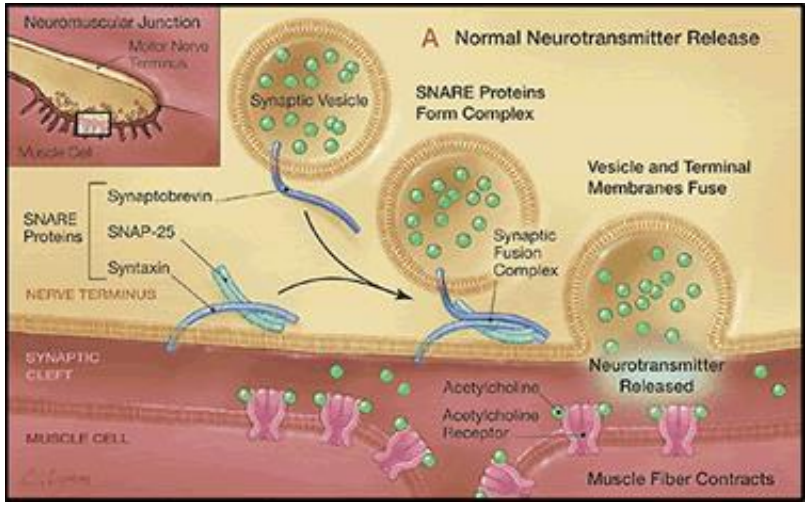
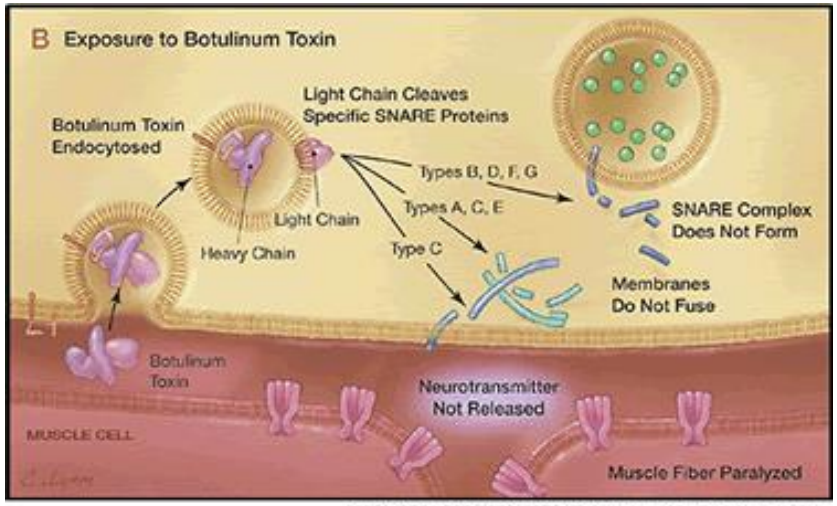
Neurotoxikológia V.

Természetes toxinok – mikrobiális és állati eredetű mérgek

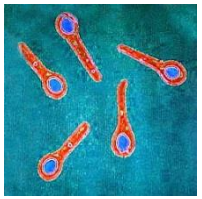
Bakteriális toxinok

- neurotoxinok termelése: *Clostridium* genus
- spóraképző, Gram+ bacillusok, anaerob környezet (talaj, tengeri, édesvízi üledék, emlősök bélcsatornája)
- *Clostridium tetani, Clostridium botulinum*
- tetanus és botulinum toxinok: polipeptidek, Zn-aktiválta proteázok, neuromuszkuláris szinapszisokból felvevődnek a perifériás idegvégződésekbe, synaptobrevin, syntaxin, SNAP-25 hasítása → transzmitterürülés gátlása
- eltérő tünetek, mert más idegsejt-preferencia!





JAMA. 2001;285:1059-1070. © American Medical Association



Tetanusz

- mély sebekben kelnek ki a spórák
- toxin retrográd axonális transzporttal és transz-szinaptikusan szállítódik a gerincvelő, nyúltvelő gátló idegvégződéseibe → váltakozva görcsök és gyengeség, agyidegek érintettsége
- betegség típusai: generalizált (merevség és fájdalom caudalis irányban terjed, lokális (pl. cephalikus), újszülöttkori (Afrika, DK-Ázsia)
- világszerte kb. 1 millió † évente, fele újszülöttkori
- tünetek: nyakmerevség, torokfájás, szájzár, izomrángások, -merevség
- spontán v. reflexes görcsök, csonttörés, ínszalagszakadás, veg. tünet
- kezelés: sebfertőtlenítés, antibiotikum, nyugtató, izomrelaxáns, mesterséges lélegeztetés, légutak védelme, veg. tünetek kezelése
- passzív immunizálás (anti-tetanusz Ig) } test eltérő pontjain
- aktív immunizálás (tetanusz toxoid) } test eltérő pontjain
- felnőtteknél ált. teljes gyógyulás, izomgörcshajlam maradhat

Botulizmus

- botulinumtoxin a legerősebb ismert méreg (LD_{50}= 1 ng/kg)
- sebek elfertőződése
- romlott (toxintartalmú) étel fogyasztása (konzerv, házilag eltett étel)

- intesztinális (a spórák a bélben kelnek ki, betegség/antibiotikumkúra után ill. csecsemőknél- föld, méz!)
- inhalációs (bioterrorizmus)
- toxin a neuromuszkuláris szinapszisban marad
- tünetek: fejtől lefelé terjedő petyhüdt bénulás, érzőrendszer, autonóm idegrendszer nem, KIR ritkán érintett

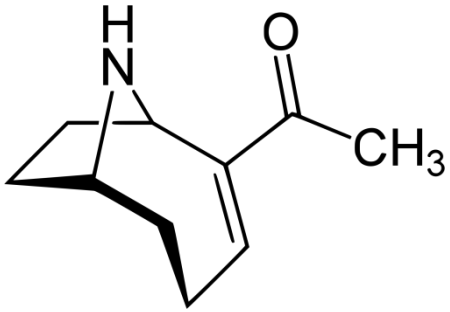
- kezelés intenzív osztályon, mesterséges lélegeztetés, antitoxin
- halálozás < 10%, de gyógyulás hónapokig elhúzódhat
- kozmetika: Botox

Egysejtűek

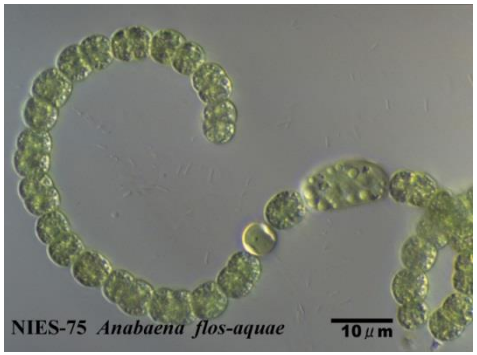
<u>Kékmoszatok (*Cyanobacteria*)</u>

vízvirágzás, sokféle toxin, bőrirritációt is okoznak

- anatoxin-a (*Anabena flos-aquae*) : nAChR agonista izommerevség, rángások, légzésbénulás
- anatoxin-a(s): ACE gátló – nyáladzás, hányás, hasmenés
- saxitoxin: Na^+-csatorna gátló – zsibbadás, izomgyengeség, bénulás, légzési elégtelenség

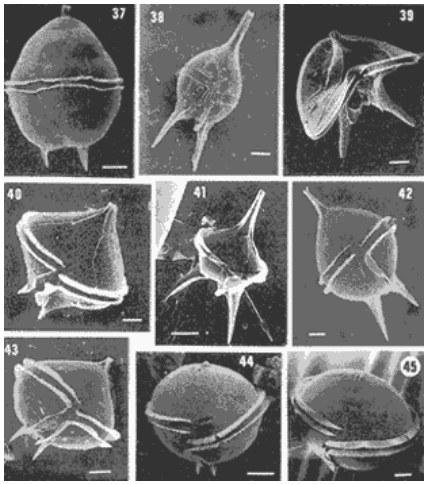


Anatoxin-a



Anabaena flos-aquae

Egysejtűek



<u>Páncélos ostorosok (*Dinoflagellata*)</u>

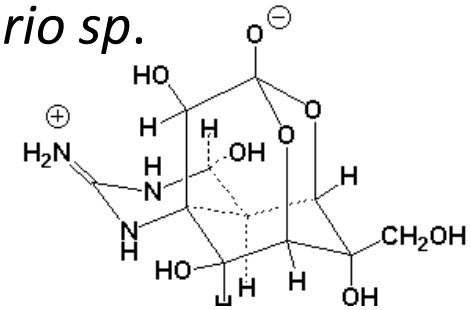
tenger gyümölcseiben, kagylókban, halakban felhalmozódás

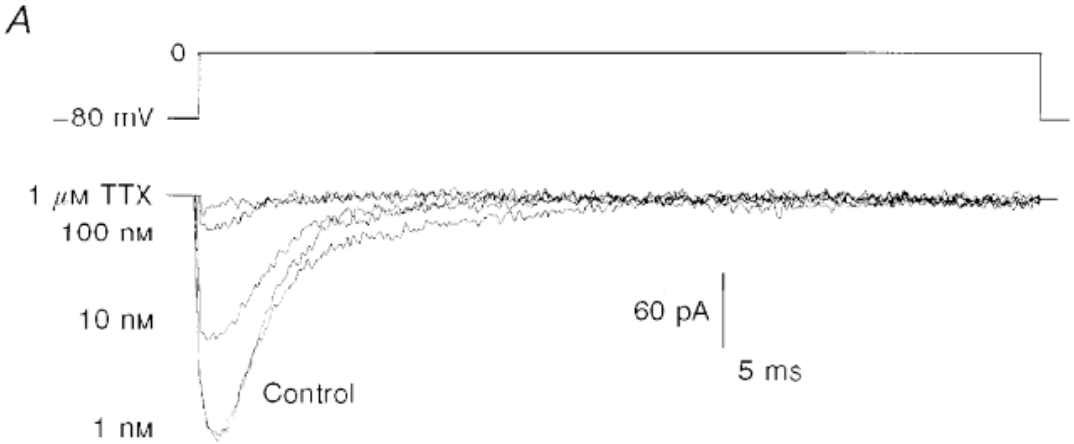
- saxitoxin: Na^+-csatorna gátló
  – PSP=paralytic shellfish poisoning
- brevetoxin: Na^+-csatorna agonista
  – NSP=neurotoxic shellfish poisoning

  ismétlődő tüzelés, transzmitterfelszabadulás pl. hisztamin, légzési nehézségek
- domoinsav (vörösalgákban is): KAIN receptor agonista, excitotoxicitás
  – ASP=amnesic shellfish poisoning : szédülés, ataxia, zavartság, rövidtávú memóriavesztés, görcsök
- tetrodotoxin: Na^+-csatorna gátló

Tetrodotoxin (TTX)

- Na^+-csatorna gátló (~saxitoxin)
- nagyon erős méreg, légzőizmok bénulása
- gömbhalfélék (*Tetraodontiformes*) (Japán: fugu), polip
- szimbionta baktériumok termelik: *Pseudomonas, Vibrio sp*.
- gyógyászat: aritmia, terminális fájdalomcsillapítás
- kutatásban szerep: specifikus csatornablokkoló





Hollywood et al., 1997 J. Physiol.

Állati mérgek

Aktívan\passzívan mérgező állatok

<u>Pókok, skorpiók</u>

- skorpiók *(Buthidae):* Dél-, Közép-Amerikában, É-Afrikában veszélyes
- pókok: trópusi fajok (D-Amerika, Ausztrália), mérsékelt égövön is előforduló fajok - fekete özvegy (*Latrodectus sp.)*
- méreg fehérjék keveréke (idegmérgek, vérmérgek, emésztőenzimek)
- csípés fájdalmas (enzimek), ödéma
- neurotoxinok: ACh-felszabadulás serkentése (vegetatív tünetek)
  Na^+, K^+, Ca^{2+}-ioncsatorna hatás (idegrendszer ált. túlserkentődése)
  pl. latrotoxin: preszinapszisba Ca^{2+}-beáramlást serkent
- fájdalom, zsibbadás, szédülés, izzadás, izomgörcs, vérnyomás-ingadozás, szívelégtelenség, légzési nehézség
- fekete özvegy csípés kezelése: szérum

Méhek, darazsak

- mérgező fehérjék keveréke (enzimek+egyéb hatóanyagok)
- mellitin, apamin – CNS hatás, apamin Ca^{2+}-aktiválta K^{+}-csat blokkolás, mellitin membránpermeabilizáló, hízósejteket aktivál
- + biogén aminok: ACh, HA, 5-HT
- ált. helyi irritáció
- >10 csípés esetén émelygés, hányás, hidegrázás
- kb. 200 csípés halálos lehet, tüdőödéma, szívritmuszavar, légzésbénulás
- kialakulhat immunitás
- allergia – anafilaxiás sokk veszélye (Adr, szteroid, antiHA)

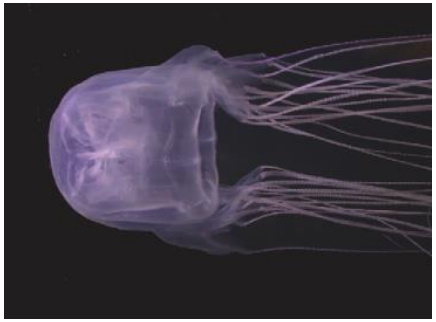
Medúzák

- csalánsejtek, méreganyagaikról még viszonylag keveset tudunk
- medúza-riadó esetén ne menjünk úszni!
- hálókkal kerített strandok, vízimentők
- védőruházat (búvárruha, szörfruha)
- elsősegély: ecetes vízzel lemosás, hűtés, nyomókötést már nem ajánlják
- néhány méreg ellen van ellenanyag

Medúzák

<u>Kockamedúza</u> (*Chironex fleckeri*, „tengeri darázs”)

- legveszélyesebb faj, Ausztrália
- hirtelen, fájdalmas halál, keringés, légzés összeomlása
- méreganyag fehérje, dermatonekrotikus, szívben ingerületvezetési zavarok, blokk, vérnyomásingadozás, szívmegállás, izomgörcsök
- sejtszinten: membránpórusok jönnek létre, Na-beáramlás, majd Ca is, sejthalál
- csípés helye ödéma, nekrózis, később allergiás reakció
- van ellenméreg (Ig), elsősegély: ecettel lemosás vagy jég



Tiballs, 2006

Medúzák

Tiballs, 2006

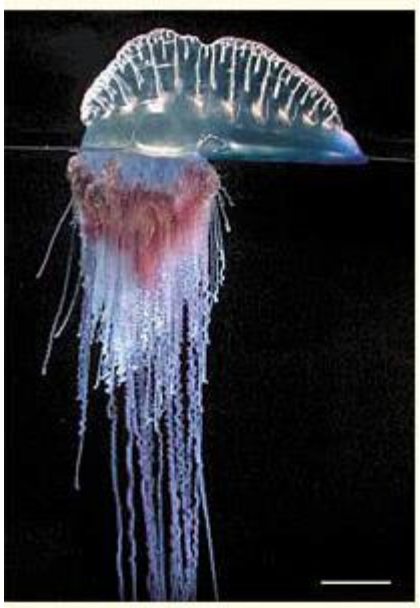
Irukandji (*Carukia barnesi*, „kis kockamedúza”)

- Ausztrália, USA déli része, D-Ázsia is érintett
- csípés helye nem nagyon fájdalmas, de fél-egy órával később szisztémás tünetek
- méreg Na-csatorna modulátor, katekolamin-felszabdulást okoz (tachycardia, magas vérnyomás)
- háti fájdalom (alul), izomgörcs, hasi fájdalom, görcs, hányinger, izzadás, fejfájás, ingerültség
- 1-2 nap múlva elmúlik
- néhány haláleset: kialakulhat szívelégtelenség, tüdőödéma, agyvérzésa magas vérnyomás miatt
- több rokon faj, tünetek súlyossága eltérő
- kezelés: opiát fájdalomcsill, magnézium (adrenerg hatást ellensúlyozza)

Medúzák

<u>Portugál gálya</u> *(Physalia physalis)*

- mindig a felszínen, vitorlázik is
- világszerte elterjedt a melegebb tengerekben (Atlanti-ó is), haláleset is
- méreg fehérje ill. glikoprotein, hemolitikus komponens, GluR-blokkoló, hízósejtek hólyagocskáinak ürítése, His-felszab, értágító, szívben ingerületvezetési zavar, simaizomösszehúzó
- sejtszinten: membrán permeabilizálása
- csípés fájdalmas, gyöngysorszerű nyom, 1 nap alatt elmúlik
- előfordulhat fejfájás, hányás, hasi fájdalom, eszméletvesztés
- néhány haláleset – légzésleállás



earthhistory.org.uk, scale bar 5 cm

Medúzák

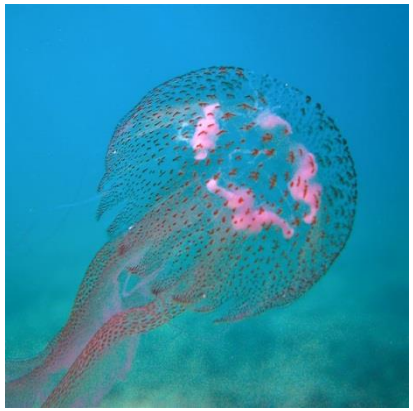
<u>Szakállas medúza</u> *(Cyanea capillata)*

- több mint 1 m-es átmérő, több méteres tapogatók
- hideg tengerekben (Atlanti-, Csendes-ó)
- mérgező fehérje, kardiotoxikus, Na-csatorna modulátor
- haláleset nem ismert, hólyagok, hányinger, hasfájás, izzadás, izomgörcs, légzési elégtelenség lehet
- Európában XX. sz. elején neurológiai terápiában használták

Földközi-tengeri medúzák

Világító medúza (Pelagia noctiluca)

- nyílt tengeren, éjjel foszforeszkál, 3-10 cm
- világszerte előfordul
- 1970-80-as évek tömegesen
- méreganyag citotoxikus, antigén-hatású
- haláleset nem ismert, helyi fájdalom, kiütések, ödéma, sok csípés után légzési nehézség, szédülés, hányás, vérnyomásesés



wikipedia.org

Barna medúza *(Cotylorhiza tuberculata)*

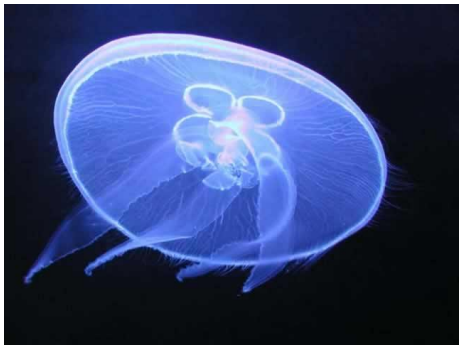
- endemikus földközi-tengeri faj
- ártalmatlannak tekintik
- bőrtüneteket okozhat

pinterest.com

Földközi-tengeri medúzák

<u>Fülesmedúza</u> *(Aurelia aurita)*

- világszerte
- viszonylag ártalmatlan, csalánkiütés, csípés helye begyulladhat
- allergia alakulhat ki
- kísérletesen bőrnekrotikus, membrán-permeabilizáló, hemolitikus hatás, enzimek



uniprot.org

<u>Rhopilema nomadica</u>

- nagyméretű, trópusi, Vörös-tenger felől
- fájdalmas bőrpír
- ritkán szisztémás tünetek, kiütések késleltetve
- méreg proteáz, PLA2, hemolitikus aktivitás

mille-animali.com

Kúpcsigák

- *Conus* nemzetség (≈500 faj)
- conopeptidek/conotoxinok: zsákmányszerzés, védekezés, agresszió
- 100-féle összetevő fajonként, nemzetség >50 ezerféle anyag
- trópusi tengerek, Ausztrália
- méreg egy szigonyszerű üreges fogon keresztül jut az áldozatba
- ragadozók (férgek, puhatestűek, halak)
- főleg a halakat zsákmányoló fajok mérge veszélyes az emberre
- kis peptidek (12-30 aminosav), egyik csoport jellemzője sok S-S híd, sok poszttranszlációs módosítás
- ált. ioncsatornákat modulálnak (v GPCR), magas specificitás

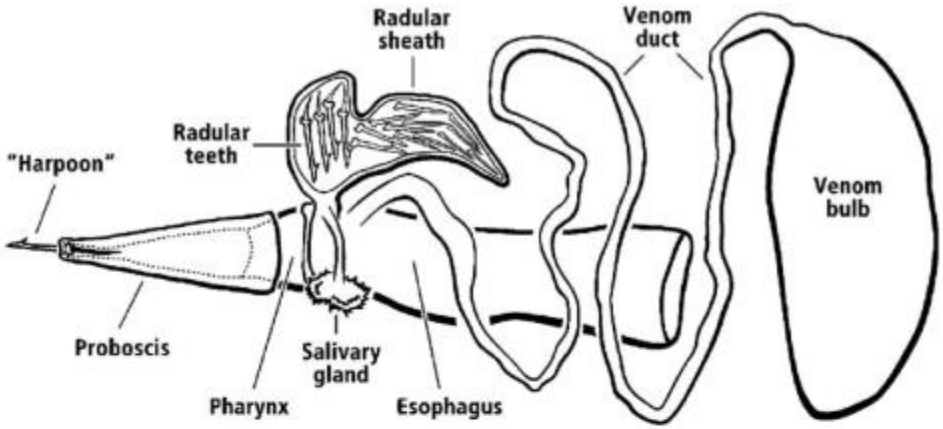
Térképes kúpcsiga

McIntosh & Jones, 2001

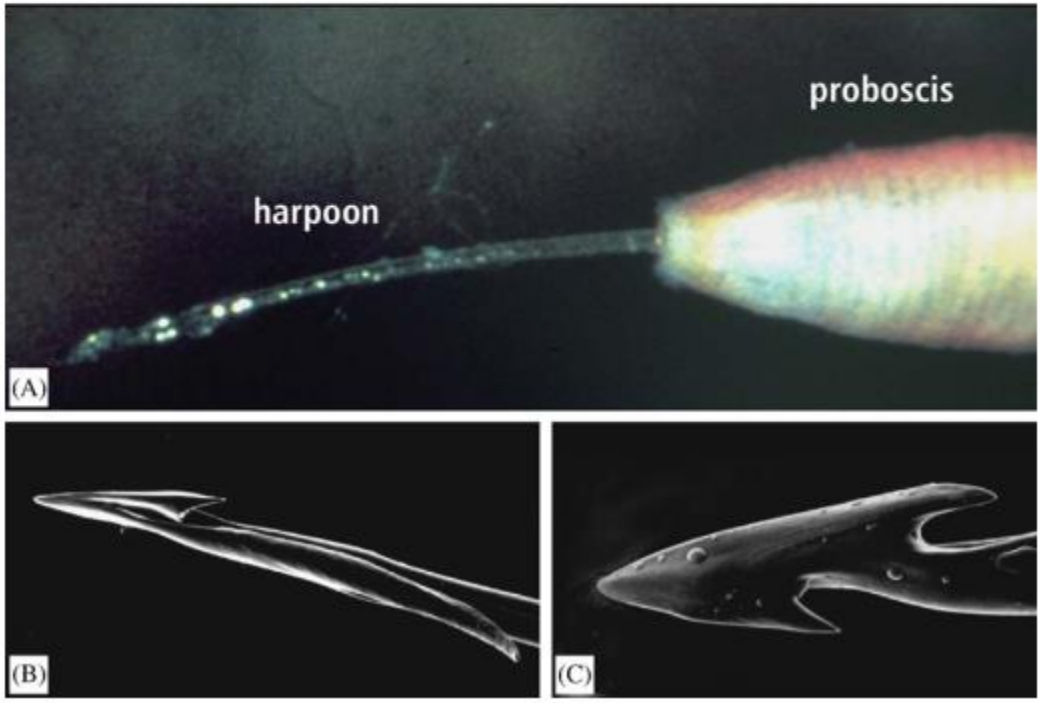
Textilmintás kúpcsiga

Kúpcsigák

méregkészülék



szigonyszerű radula



Norton & Olivera, 2006

Kúpcsigák

- különböző méregcsoportok “neurofarmakológiai koktélt “ alkotnak: azonnali bénítás (Na^+, K^+-csatorna, nAChR, preszinaptikus Ca^{2+}-csatorna), érzékelés megzavarása
- egyes peptidek igen magas , altípus-specifitást mutatnak!
- μ-konotoxinok – feszültségfüggő Na^+-csatorna gátlása, TTX és saxitoxin kötődéssel átfedés
- δ-konotoxinok – feszültségfüggő Na^+-csatornák inaktiváció gátlása
- κ-konotoxinok – feszültségfüggő K^+-csatornák gátlása
- ω-konotoxinok – preszinaptikus feszültségfüggő Ca^{2+}-csatornák gátlása, kutatási + terápiás jelentőség
- α-konotoxinok – nAChR kompetitív gátlása, kutatási jelentőség
- σ-konotoxin – 5-HT_3 receptor gátlása
- conantokinok – NMDA-receptor antagonisták
- + GPCR-eken ható peptidek (vazopresszin-, neurotenzin-receptor)
- + azok, amelyek célpontját még nem azonosították…

Kúpcsigák

<u>kúpcsiga szúrása</u>

- emberre is halálos lehet
- tünetek: erős fájdalom, zsibbadás, izombénulás (kettőslátás, homályos látás, nyelési, légzési nehézség, reflexek kiesése)
- kezelés: nincs specifikus antidótum!
- keringés, légzés támogatása, gyógyulás hetekig tarthat

<u>méreg terápiás jelentősége</u>

- gyógyszerkutatás: krónikus fájdalom, epilepszia, kardiovaszkuláris betegségek, stroke, mozgászavarok, spaszticitás…
- ziconotide (szintetikus ω-konotoxin) – krónikus fájdalom, N típusú Ca^{2+}-csatornák gátlása, keskeny terápiás ablak
- conantokin-G – epilepszia , klinikai fázisban

Kétéltűek

<u>Nyílméregbékák</u> *(Dendrobatidae)* – Amerika trópusi vidékei

- 250 faj, élénk színek, kémiai védelem ragadozók/paraziták ellen
- méreganyagaik egy része a táplálékból származik (hangyák, atkák)
- bőrmirigyek: batrachotoxinok - Na^+-csatorna inaktiváció gátlása, lipofil, halálos adag: 0,1 mg
- szívritmuszavar, zsibbadás, mozgászavarok, konfúzió…
- epibatidin: nAChR agonista (nagyobb cc. mAChR is) – erős fájdalomcsillapító hatás, de nem lett gyógyszer belőle

Kétéltűek

<u>Varangyok</u> *(Bufo sp.)*

bőrük , nyálmirigyük bufotoxinokat tartalmazhat

ősi kínai gyógyítás szárított varangybőr

- bufogeninek -szívglikozid, Na^+-K^+-pumpa gátlása
- biogén aminok (5-HT, HA, DA, Adr)
- bufotenin – hallucinogén, 5-HT-szerű

Barna varangy

Fametszet 1579: varangyait etető boszorkány (wikipedia.org)

Óriás/agavarangy

Kígyók

- csörgőkígyófélék, mérgessiklófélék, tengerikígyófélék, viperafélék
- Magyarország: keresztes vipera (*Vipera berus*), rákosi vipera *(Vipera ursinii rakosiensis)*
- kígyómarás tünetei: ödéma, szédülés, hányinger, vérnyomás ↓, testhőm↓, izomgyengeség, félig zárt szemhéj, gyenge mimika
- kezelés: hosszútávú megfigyelés, nyomókötés (nyirokérrendszer), tüneti kezelés, antibiotikum
- specifikus ellenméreg (antivenin, antiszérum= antitestek)
- kimenet függ a marás helyétől, bejutott méreganyag mennyiségétől
- LD_{50} egéren 0,2-10 mg/kg, méreg mennyisége fajfüggő
- letalitás emberen: keresztes vipera 1%, fekete mamba 100%

Keresztes vipera

Rákosi vipera

Méreg összetétele

- méregmirigy = módosult nyálmirigy, szabályozható kibocsátás
- fehérjék - toxalbuminok:
- α-neurotoxinok pl. bungarotoxin: nAChR gátló – neuromuszkuláris bénulás, kutatásban használatos
- β-neurotoxin: foszfolipáz A_2, preszinaptikus hatás, vezikulák kiürülése, mozgató idegvégződés, izomrostok degenerációja (gyengeség, fájdalom, mioglobinuria - veseelégtelenség)
- neurotoxinokon kívül kardiotoxinok (hemolízis, ACE gátlás), komplement aktiváló faktorok (gyulladás), véralvadási faktorok (+/-), citotoxikus anyagok (szöveti nekrózis)
- kobrák/ pápaszemes kígyók inkább neurotoxin, viperák inkább hemolitikus, érfalkárosító

Harris, Goonetilleke: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(Suppl III):iii40–iii46.

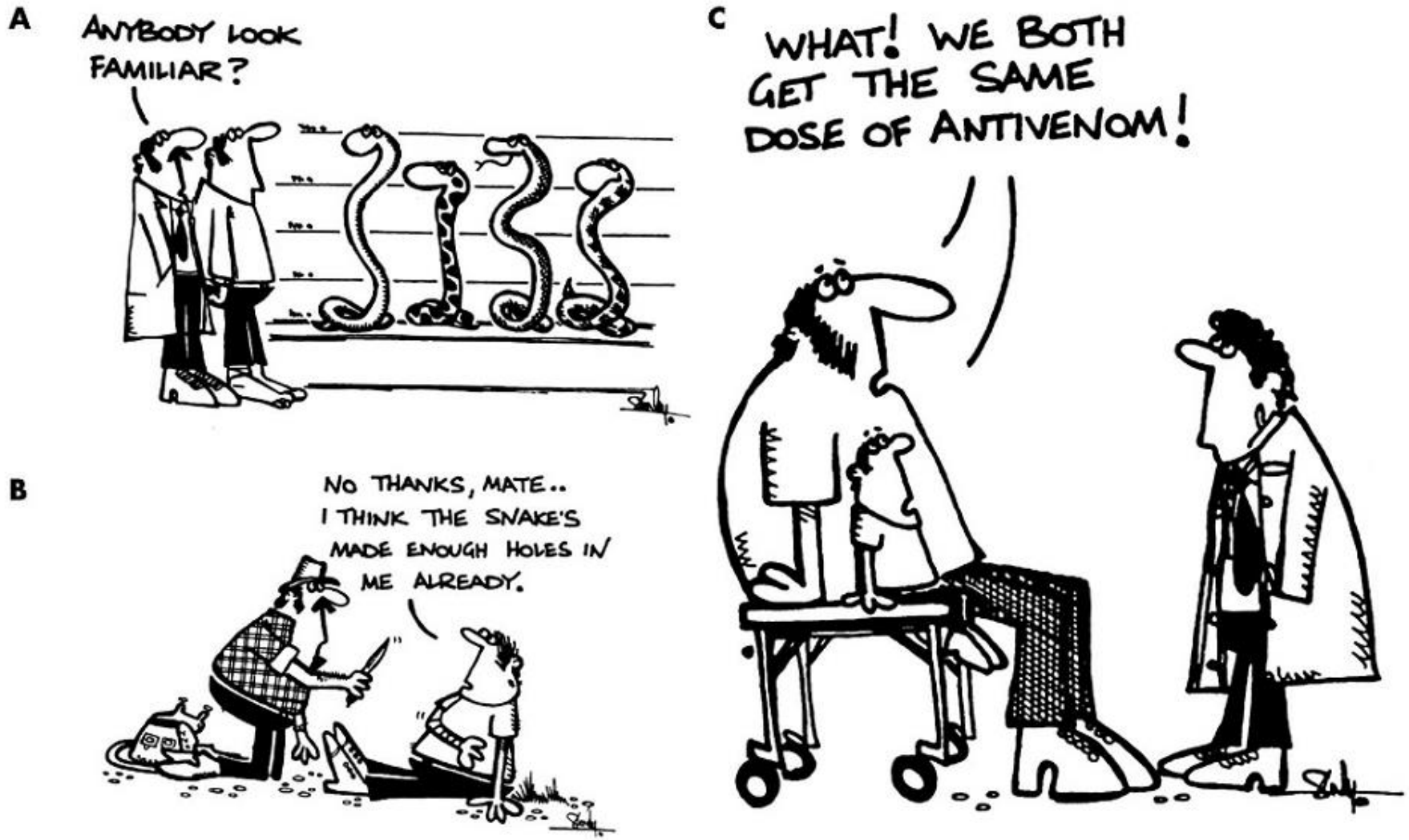


Figure 2 Do's and don'ts. (A) Do try to identify the animal involved in the incident of envenoming. (B) Do not incise, bite or suck the site of the bite. (C) Do make sure that small people (for example, children) receive the same dose of antivenom as large people. Do make sure that facilities are available to manage adverse reactions caused by the antivenom. Do not inject antivenom into the bite site. Reproduced from Mirtschin P and Davis R. *Dangerous snakes of Australia*. Sydney: Ure Smith, with permission of the authors and the cartoonist.

Harris, Goonetilleke: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(Suppl III):iii40–iii46.
doi: 10.1136/jnnp.2004.045724

Ajánlott irodalom

- Dr. Lehel József: Mérgező állatok, állati mérgek
- Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2004. vol.75. suppl. 3.
- Fürst Zsuzsanna (szerk.) 2001. : Farmakológia
- Tiballs J: Australian venomous jellyfish, envenomation syndromes, toxins and therapy (2006) Toxicon 48:830–859.
- Norton R S, Olivera B M: Conotoxins down under (2006) Toxicon 48:780–798.
- McIntosh J M, Jones R M: Cone venom–from accidental stings to deliberate injection (2001) Toxicon 39:1447–1451.
- Mariottini G L, Pane L: Mediterranean Jellyfish Venoms: A Review on Scyphomedusae (2010) Marine Drugs 8: 1122-1152; doi:10.3390/md8041122