



FACT SHEET

Abrin

1. Allgemeines

Abrin ist ein Pflanzentoxin, das von der Kletterpflanze *Abrus precatorius* produziert wird und in deren rot-schwarzen Samen, auch Paternostererbsen genannt, gespeichert wird (Abb. 1). Die Pflanze ist ursprünglich in Indien beheimatet, sie ist aber heute in allen tropischen Regionen zu finden³. Abrinvergiftungen haben eine lange Geschichte, da die Paternostererbsen häufig als Schmuckstücke und ihr Extrakt in der Medizin sowie für Auftragsmorde Verwendung fanden^{4,5}.

Für die beiden strukturell verwandten Typ 2 Ribosomen-inaktivierenden Proteine (RIP II) Toxine Ricin und Abrin wird ein sehr ähnlicher Wirkungsmechanismus postuliert^{6,7}. Beide sind hoch potente Pflanzentoxine⁸, wobei die Toxizität von Abrin diejenige von Ricin noch übersteigt⁹.



Abb. 1: *Abrus precatorius* L mit reifen Samen, den sogenannten Paternostererbsen¹.

2. Chemische Struktur und Eigenschaften

Das heterodimere Abrin Protein besteht aus zwei Untereinheiten, die über eine Disulfidbrücke verbunden sind: der A-Kette mit N-Glykosidase Funktion und der B-Kette, einem Lektin, das selbst Zuckerreste trägt und spezifisch an β -1,4 verbundene Galaktosemodifikationen^{10,11} an der Zelloberflächen bindet^{2,12} (Abb. 2).

Die cytotoxische Aktivität geht von der A-Kette aus, die Adenin an den Positionen 4 und 324 von der 28S rRNA abspaltet⁸ und somit die EF-2 Bindungsstelle des eukaryotischen Ribosoms beschädigt^{13,14}. Diese irreversible Inaktivierung der Ribosomen geschieht katalytisch, was zu der hohen Toxizität von Abrin beiträgt, da eine einzige A-Kette eine Vielzahl von Ribosomen deaktivieren kann¹³. Durch den Funktionsverlust der Ribosomen kollabiert die zel-

luläre Proteinsynthese. Erst wenn sich der Mangel an neuen Proteinen bemerkbar macht, treten Vergiftungserscheinungen auf, was mehrere Stunden bis Tage dauern kann¹³. Die B-Kette steuert die Zellerkennung, in dem es an spezifische, galaktosehaltige Oberflächenrezeptoren bindet und so die endozytotische Aufnahme des Toxins durch die Zielzellen ermöglicht^{15,16}. Im reduzierenden Inneren der Zelle zerfällt die Disulfidbrücke und die A- und B-Ketten werden getrennt (Abb. 2, rechts).

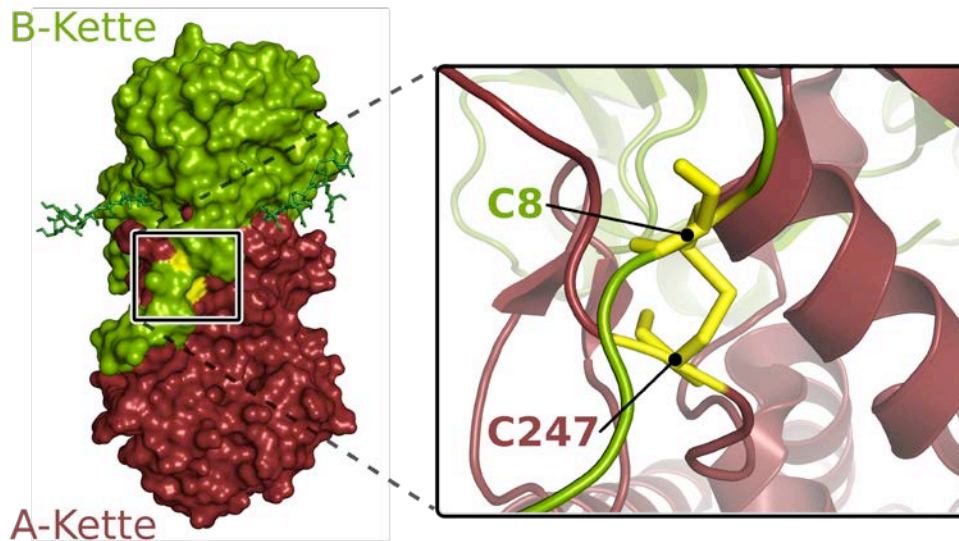


Abb. 2: Proteinstruktur von Abrin (PDB: 1ABR²)

Die A-Kette des Abrin Toxins ist in rot und die B-Kette in grün abgebildet zusammen mit den an die B-Kette gebundenen Polysaccharidketten. Die Region um die Disulfidbrücke ist rechts vergrößert dargestellt und zeigt in gelb die Cystein Positionen der A- (C247) und B-Kette (C8), die die zwei Untereinheiten zusammenhalten.

3. Toxikologie

Abrin ist hochgradig toxisch, wobei die Aufnahme durch Injektion oder Inhalation drei Größenordnungen über der Toxizität der oralen Einnahme liegt⁷. Die Ausnahme ist Hautkontakt, von dem Dank der Barrierewirkung einer intakten Hautschicht keine schädigende Wirkung bekannt ist⁸. Im Körper bindet das Toxin an Glykanstrukturen an der Oberfläche spezifischer Endothelzellen und leitet nach seiner Aufnahme deren Zerstörung ein. Der Zerfall dieser Zellschicht, die das Herz-Kreislaufsystem auskleidet, wird als einer der möglichen Toxizitätsmechanismen von Abrin vermutet⁸. Der Zusammenbruch dieser Barriere zwischen Blut und Gewebe führt zu Ödemen und schliesslich zum Versagen der betroffenen Organe⁸. Entzündungserscheinungen und Zelltod durch eine Kombination von Apoptose und Nekrose^{13,17,18} in den betroffenen Organregionen konnten in Tierversuchen als erste Vergiftungssymptome festgestellt werden, meistens gefolgt von Herzversagen¹⁹.

Gegen Abrin ist kein Gegenmittel vorhanden und Behandlungen beschränken sich einerseits auf Giftentfernung und andererseits auf Unterstützung der vitalen Körperfunktionen⁸. Diese Massnahmen werden durch die lange Inkubationszeiten erschwert, die im Tierversuch auch bei Injektionen von Toxinmengen über der letalen Dosis immer noch mehrere Stunden betragen^{20,21}. Treten Vergiftungssymptome auf, ist eine Behandlung meist nicht mehr möglich, da das Gift bereits von den Körperzellen aufgenommen wurde.

3.1. Orale Aufnahme

Die orale Toxizität von Abrin ist mit drei Größenordnungen deutlich geringer als die Aufnahme über die Atemluft oder durch Injektion⁷, da Abrin im Darm durch Trypsin teilweise abgebaut wird²¹ und ineffizient resorbiert wird^{8,19}.

Sollten intakte Paternostererbsen verschluckt werden, was vor allem bei Kindern oft beschrieben wird, schützt die harte Schale vollständig vor der Freisetzung des Toxins im Körper⁴.

Die hohe Varianz der oralen letalen Dosen in Tieren⁴ erschweren die Angabe eines oralen Toxizitätswertes. Zudem wurde der Verzehr einer einzigen geöffneten Bohne für den Menschen einerseits als tödlich beschrieben⁸ und andererseits sind Fälle bekannt, in denen Kleinkindern mehrere geöffnete Paternostererbsen einnahmen und keine Vergiftungsscheinungen aufwiesen^{22,23}.

3.2. Intravenöse und inhalative Aufnahme

Die intravenöse Toxizität von Abrin variiert stark zwischen verschiedenen Tierarten mit minimalen letalen Dosen von 0.7 µg/kg für Mäuse und 0.05 µg/kg für Kaninchen¹³. Bei subletalen Toxinkonzentrationen wurde im Tierversuch eine vollständige Genesung nach 1- 3 Wochen festgestellt¹³.

Klinische Studien, in denen Abrin als Krebsmedikament intravenös verabreicht wurde, haben einen sehr steil ansteigenden Toxizitätsverlauf festgestellt. Konzentrationen von 0.3 µg/kg Abrin wurden toleriert²⁴, während bei leicht erhöhten Konzentrationen eine starke Toxizität festgestellt wurde²⁵. Es wird vermutet, dass die letale Dosis für einen Menschen bei 1 µg/kg Körpergewicht liegt²⁶.

Versuche mit Ratten haben gezeigt, dass Abrininhalation ebenfalls hochgiftig ist (LD₅₀ = 3.3 µg/kg) und mehrere Tage benötigt bis der Tod durch Lungenschäden eintritt²⁷. Für den Menschen sind keine Toxizitätsangaben durch Inhalation bekannt⁸.

4. Analytik

Eine erste Detektion kann mit Hilfe von Teststreifen (beispielsweise: Abrin *BioThreat Alert*® Kit, Tetracore, Inc, MD, USA) innert Minuten durchgeführt werden.

Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) ist ein immunologisches Verfahren, das verwendet wurde, um Abrin mit einer Nachweisgrenze von 0.1-0.5 ng/ml in Puffer und 0.5 – 10 ng/ml in Getränken nachzuweisen²⁸.

Für den Nachweis von Abrin im Blut wurde ein Radioimmunoassay erfolgreich verwendet, welcher das Toxin mit einer Nachweisgrenze von 50 pg/ml detektieren konnte²⁹. Die Bestimmung der Blutwerte kann sowohl zum Vergiftungsnachweis wie auch zur Überwachung von mit Abrin behandelten Krebspatienten verwendet werden²⁹. Es ist denkbar eine zurückliegende Vergiftung ebenfalls durch den Nachweis von gebildeten anti-Abrin Antikörper im Blut oder durch eine Messung der Ribosomenaktivität im betroffenen Gewebe zu identifizieren⁸.

Bibliographie

- (1) Pixabay, <https://pixabay.com/en/beads-red-black-seeds-267005>, besucht am 07.05.2016.
- (2) Tahirov, T. H.; Lu, T. H.; Liaw, Y. C.; Chen, Y. L.; Lin, J. Y. *J Mol Biol* **1995**, *250*, 354.
- (3) Choi, Y. H.; Hussain, R. A.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D.; Morton, J. F. *J Nat Prod* **1989**, *52*, 1118.
- (4) Hart, M. *New England Journal of Medicine* **1963**, *268*, 885.
- (5) Locock, R.; Canadian Pharmaceutical Journal **1992**, *125*, 502.
- (6) Olsnes, S.; Pihl, A. In *The specificity and action of animal, bacterial and plant toxins*; Springer: 1977, p 129.
- (7) Olsnes, S.; Refsnes, K.; Pihl, A. *Nature* **1974**, *249*, 627.
- (8) Dickers, K. J.; Bradberry, S. M.; Rice, P.; Griffiths, G. D.; Vale, J. A. *Toxicol Rev* **2003**, *22*, 137.
- (9) Griffiths, G. D.; Lindsay, C. D.; Upshall, D. G. *Toxicology* **1994**, *90*, 11.
- (10) Olsnes, S. *Toxicol* **2004**, *44*, 361.
- (11) Fredriksson, S. A.; Artursson, E.; Bergstrom, T.; Ostin, A.; Nilsson, C.; Astot, C. *Anal Chem* **2015**, *87*, 967.
- (12) Rutenber, E.; Katzin, B. J.; Ernst, S.; Collins, E. J.; Mlsna, D.; Ready, M. P.; Robertus, J. D. *Proteins* **1991**, *10*, 240.
- (13) Fodstad, O.; Johannessen, J. V.; Schjerven, L.; Pihl, A. *J Toxicol Environ Health* **1979**, *5*, 1073.
- (14) Olsnes, S.; Fernandez-Puentes, C.; Carrasco, L.; Vazquez, D. *Eur J Biochem* **1975**, *60*, 281.
- (15) Olsnes, S.; Pihl, A. *Eur J Biochem* **1973**, *35*, 179.
- (16) Olsnes, S.; Pihl, A. *Biochemistry* **1973**, *12*, 3121.
- (17) Griffiths, G. D.; Leek, M. D.; Gee, D. J. *J Pathol* **1987**, *151*, 221.
- (18) Bagchi, M.; Zafra-Stone, S.; Lau, F. C.; Bagchi, D. *Handbook of toxicology of chemical warfare agents* **2009**, 339.
- (19) Eisler, M.; Springer, Wien: 1933.
- (20) Olsnes, S. *Naturwissenschaften* **1972**, *59*, 497.
- (21) Davies, J. *The Journal of the Florida Medical Association* **1978**, *65*, 188.
- (22) Swanson-Biearman, B.; Dean, B.; Krenzelok, E. *Vet Hum Toxicol* **1992**, *34*, 352.
- (23) Houston, L. L. *J Toxicol Clin Toxicol* **1982**, *19*, 385.
- (24) Gill, D. M. *Microbiol Rev* **1982**, *46*, 86.
- (25) Fodstad, O.; Kvalheim, G.; Godal, A.; Lotsberg, J.; Aamdal, S.; Host, H.; Pihl, A. *Cancer Res* **1984**, *44*, 862.
- (26) Romano Jr, J. A.; Romano, J. A.; Salem, H.; Lukey, B. J.; Lukey, B. J. *Chemical warfare agents: chemistry, pharmacology, toxicology, and therapeutics*; CRC Press, 2007.
- (27) Griffiths, G. D.; Rice, P.; Allenby, A. C.; Bailey, S. C.; Upshall, D. G. *Inhalation Toxicology* **1995**, *7*, 269.
- (28) Garber, E. A.; Walker, J. L.; O'Brien, T. W. *J Food Prot* **2008**, *71*, 1868.
- (29) Godal, A.; Olsnes, S.; Pihl, A. *J Toxicol Environ Health* **1981**, *8*, 409.

LABOR SPIEZ – 17.05.2016 – Cyril Statzer