.org/10.1007/s43450-026-00739-y>
- Ullrich, N., & Sontheimer, H. (1996). Biophysical and pharmacological characterization of chloride currents in human astrocytoma cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 270(5), C1511–C1521. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1996.270.5.C1511>
- Utertre, S., & Lewis, R. (2010). Use of venom peptides to investigate the structure and function of ion channels. *Journal of Biological Chemistry*, 285, 13315–13320. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)62580-9/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)62580-9/fulltext)
- Villanueva, C. A. V. (2016). La Matriz de Variables (La MAVA): Brújula en la elaboración de proyectos de investigación. *Revista de Investigación de Contabilidad Accounting power for business*, 1(1). 91–104. https://revistas.upeu.edu.pe/index.php/ri_apfb/article/view/899
- Vorontsova, O. V., Egorova, N. S., Arseniev, A. S., & Feofanov, A. V. (2011). Haemolytic and cytotoxic action of laticin Ltc2a. *Biochimie*, 93(2), 227–241. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.09.016>
- Wang, X., Gao, Y., Nguyen, T., Chai, J., Chen, X., & Xu, X. (2025). Scorpion venom peptide S6540 induces caspase-independent apoptosis in non-small cell lung cancer A549 cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 504, 117498. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2025.117498>
- Yang, J. B., Li, X. W., Dong, W. H., Kong, T. H., Song, H. X., Zheng, X. Y., & Zhao, L. M. (2000). Effect of anticancer polypeptide from *Buthus martensii* venom on immune function in the H22-bearing mice. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 25(12), 736–739.
- Yip, H.-K., Dubey, N. K., Lin, K.-C., Sung, P.-H., Chiang, J. Y., Chu, Y.-C., Huang, C.-R., Chen, Y.-L., Deng, Y.-H., Cheng, H.-C., & Deng, W.-P. (2021). Melatonin rescues cerebral ischemic events through upregulated tunneling nanotube-mediated mitochondrial transfer and downregulated mitochondrial oxidative stress in rat brain. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111593. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111593>
- Yglesias, A., Rodríguez, H., & Díaz, A. (2019). Synergistic effect of *Rhopalurus junceus* scorpion venom combined with conventional cytostatics in cervical cancer cell line HeLa. *Journal of Pharmaceutical and Phar-*

- macognosy Research*, 7(1), 67–76. <https://jppres.com/jppres/synergistic-effect-of-rhopalurus-junceus-scorpion-venom-combined-with-conventional-cytostatics-in-cervical-cancer-cell-line-hela/>
- Zargan, J., Sajad, M., Umar, S., Naime, M., Ali, S., & Khan, H. A. (2011a). Scorpion (*Odontobuthus dorrii*) venom induces apoptosis and inhibits DNA synthesis in human neuroblastoma cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 348(1–2), 173–181. <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0652-x>
- Zargan, J., Sajad, M., Umar, S., Naime, M., Ali, S., & Khan, H. A. (2011b). Scorpion (*Androctonus crassicauda*) venom limits growth of transformed cells (SH-SY5Y and MCF-7) by cytotoxicity and cell cycle arrest. *Experimental and Molecular Pathology*, 91(1), 447–454. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2011.04.008>
- Zhang H, Chen J. (2018). Current status and future directions of cancer immunotherapy. *J Cancer*. 2018, 9:1773-81. 10.7150/jca.24577