




Veneno de avispas de los géneros *Parachartergus sp.* y *Polybia sp* (Vespidae: Polistinae) en Costa Rica: un potencial biológico por explorar

Wasps venoms of the genus *Parachartergus sp.* and *Polybia sp* (Vespidae: Polistinae) in Costa Rica: a biological potential to explore

Ivonne Rodríguez-Picado¹, Laura Chavarría-Pizarro², Carolina Centeno-Cerdas³

Rodríguez-Picado, I; Chavarría-Pizarro, L; Centeno-Cerdas, C. Veneno de avispas de los géneros *Parachartergus sp.* y *Polybia sp* (Vespidae: Polistinae) en Costa Rica: un potencial biológico por explorar. *Tecnología en Marcha*. Vol. 35, N° 4. Octubre-Diciembre, 2022. Pág. 18-27.

 <https://doi.org/10.18845/tm.v35i4.5717>

- 1 Centro de Investigación en Biotecnología, Escuela de Biología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: ivopiro.97@gmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-8132-7229>
- 2 Profesora e investigadora de la Escuela de Biología y del Centro de Investigación en Biotecnología del Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: laura.chavarria@tec.ac.cr.
 <https://orcid.org/0000-0002-7630-1104>
- 3 Profesora e investigadora de la Escuela de Biología y del Centro de Investigación en Biotecnología del Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: ccenteno@tec.ac.cr.
 <https://orcid.org/0000-0003-4600-8887>

Palabras clave

Bioprospección; perfil proteómico; componentes bioactivos; mastoparán; biodiversidad.

Resumen

América Latina alberga gran diversidad de especies del orden Hymenoptera, dentro de las cuales se encuentran las avispas de los géneros *Polybia* y *Parachartergus*. Se ha caracterizado que las picaduras de avispas causan reacciones como permeabilidad vascular, activación y movilización de células inflamatorias y moléculas mediadoras de inflamación. Esto ha incrementado el interés biotecnológico en el veneno de avispas, con el fin de identificar componentes bioactivos involucrados en las respuestas biológicas, en busca de moléculas con actividades específicas. En las últimas décadas, se ha encontrado que las más prometedoras son los péptidos mastoparán y otros péptidos anticancerígenos (ACPs). El potencial de estos péptidos se atribuye principalmente a su tamaño y estructura anfipática, que les permite interactuar diferencialmente con las membranas celulares.

El perfil proteómico reportado para el veneno de *Polybia paulista*, en Brasil, motiva a estudiar también el de diferentes insectos en Costa Rica, considerando que los componentes del veneno pueden variar entre diferentes zonas geográficas, así como en función de sus depredadores y presas. El presente documento pretende resaltar el potencial farmacológico que encierra el veneno de avispas de los géneros *Parachartergus* sp. y *Polybia* sp., principalmente para tratar el cáncer, aprovechando la biodiversidad y capacidades tecnológicas de Costa Rica, aportando con esto a la lucha contra una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.

Keywords

Bioprospecting; proteomic profile; bioactive components; mastoparan; biodiversity.

Abstract

Latin America is home to a great diversity of species of Hymenoptera order, which comprises wasps of the genera *Polybia* and *Parachartergus*. Wasp stings characterize for causing reactions such as vascular permeability, activation and mobilization of inflammatory cells and inflammation mediating molecules. This has increased the biotechnological interest in wasp venom, in order to identify its bioactive components involved in biological responses, looking for molecules with specific activities. In recent decades, it has been found that the most promising wasps molecules are mastoparan peptides and other anticancer peptides (ACPs). The potential of these peptides attributes mainly to their size and amphipathic structure, which allows them to interact differently with cell membranes.

The proteomic profile reported for the *Polybia paulista* venom motivates to study the profiles from different insects in Costa Rica, considering that the components of the venom may vary among different geographical areas, as well as between species and genera depending, for example, on their predators and prey. This document aims to highlight the pharmacological potential contained in the venom of wasps of the genera *Parachartergus* sp. and *Polybia* sp., mainly to treat cancer, taking advantage of Costa Rica's biodiversity and technological capabilities, thereby contributing to the fight against one of the major causes of morbidity and mortality worldwide.

Introducción

A pesar del declive pronunciado de la diversidad de insectos en las últimas décadas, con la extinción de aproximadamente 40% de las especies a nivel mundial a raíz de actividades humanas, estos siguen estando en la cúspide de los organismos más diversos debido, principalmente, a su capacidad de adaptarse a condiciones ambientales cambiantes [1]. Esta misma capacidad, ha generado que produzcan una serie de moléculas bioactivas que pueden ser aprovechables para múltiples fines, principalmente farmacológicos [2].

Dentro de los insectos, el orden Hymenoptera es considerado uno de los más complejos. Está compuesto por abejas, hormigas y avispas [3], y se divide en dos subórdenes: Symphyta y Apocrita, que sientan las bases evolutivas del desarrollo del sistema endocrino, relacionado al veneno que producen [4].

El veneno de especies de este orden ha sido estudiado por décadas, tanto con el fin de erradicar los efectos adversos de las picaduras por medio de la producción de antídotos, como para la bioprospección de moléculas bioactivas con potencial farmacológico. Estas investigaciones se han enfocado principalmente en abejas, a pesar de la alta toxicidad encontrada en el veneno de avispas [5], que potencialmente alberga componentes biológicamente activos aún por caracterizar y que podrían representar una fuente de nuevas sustancias con aplicaciones biotecnológicas, principalmente en los campos biomédico y agrícola. Esto es relevante puesto que, actualmente se presenta una necesidad importante de producción de nuevos tratamientos para condiciones que atentan contra la vida o la calidad de vida de millones de personas a nivel mundial, principalmente debido a que los fármacos tradicionalmente utilizados resultan insuficientes o ineficientes [6].

El presente documento pretende resaltar el potencial farmacológico que encierra el veneno de avispas de los géneros *Parachartergus* sp. y *Polybia* sp., principalmente para tratar el cáncer, aprovechando la biodiversidad entomológica y capacidades tecnológicas de Costa Rica, aportando con esto a la lucha contra una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La selección de estos géneros para el estudio de su potencial se basó principalmente en el acceso a ellos. Ambos géneros habitan en Costa Rica, siendo *Polybia* sp. el más común tanto a nivel latinoamericano como en el país, por lo que en el caso de realizar investigaciones *in vitro*, se facilitaría su muestreo y comparación con otros estudios. En este sentido, tanto *Parachartergus* sp. como *Polybia* sp, son géneros cuya composición del veneno ha sido investigada previamente, encontrando que el veneno de *Parachartergus* sp. induce respuestas antiinflamatorias, y el de *Polybia* sp, contiene péptidos con capacidad antitumoral.

Caracterización de los géneros *Polybia* y *Parachartergus*

América Latina alberga una gran diversidad de especies del orden Hymenoptera, dentro del cual se encuentran las avispas de los géneros *Polybia* y *Parachartergus*. Dichos géneros forman parte de la subfamilia Polistinae y se distribuyen desde Centroamérica hasta Sudamérica, principalmente en Brasil y Argentina [7]. Polistinae es una de las subfamilias más diversas a nivel taxonómico, perteneciente a la familia Vespidae (suborden Apocrita, orden Hymenoptera), cuya distribución es mundial, colonizando variedad de hábitats. Según Rusina [8], se trata de avispas sociales que se encuentran divididas en 4 tribus, 26 géneros y aproximadamente 958 especies.

Veneno de avispas: reacción biológica

De acuerdo con Perez-Riverol *et al.* [9], los insectos Hymenoptera, son los principales causantes de accidentes por picadura, siendo esta la causa de anafilaxia más común a nivel mundial. Estudios epidemiológicos indican que del 56,6% al 94,5% de la población ha experimentado picaduras al menos una vez en la vida, principalmente por avispas [9]. Los efectos generados a partir de estas contemplan un rango de reacciones, que abarcan desde lesiones locales leves como urticaria, eritemas e inflamaciones, hasta afecciones inmunológicas mortales [10].

Estas reacciones se deben a que las picaduras de avispas causan la formación de edemas debido al aumento de la permeabilidad vascular [11]. Además, el veneno lleva a la activación tanto de genes como de células inflamatorias, tales como mastocitos, macrófagos, neutrófilos, entre otras mediadoras de la inflamación, que luego de activadas, inician un proceso de movilización [11].

El proceso inflamatorio que inducen ha incrementado el interés biotecnológico en el veneno de avispas, con el fin de identificar aquellos componentes bioactivos involucrados en las respuestas alérgicas y la cascada de reacciones relacionadas. En las últimas décadas, se han utilizado herramientas genómicas, proteómicas, bioinformáticas, y otras, con el fin de analizar su composición, estructura e interacciones, en busca de moléculas con actividades biológicas específicas.

Bioactividad del veneno de avispas

Las investigaciones disponibles indican que las respuestas inducidas por el veneno de avispas se deben a que contiene moléculas como toxinas de poliaminas, alérgenos, enzimas, péptidos bioactivos, entre otras [12], motivando su estudio para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunológicas, producción de antimicrobianos, y su efecto en células tumorales [4].

Algunos de los péptidos con actividad antimicrobial encontrados en el veneno de avispas, principalmente del género *Polybia* [9], han despertado interés ante la necesidad de producción de nuevos agentes antibióticos, debido al incremento en la resistencia que los microorganismos han presentado ante antibióticos tradicionales. Según lo descrito por Perez-Riverol *et al.* [9], la acción efectiva de los péptidos encontrados en el veneno se debe a que estos actúan directamente sobre toda la envoltura celular de los microorganismos involucrados, a diferencia de otros antibióticos convencionales que son dirigidos a objetivos muy específicos del microorganismo. La eficiente acción antimicrobial se debe además a la reducción en la capacidad de los microorganismos de formar biopelículas, lo cual se ha reportado principalmente contra *Salmonella sp.* y contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina [13].

Estos mismos péptidos, a su vez, han sido modificados en algunos estudios como el de Torres *et al.* [14], reprogramando sus características, con el fin de mejorar su interacción con membranas cargadas negativamente. Estos péptidos reprogramados, presentan además acción contra parásitos de malaria y células cancerígenas, que se asocian con enfermedades que, según la Organización Mundial de la Salud, cobran la vida de miles (cerca de 409 000 en 2019 en el caso de la malaria) [15], o incluso millones de personas a nivel mundial (en el caso del cáncer) [16].

El potencial farmacéutico del veneno de avispas ha sido mayormente estudiado en Brasil, utilizando *Polybia paulista* como modelo en análisis inmunológicos, proteómicos y peptídicos [9]. En extractos del veneno de estas avispas, se encontró toxinas que interactúan con enzimas vitales, canales iónicos y receptores celulares [9], sentando las bases para futuras investigaciones que conduzcan al desarrollo de nuevas terapias.

Componentes bioactivos con potencial terapéutico

El veneno de avispas está formado por un diverso cóctel de moléculas involucradas en la acción defensiva ante depredadores [17]. Al estudiar el perfil proteómico del veneno de *Polybia paulista*, Perez-Riverol *et al.* [9] identificó las principales moléculas involucradas, y propuso el rol biológico de cada una en la cadena de reacciones causadas por una picadura de la avispa (figura 1). De forma general, destaca tres grandes grupos de moléculas: las proteínas de alto peso molecular, sustancias de bajo peso molecular y péptidos pequeños [18].

Entre las proteínas de alto peso molecular se encuentran las enzimas y alérgenos, como hialuronidasas, alfa glucosidasas, antígeno 5, entre otros [5].

Las sustancias de bajo peso molecular, incluyen principalmente aminoácidos y aminos bioactivas tales como catecolaminas, histaminas y serotonina [9].

De acuerdo con Choi & Lee [5], entre los péptidos pequeños que componen el veneno de avispas se encuentran: los péptidos quimiotácticos, los cuales pueden promover la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares; los péptidos relacionados con las cininas, los cuales son responsables de las reacciones de dolor y aumento de la permeabilidad vascular; y los péptidos mastoparén, que generan la desgranulación de los mastocitos. Estos péptidos pequeños representan cerca del 70% del peso del veneno seco, y de ellos, los más estudiados son los péptidos mastoparén y sus análogos [5], que se componen de entre 10 a 14 aminoácidos, siendo que el más reportado es el formado por 14 residuos. Este se caracteriza por ser anfipático, al estar compuesto por residuos básicos e hidrofóbicos que a su vez forman estructuras helicoidales anfipáticas [19].

El mastoparén además comparte características con moléculas del grupo de péptidos anticancerígenos (ACPs; por sus siglas en inglés). Los ACPs, encontrados en el veneno de varios insectos sociales, como es el caso del género *Polybia*, son polipéptidos pequeños (<50 residuos), catiónicos e inductores de apoptosis celular [20]. Se ha reportado en reiteradas ocasiones su potencial anticancerígeno, principalmente ante el cáncer de mama, de pulmón y leucemia [21] [20] [22] [23]. Este potencial se atribuye a que su estructura de hélice anfipática promueve la formación de poros en las membranas celulares, induciendo la permeabilidad de las mismas, y afectando con ello su funcionamiento, pues dichos péptidos están conformados en su mayoría por aminoácidos catiónicos e hidrofóbicos que otorgan una carga positiva, facilitando la unión de estos a la membrana (negativa) de las células [20]. En esta misma línea, en el veneno de avispas se ha encontrado ACPs relevantes tales como Polybia-MPI, Polybia-MPII y Polybia-MPIII, principalmente en relación a lo propuesto por Siddiqua, Khattak & Nwaz [24], con respecto a la alta susceptibilidad de la membrana de células tumorales a péptidos líticos, en comparación con la de células normales.

De acuerdo con Moreno & Giralt [4], el efecto del mastoparén sobre las células se debe, además, a la interrupción de la transducción de señal a nivel transmembrana, la movilización de calcio, entre otras funciones celulares, a raíz de su interacción directa con proteínas G de la capa interna de la membrana celular [4] [9].

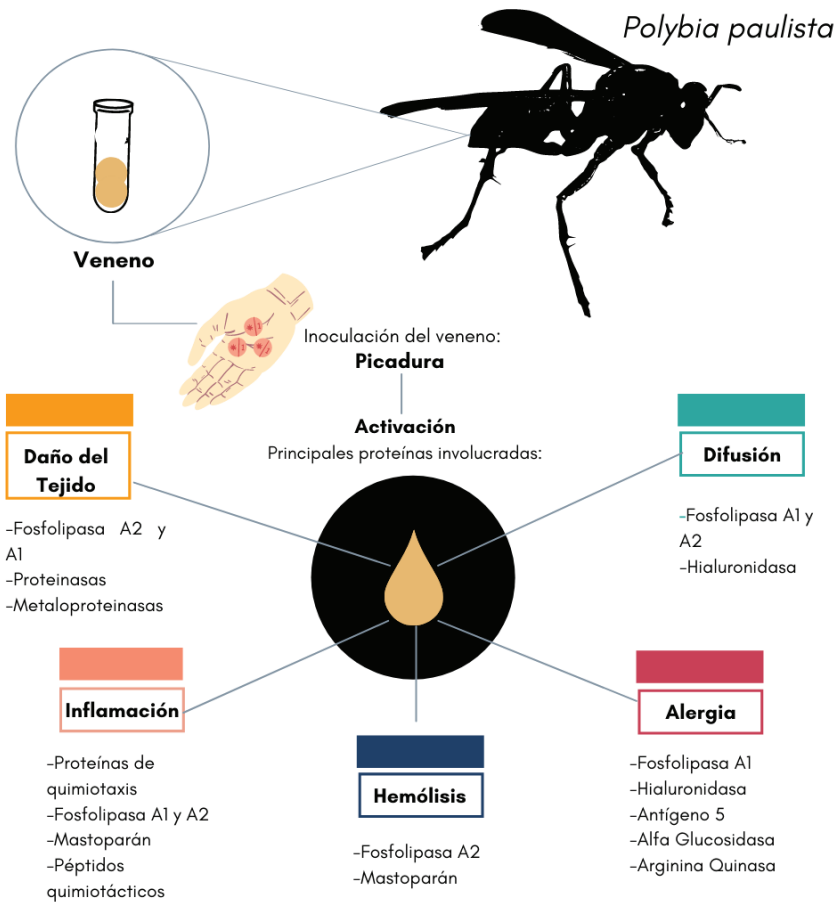


Figura 1. Péptidos y proteínas contenidas en el veneno de la avispa *Polybia paulista*, con relación al efecto que desencadenan al ser inoculado el veneno en un organismo (Modificado de [9]).

Péptidos de veneno como terapias alternativas contra el cáncer

El interés de buscar nuevas terapias contra el cáncer responde a una necesidad mundial debido a la alta morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Según datos de la Organización Mundial de la Salud [16], el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, provocando al año un aproximado de 10 millones de fallecimientos, siendo actualmente el cáncer de seno el de mayor incidencia al reportarse 2,26 millones de casos nuevos sólo en el año 2020. Un 70% del total de casos de cáncer se da en países de ingresos medios o bajos, lo que dificulta brindar atención apropiada, temprana y efectiva contra este padecimiento.

En Costa Rica, de acuerdo con los datos brindados por el Ministerio de Salud [25] en el 2019, entre los cinco tipos de cáncer de mayor prevalencia y mortalidad se encuentran: piel, mama, próstata, colon y gástrico, siendo el cáncer de mama uno de los más costosos de tratar. El impacto económico asociado a la compra de tratamiento convencional, representa para el país una inversión considerablemente alta. Solamente en el año 2018 la Caja Costarricense del Seguro Social destinó un total de ₡39 542 millones en la compra de este tipo de terapias, representando más de un cuarto del presupuesto total para la adquisición de medicamentos de dicha institución, y su demanda aumenta cada año. Estos tratamientos quimioterapéuticos, si

bien mejoran el pronóstico de muchos pacientes, presentan una efectividad baja, o presentan efectos adversos perjudiciales para la salud debido a la baja especificidad del fármaco a las células cancerígenas [24].

Lo anterior incrementa el interés en el estudio de péptidos como el mastoparén, principalmente debido a la disminución de efectos tóxicos en comparación a tratamientos convencionales, y su mayor selectividad sobre modificaciones químicas y optimizaciones de la carga [26]. Además, presentan ventaja sobre los fármacos químicos tradicionales en cuanto a la baja resistencia que presentan las células objetivo a ellos, esto se debe a que estos péptidos presentan su efecto a través de la interacción biofísica con la membrana de la célula, lo cual depende de variables tales como la carga neta del péptido, su hidrofobicidad y anionicidad y fluidez de las membranas de las células [26].

Algunos grupos de trabajo se han enfocado en diseñar estrategias para dirigir esta terapia a las células objetivo, con el fin de aumentar su especificidad a células tumorales, minimizar la toxicidad y ralentizar la degradación de los péptidos en el torrente sanguíneo. En este sentido, Moreno, *et al.* [23], así como Yamada *et al.* [27], proponen técnicas de encapsulación del veneno para apuntar a un receptor específico de la célula tumoral, incrementando su efectividad y disminuyendo su toxicidad.

Posibilidades de bioprospección de compuestos bioactivos de veneno de avispas en Costa Rica

Costa Rica, en su territorio de tan solo 51 000 km², posee una de las mayores concentraciones de especies por unidad de área, albergando aproximadamente 5% de la diversidad mundial, lo que lo coloca entre los 20 países más biodiversos del mundo [28]. De las más de 500.000 especies que refugia el país, se estima que 365.000 son insectos, lo cual posiciona a Costa Rica como un país privilegiado en cuanto a material para generar investigaciones en el área de la “biotecnología amarilla”, con gran potencial para desarrollar productos y servicios.

La relevancia biotecnológica atribuida hasta el momento a los insectos está ligada principalmente a investigaciones orientadas a la agricultura, en el campo de control biológico de plagas. Sin embargo, su potencial va mucho más allá, ya que el país cuenta con capacidades instaladas de infraestructura, equipamiento, recurso humano y otros recursos necesarios para apostar por la bioprospección de nuevas moléculas con fines terapéuticos, aprovechando así su biodiversidad. Múltiples centros de investigación estatales, así como iniciativas privadas han desarrollado recientemente líneas de investigación relacionadas, contribuyendo a que Costa Rica se posicione como uno de los países líder en “biotecnología amarilla”. A modo de ejemplo, se puede mencionar el Centro de Investigación en Biotecnología, y sus investigaciones sobre mora (*Rubus adenotrichos* Schltdl), guayaba (*Psidium guajava*), ciruelo (*Prunus domestica*), anona (*Annona cherimola*) y otras plantas con potencial bioactivo. Dentro de sus quehaceres, este centro de investigación desarrolla proyectos que incluyen investigaciones en productos naturales, metabolitos secundarios, compuestos antioxidantes, etnobotánica, entomología, bioprocesos, farmacognosia y cultivo de tejidos de células animales y vegetales con el objetivo de aprovechar los recursos bióticos como fuente de compuestos bioactivos que puedan contribuir a mejorar la salud y calidad de vida humanas [29] [30].

En Costa Rica existe una gran variedad de especies por explorar. El estudio de especies abundantes y distribuidas en diferentes hábitats puede resultar aún más productivo, pues la composición del veneno puede variar debido a factores genéticos o ambientales, como se ha observado en estudios del veneno de hormiga y escorpión [31] [32].

La bioprospección de componentes bioactivos de veneno de avispas en Costa Rica representa un potencial subexplotado, principalmente con fines anticancerígenos. Como se mencionó, el perfil proteómico reportado para el veneno de *Polybia paulista*, motiva a estudiar también el veneno de diferentes insectos en Costa Rica, considerando que los componentes del veneno pueden diferir entre diferentes zonas geográficas, así como entre especies y en función de sus depredadores y presas [19]. Estos componentes por lo general están orientados a afectar los sistemas críticos de los organismos presa, como los sistemas neuromuscular y hemostático, para garantizar la inmovilización u otras respuestas. Nuestro grupo de trabajo propone caracterizar el veneno de dos géneros de avispa, *Polybia* y *Parachartergus*, principalmente debido a su distribución a lo largo del país, evidencia en especies relacionadas, y otros factores, que sugieren la presencia de moléculas bioactivas en ellos.

Consideraciones finales y perspectivas a futuro

Los insectos en Costa Rica representan una gran parte de su diversidad biológica que alberga un enorme potencial en términos de moléculas bioactivas con aplicaciones farmacológicas e industriales de gran utilidad. No obstante, el estudio insuficiente de los mismos, los trámites para acceder a los organismos de interés, los costos asociados y otros aspectos representan limitantes para su estudio y explotación.

El análisis químico del veneno de estas avispas por medio de técnicas de proteómica avanzada, como la espectrometría de masas permitiría determinar diferencias entre las proteínas y péptidos reportados en avispas analizadas en otros países y las presentes en Costa Rica. Posteriormente, la determinación de capacidad antitumoral del veneno, puede ser evaluada *in vitro* por medio del estudio de su efecto en la actividad metabólica (vías específicas y su regulación), la citotoxicidad selectiva, expresión de biomarcadores (como las caspasas asociados a vías de apoptosis intrínseca, extrínseca, u otros tipos de muerte celular como NF-κB) en células tanto normales como cancerígenas, activación de inflamación, de respuesta inmunitaria, entre otros aspectos, lo cual es actualmente factible en el país.

La biotecnología tiene un potencial infinito, la naturaleza que nos rodea está llena de compuestos que podrían ser de utilidad pero que permanecen aún desconocidos. Aprovechar los recursos naturales de forma responsable establece una oportunidad para hacer disponibles nuevos fármacos con el potencial de mejorar la calidad de vida de muchas personas. A la vez, los productos pueden ser de alto valor agregado y alta competitividad en la industria biotecnológica, representando opciones laborales y de generación de recursos al país, impulsando además con esto la investigación y desarrollo de más productos relacionados o complementarios.

Considerando lo anterior, se incita al desarrollo científico y estudio de los insectos y biodiversidad del país y la región, particularmente de los géneros *Polybia* y *Parachartergus*; así como a colaborar a este objetivo entre entidades gubernamentales y el sector privado, de forma que los análisis puedan ser más ambiciosos y exhaustivos, con el fin de obtener un mejor aprovechamiento de la riqueza que aquí se encuentra en beneficio de la sociedad.

Referencias

- [1] Sánchez-Bayo, F., & Wyckhuys, K. (2019). "Worldwide decline of the entomofauna: A review of its drivers". *Biological conservation*, 232, 8-27.
- [2] Fratini, F., Cilia, G., Turchi, B., & Felicioli, A. (2017). "Insects, arachnids and centipedes venom: A powerful weapon against bacteria. A literature review." *Toxicon*, 130, 91-103.
- [3] Zumbado, M., & Azofeifa, D. (2018). "Guía Básica de Entomología Costa Rica y Centro América Insectos de importancia agrícola." Programa Nacional de Agricultura Orgánica (PNAO), 132-14

- [4] Moreno, M., & Giralt, E. (2015). "Three Valuable Peptides from Bee and Wasp Venoms for Therapeutic and Biotechnological Use: Melittin, Apamin and Mastoparan". *Toxins*, 7(4), 1126–1150. doi:10.3390/toxins7041126
- [5] Choi, M. B., & Lee, Y. (2020). "The structure and antimicrobial potential of wasp and hornet (Vespidae) mastoparans: A review." *Entomological Research*. doi:10.1111/1748-5967.12457
- [6] Xue, H., Li, J., Xie, H., & Wang, Y. (2018). "Review of drug repositioning approaches and resources." *International journal of biological sciences*, 14(10), 1232.
- [7] O'Donnell, S., & Hunt, J. (2013). "Group hunting by workers of two Neotropical swarm-founding paper wasps, *Parachartergus apicalis* and *Agelaia* sp." *Insectes Sociaux*, 60(3), 369-372.
- [8] Rusina, L.(2015). "Principles of organization of polistineae (Hymenoptera, Vespidae) population." *Entomological Review*, 95(8), 1036–1050. doi:10.1134/s0013873815080102
- [9] Perez-Riverol, A., dos Santos-Pinto, J., Lasa, A., Palma, M., & Brochetto-Braga, M.(2017). "Wasp venom: Unravelling the toxins arsenal of *Polybia paulista* venom and its potential pharmaceutical applications." *Journal of Proteomics*, 161, 88–103. doi:10.1016/j.jprot.2017.04.016
- [10] Sturm, G., Varga, E., Roberts, G., Mosbech, H., Bilò, M., Akdis, C., ... Muraro, A. (2017). "EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy." *Allergy*, 73(4), 744–764. doi:10.1111/all.13262
- [11] Muller, J. D. A. I., Moslaves, I. S. B., de Oliveira, E. J. T., Portugal, L. C., Oliveira, R. J., Mortari, M. R., & Toffoli-Kadri, M. C. (2020). "Pro-inflammatory response induced by the venom of *Parachartergus fraternus* wasp." *Toxicon*. 190, 11-19.
- [12] Silva, J., Neto, L., Neves, R., Gonçalves, J. C., Trentini, M. M., Mucury-Filho, R., ... Mortari, M. R. (2017). "Evaluation of the antimicrobial activity of the mastoparan *Polybia-MPII* isolated from venom of the social wasp *Pseudopolybia vespiceps testacea* (Vespidae, Hymenoptera)." *International Journal of Antimicrobial Agents*, 49(2), 167–175. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.11.013
- [13] Syed, H., Tauseef, M., & Ahmad, Z. (2018). "A connection between antimicrobial properties of venom peptides and microbial ATP synthase." *International journal of biological macromolecules*, 119, 23-31.
- [14] Torres, M. D., Pedron, C. N., Higashikuni, Y., Kramer, R. M., Cardoso, M. H., Oshiro, K. G., ... & Lu, T. K. (2018). "Structure-function-guided exploration of the antimicrobial peptide polybia-CP identifies activity determinants and generates synthetic therapeutic candidates." *Communications biology*, 1(1), 1-16.
- [15] Organización Mundial de la Salud. (2020). "Informe Mundial 2020 Sobre el Paludismo." Recuperado de: https://www.who.int/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2020-briefing-kit-sp.pdf?sfvrsn=a6de03a5_11
- [16] Organización Mundial de la Salud. (2020). "Global Initiative for Cancer Registry Development." Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [17] Dias, N. B., de Souza, B. M., Gomes, P. C., & Palma, M. S. (2014). "Peptide diversity in the venom of the social wasp *Polybia paulista* (Hymenoptera): a comparison of the intra-and inter-colony compositions." *Peptides*, 51, 122-130
- [18] Dos Santos-Pinto JRA, Perez-Riverol A, Lasa AM et al. (2018) "Diversity of peptidic and proteinaceous toxins from social Hymenoptera venoms." *Toxicon* 148: 172–19.
- [19] Lee SH, Baek JH, Yoon KA (2016) "Differential Properties of Venom Peptides and Proteins in Solitary vs. Social Hunting Wasps." *Toxins (Basel)* 8: 32
- [20] Hilchie, A. L., Sharon, A. J., Haney, E. F., Hoskin, D. W., Bally, M. B., Franco, O. L., ... & Hancock, R. E. (2016). "Mastoparan is a membranolytic anti-cancer peptide that works synergistically with gemcitabine in a mouse model of mammary carcinoma." *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1858(12), 3195-3204.
- [21] Hoshina, M. M., Santos, L. D., Palma, M. S., & Marin-Morales, M. A. (2013). "Cytotoxic, genotoxic/antigenotoxic and mutagenic/antimutagenic effects of the venom of the wasp *Polybia paulista*." *Toxicon*, 72, 64-70.
- [22] de Souza, B. M., da Silva, A. V. R., Resende, V. M. F., Arcuri, H. A., dos Santos Cabrera, M. P., Neto, J. R., & Palma, M. S. (2009). "Characterization of two novel polyfunctional mastoparan peptides from the venom of the social wasp *Polybia paulista*." *Peptides*, 30(8), 1387-1395.
- [23] Moreno, M., Zurita, E., & Giralt, E. (2014). "Delivering wasp venom for cancer therapy." *Journal of controlled release*, 182, 13-21.
- [24] Siddiqua, A., Khattak, K., & Nwaz, S. (2019). "Venom proteins; Prospects for anticancer therapy." *Pak. J. Biochem. Mol. Biol*, 52(2), 15-26.
- [25] Ministerio de Salud de Costa Rica. (2019). "Análisis de la Situación de Salud 2018." Memoria Institucional, Mayo 2019. Recuperado de: https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria_2014_201_8/memoria_institucional_2018.pdf

- [26] Dongol, Y., L Dhananjaya, B., K Shrestha, R., & Aryal, G. (2016). "Wasp venom toxins as a potential therapeutic agent." *Protein and peptide letters*, 23(8), 688-698.
- [27] Yamada, Y.; Shinohara, Y.; Kakudo, T.; Chaki, S.; Futaki, S.; Kamiya, H.; Harashima, H. "Mitochondrial delivery of mastoparan with transferrin liposomes equipped with a pH-sensitive fusogenic peptide for selective cancer therapy". *Int. J. Pharm.* 2005, 303, 1–7.
- [28] Pullaiah, T. (Ed.). (2018). "Global Biodiversity: Volume 4: Selected Countries in the Americas and Australia." CRC Press.
- [29] Rosales-López C., Arnáez-Serrano E., Moreira- González I., Garro-Monge, G., Agüero-Hernández A. L., Jiménez-Quesada K., Abdelnour-Esquivel, A., & Calvo-Castro, L. (2019). "Investigaciones en plantas con potencial bioactivo." *Revista Tecnología En Marcha*, 32(9), Pág 12–21. <https://doi.org/10.18845/tm.v32i9.4621>
- [30] Morales-Sánchez, J., Ulloa-Fernández, A., Castro-Piedra, S., Centeno-Cerdas, C., & Calvo-Castro, L. A. (2019). "Cultivo Celular e Ingeniería de Tejidos: Aplicaciones en Biomedicina." *Revista Tecnología en Marcha*, g-56.
- [31] Cologna, C. T., dos Santos Cardoso, J., Jourdan, E., Degueldre, M., Upert, G., Gilles, N., ... & Quinton, L. (2013). "Peptidomic comparison and characterization of the major components of the venom of the giant ant *Dinoponera quadriceps* collected in four different areas of Brazil." *Journal of proteomics*, 94, 413-422.
- [32] Badhe, R.V., Thomas, A.B., Harer, S.L., Deshpande, A.D., Salvi, N., Waghmare, A., 2006. "Intraspecific variation in protein of red scorpion (*Mesobuthus tamulus*, Coconsis, Pocock) venoms from Western and Southern India." *J. Venomous Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* 12, 612-619.