

MAGDALENA PIETRASZKIEWICZ, ANDRZEJ ŚLĘZAK

Mechanizm i skutki działania neurotoksyn sinicznych a organizm człowieka

The mechanism and effects of cyanobacterial toxins on human organisms

Streszczenie

Obserwowane w ostatnich dekadach ocieplanie klimatu Ziemi stwarza sprzyjające warunki do kolonizacji przez sinice. Tworzone przez te organizmy zakwity zbiorników wodnych, niejednokrotnie zawierają w swoim składzie substancje toksyczne, zaliczane do metabolitów wtórnych, zagrażających zdrowiu i życiu ludzi. Należą do nich, oprócz hepatotoksyn i dermatotoksyn, neurotoksyny, powodujące uszkodzenia układu nerwowego. W skład grupy neurotoksyn sinicznych wchodzi: anatoksyny, morskie toksyny paraliżujące (saxitoksyna i jej izomery), antillotoksyny, jamaicamidy oraz kalkitoksyna. W wyniku kontaktu powierzchniowego lub wniknięcia do wnętrza organizmu, związki te mogą wywoływać podrażnienie skóry, reakcję alergiczną, drżenie mięśni a nawet spowodować śmierć organizmu. W związku z tym sinice mogą stanowić poważny problem zdrowotny w skali globalnej, kreujący nowe zadania dla zdrowia publicznego. W pracy omówiono budowę chemiczną, biosyntezę, właściwości, mechanizm działania neurotoksyn oraz objawy chorobowe będące następstwem kontaktu z nimi.

Abstract

In the last decades an increase in Earth's global temperature has been observed, which caused favourable conditions for cyanobacterial colonization. The water blooms that are formed by these organisms repeatedly contain a great variety of toxic substances subsumed to secondary metabolites and are hazardous for human's health and life. Apart from hepatotoxins and dermatotoxins, this group also contains neurotoxins which cause damages to the brain and the nervous system. Among cyanobacterial neurotoxins we can distinguish anatoxin, β -N-methylamino-L-alanine (BMAA), paralytic shellfish toxins (saxitoxin and its isomers), antillatoxins, jamaicamides and kalkitoxin. As a result of the surface contact or penetration into the organism, these compounds may result in skin irritation, allergic reactions, muscle tremor or even death of an organism. Therefore, cyanobacteria may pose a severe medical problem on a global scale that creates new tasks for public health. In this review, the chemical structure, synthesis, properties and mechanisms of action are described. Due to high risk related to contact with cyanobacterial neurotoxins, medical symptoms are also described.

Słowa kluczowe: sinice, neurotoksyny siniczne, mechanizm toksycznego działania neurotoksyn

Key words: cyanobacteria, cyanotoxins, mechanism of toxic reaction.

WSTĘP

Dotychczasowe badania pokazały, że sinice (*Cyanophyta*, *Cyanobacteria*) mogą stanowić zagrożenie w skali globalnej dla zdrowia, a nawet życia kręgowców stałocieplnych w tym człowieka. Tworzone przez te organizmy zakwity zbiorników wodnych, niejednokrotnie zawierają w swoim składzie substancje o wyjątkowo wysokiej toksyczności. Incydentalny kontakt z wodą zawierającą sinice lub jej spożycie może wywołać objawy chorobowe takie jak podrażnienie skóry, reakcja alergiczna, drżenie mięśni, biegunka, wymioty oraz uszkodzenie wątroby. Stałe spożywanie wody skażonej hepatotoksynami sinic może prowadzić do martwicy komórek a także do choroby nowotworowej wątroby. W przypadku ciężkiego zatrucia neurotoksynami może nastąpić paraliż mięśni oddechowych i prawie natychmiastowa śmierć. Stąd wynika, że toksyczne metabolity sinic stanowią, obok problemów natury estetycznej i rekreacyjnej, poważne zagrożenie dla zdrowia i życia człowieka [1]. Według aktualnej systematyki z około 2500 poznanych gatunków sinic, około 40 gatunków zidentyfikowano jako toksyczne [2]. Toksyny siniczne należą do szczególnie trujących metabolitów wtórnych. Wysokość medialnej dawki śmiertelnej - LD50 - zależy od gatunku sinicy, która produkuje toksynę. Wartość LD50 w iniekcji dootrzewnowej dla myszy waha się w przedziale od 9 do 200 $\mu\text{g kg}^{-1}$ masy ciała. Toksyny siniczne można podzielić na dwie grupy: biotoksyny (naturalne produkty, które powstają w procesach metabolicznych) oraz cytotoxyny (syntetyzowane w wyniku indukcji czynnikami zewnętrznymi) [3]. Innym stosowanym podziałem jest taki, w którym kryterium stanowi rodzaj uszkodzanych tkanek, narządów oraz mechanizm działania. Zgodnie z tym kryterium wyróżniamy hepatotoksyny, dermatotoksyny oraz neurotoksyny. Neurotoksyny to grupa związków, które zdolne są do uszkodzania ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Do tej grupy toksyn należą m.in. anatoksyny, β -N-metyloamino-L-alanina (BMAA), PST – morskie toksyny paraliżujące (saxitoksyna, oraz neurotoksyczne alkaloidy wytwarzane przez sinice morskie. Na przestrzeni ostatnich czterdziestu lat została poznana struktura oraz ogólny mechanizm działania wielu neurotoksyn produkowanych przez sinice. Z uwagi na coraz większe zagrożenie skażeniem przez te związki oraz ze względu na stosunkowo niskie ich stężenia prowadzące do zachorowań, omówiony zostanie negatywny wpływ neurotoksyn sinicznych na zdrowie człowieka, a w szczególności ich mechanizm działania na układ nerwowy oraz skutki tego oddziaływania. W oparciu o dane literaturowe omówiony zostanie sposób ich syntezy, budowa chemiczna oraz właściwości tych niebezpiecznych dla zdrowia i życia człowieka substancji.

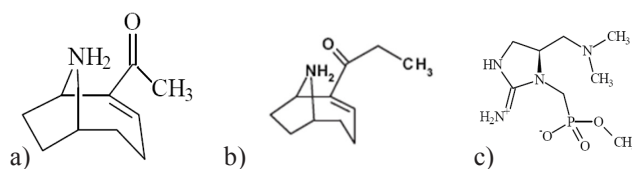
BUDOWA CHEMICZNA I MECHANIZM DZIAŁANIA NEUROTOKSYN WYTWARZANYCH PRZEZ SINICE

Neurotoksyny są alkaloidami, bardzo zróżnicowanymi pod względem budowy i siły toksycznego oddziaływania. Różnią się również stabilnością: niektóre spontanicznie hydrolizują do związków o wyższej lub niższej toksyczności lub podlegają

fotolizie. Toksyny z tej grupy produkowane są przez sinice z rodzaju *Anabaena*, *Aphanizomenon*, *Nostoc*, *Oscillatoria*. Mechanizm działania tych związków jest różny, ale jako cechę wspólną podaje się wywoływanie objawów takich jak drżenie mięśni, trudności w oddychaniu czy zachwianie równowagi. Wyniki wieloletnich badań doprowadziły do poznania wielu związków, należących do grupy neurotoksyn sinicznych. W dalszej części szczegółowo opisano właściwości poszczególnych substancji.

ANATOKSYNY

Anatoksyny, znane również jako czynniki szybkiej śmierci (ang. very fast death factor) są grupą neurotoksycznych alkaloidów produkowanych m.in. przez sinice z rodzaju: *Anabaena sp.*, *Oscillatoria sp.* czy *Aphanizomenon sp.* [4]. Objawami zatrucia tej grupy toksyn są przede wszystkim: drżenie mięśni, zaburzenia równowagi czy bóle brzucha. Innymi typowymi dla tych neurotoksyn symptomami są biegunka oraz nadmierna wydzielina śluzówki nosa. Anatoksyna-a pod względem budowy chemicznej jest estrem N-hydroksyguanidyno-metylo-fosforanowym. Toksyna ta jest silnym postsynaptycznym agonistą acetylocholin. Medialna dawka śmiertelna anatoksyny-a dla myszy wynosi LD50 = 200-250 $\mu\text{g kg}^{-1}$. Nie jest znana dokładna dawka trująca dla ludzi, lecz szacuje się ją na mniej niż 5 mg dla dorosłego mężczyzny. Homoanatoksyna-a pod względem mechanizmu toksycznego działania oraz budowy strukturalnej jest bardzo podobna do anatoksyny-a (boczny łańcuch węgla C11 zastąpiony został pojedynczą grupą metylową). Medialna dawka śmiertelna tej substancji dla myszy wynosi 288-578 $\mu\text{g kg}^{-1}$ [2,5,6]. Działanie anatoksyny-a oraz homoanatoksyny-a powoduje zaburzenia przekazywania na poziomie synapsy nerwowo-mięśniowej, gdyż wiążąc się z receptorem nikotynowym, do którego ma większe powinowactwo niż sama acetylocholina, powoduje otwarcie kanałów jonowych i depolaryzację błony komórkowej mięśni. Ze względu na to, że anatoksyna-a nie może ulec rozkładowi przez acetylocholinesterazę, tj. enzym, który degradowe związaną z receptorem acetylocholinę, powodując zamknięcie kanałów jonowych, ani przez żaden inny enzym, dochodzi do ciągłej depolaryzacji synapsy nerwowo-mięśniowej i stałych skurczów mięśni, a co za tym idzie do śmierci na skutek ich uszkodzenia [7]. Anatoksyna-a(s) chociaż ma podobną nazwę do anatoksyny-a, różni się od niej strukturą oraz toksycznością. Medialna dawka śmiertelna dla myszy w przypadku tej toksyny wynosi LD50 = 20 $\mu\text{g kg}^{-1}$. Pod względem chemicznym jest to ester fosforanowy N-hydroksyguaniny [8]. Produkowana jest ona przez najbardziej toksyczny gatunek sinic *Anabaena flos-aquae*. Przyrostek (s) oznacza, że podobnie jak w przypadku działania fosfoorganicznych, syntetycznych pestycydów, jednym z symptomów zatrucia jest ślinotok [5].



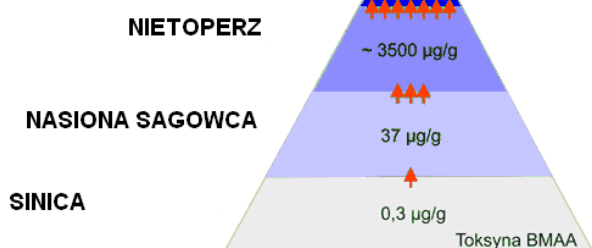
RYC.1. Wzór strukturalny a) anatoksyny-a; b) homoanatoksyny-a; c) anatoksyny –a (s) [9].

Anatoksyna-a(s) jest inhibitorem acetylocholinesterazy, podobnie jak w przypadku anatoksyny-a, łącząc się z enzymem pozbawia go zdolności do rozkładu acetylocholino, a przez to prowadzi do nadmiernej stymulacji synapsy nerwowo-mięśniowej, skutkiem czego może być wyczerpanie mięśni i zaprzestanie ich pracy [7]. Wzór strukturalny anatoksyny przedstawiono jest na Ryc.1 [9].

B-N-METYLOAMINO-L-ALANINA (BMAA)

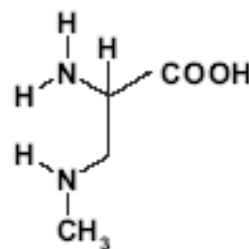
BMAA jest neurotoksycznym, niebiałkowym aminokwasem wyizolowanym po raz pierwszy z nasion sagowca, a produkowanym przez sinicę z rodzaju *Nostoc*. Wyniki badań sugerują powiązanie toksycznych aminokwasów produkowanych przez te sinice z wystąpieniem chorób układu nerwowego takich jak: stwardnienie zanikowe boczne (zwane również chorobą neuronu ruchowego), choroba Parkinsona oraz choroba Alzheimera. Główną przyczyną śmiertelnej choroby układu nerwowego u mieszkańców wyspy Guam było właśnie wysokie stężenie neurotoksyny BMAA w tkance mózgowej [10]. BMAA kumuluje się na rosnących poziomach troficznych. Ustalono, że bioakumulacja toksyny bierze początek od sinicy *Nostoc sp.* współżyjącej w symbiozie z korzeniami sagowca *Cycas micronesia*. Sinica jest pierwotnym producentem toksyny BMAA. Następnie nasiona zostają zjedzone przez nietoperze, a nietoperze są jednym z ulubionych pokarmów mieszkańców wyspy Guam. W krótkim łańcuchu pokarmowym (prowadzącym od sinic, przez sagowce do nietoperzy) następuje ponad 10000 nagromadzenie się toksycznego aminokwasu. BMAA może zostać związana przez białka w obrębie organizmu, następuje więc powolne uwalnianie tej toksyny przez długie lata, ponieważ zgromadzone proteiny są metabolizowane. Weryfikacja owej hipotezy wymaga dalszych badań nad możliwymi konsekwencjami zdrowotnymi wywoływanymi przez niskie dawki BMAA [11]. Schemat bioakumulacji toksyny BMAA w łańcuchu pokarmowym wyspy Guam przedstawiono na Ryc.2 [10]. Stwierdzono także [12], że BMAA występuje u innych symbiontów sinic np. u *Azolla filiculoides* w ilości 2 µg g⁻¹ oraz *Gunnera kauaiensis* – 4 µg g⁻¹. Zaczęto zastanawiać się czy ta toksyna jest produkowana także przez sinice z innego rodzaju [12]. Próbie poddano sinice wolno żyjące oraz żyjące w symbiozie (np. z porostami, roślinami okrytozalążkowymi). Wyniki badań pokazały [12], że 95% sinic wszystkich rodzajów produkuje BMAA.

CZŁOWIEK - POZIOM TOKSYNY W NEURONACH PRZEDNIEGO PŁATA MÓZGU



RYC. 2. Schemat bioakumulacji toksyny BMAA w łańcuchu pokarmowym wyspy Guam [10].

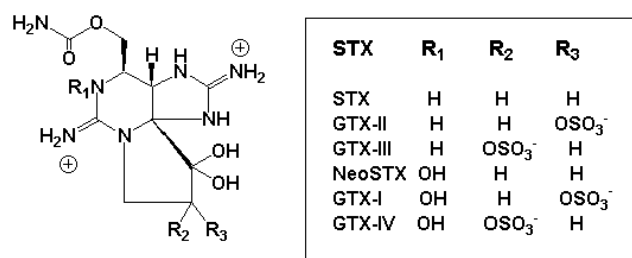
W związku z tym, że sinice są organizmami powszechnie występującymi na powierzchni Ziemi, toksyna ta może nagromadzić się w różnych organizmach należących do różnych łańcuchów pokarmowych. Szeroko rozpowszechnione występowanie β-N-metyloamino-L-alaniny może sugerować, że wytwarzanie tej substancji jest konserwatywną cechą ewolucyjną sinic, jako grupy organizmów. Najnowsze badania wykazały [13], że BMAA indukuje straty selektywnych neuronów ruchowych w rozszczepionych kulturach mieszanych rdzenia kręgowego przy stężeniu 30 µM przez aktywację receptora AMPA/kainatowego. Stężenie to jest znacznie niższe od opisanego wcześniej powodującego rozległe zwyrodnienia neuronowe. Wykorzystując metody makrofluorometryczne wykazano [13], że BMAA powoduje wzrost poziomu (koncentracji) jonów wapnia oraz generacji reaktywnych form tlenu (ROS) w neuronach ruchowych. W minimalnym stopniu wpływa natomiast na inne neurony rdzeniowe. β-N-metyloamino-L-alanina, której wzór strukturalny przedstawia Ryc.3, współdziałając in vitro oraz in vivo z melaniną, powoduje długo-terminowe gromadzenie się tej toksyny w tkankach zawierających melaninę oraz neuromelaninę. Może także zmienić właściwości polimeru melaninowego. Interakcja między BMAA, a melaniną, może doprowadzić do powiązania retinopatii barwnikowej z chorobą Parkinsona [14].



RYC. 3. Wzór strukturalny β-N-metyloamino-L-alaniny [2].

PST – MORSKIE TOKSYNY PARALIŻUJĄCE

PST (Paralytic Shellfish Toxins), określane wcześniej jako PSP (Paralytic Shellfish Poisons), to morskie toksyny paraliżujące, produkowane przez sinice morskie. Ogólny schemat struktury PST przedstawiony został na Ryc.4. Zawartość tych toksyn w żyjących w morzu skorupiakach, jest związana z pojawieniem się zakwitu siniczego. Oprócz różnic w budowie chemicznej toksyny PST wykazują indywidualną, różną toksyczność [15]. Zalicza się je do dermatotoksyn, gdyż są one przyczyną chorób skóry. Jednak, ze względu na mechanizm ich działania, toksyny PST należą do substancji neurotoksycznych. Po upływie kilku godzin od kąpieli w wodzie morskiej zawierającej PST,



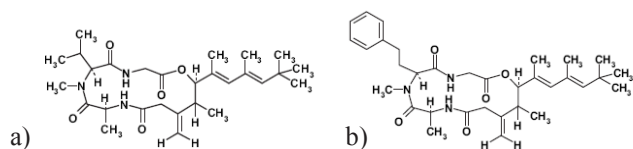
RYC. 4. Ogólny schemat struktury PST [6].

pojawiają się objawy w postaci swędzenia skóry, pieczenia, obrzęku i zaczerwienienia [3]. Może wystąpić również szczypanie i drętwienie języka, nudności i wymioty, uczucie klucia w opuszkach palców dłoni i stóp, postępujące do kończyn dolnych i górnych. W przypadkach ostrych zatruc pojawiają się silniejsze objawy neurobiologiczne takie jak osłabienie, zawroty głowy, utrata przytomności, paraliż mięśni czy trudności w oddychaniu, a ostatecznie śmierć organizmu w wyniku zatrzymania czynności oddechowych [15-17].

Morskie toksyny paraliżujące powodują zahamowanie przekazu impulsu nerwowego poprzez blokadę kanałów sodowych w błonie neuronu [1, 8]. Podstawową toksyną tej grupy jest saksytoksyna (STX) oraz jej izomery (odmiany) podzielone na: karbaminiany (STX, neoSTX i gonyautoksyny GNTX1-4), N-sulfokarbaminiany (GNTX5-6, C1-4), dekarbaminiany (dcSTX, deneoSTX, dcGNTX1-4) deoksydekarbaminiany (doSTX, doneoSTX i doGNTX1) [18]. Saxitoksyna została wykryta w organizmach skorupiaków w Kalifornii. Wyizolowana z gatunku *Saxidomus giganteus*, od niego wzięła swoją nazwę [19]. Innymi gatunkami produkującymi tę toksynę są: *Aphanizomenon flos-aquae*, *Anabaena circinalis*, *Lyngbya wollei* i *Cylindrospermopsis raciborskii* [8]. Pod względem budowy chemicznej, saxitoksyna jest heterocykliczną guanidyną, higroskopijnym związkiem stałym, rozpuszczalnym w wodzie i metanolu, lecz prawie nierozpuszczalnym w większości niepolarnych, organicznych rozpuszczalnikach [2, 20]. Mechanizm działania STX polega na hamowaniu działania komórkowego potencjału czynnościowego w pobudzonych tkankach takich jak nerwy czy mięśnie, poprzez zablokowanie przewodzenia jonów sodu przez kanały sodowe [6, 17].

ANTILLATOKSYNA

Antillatoksyna A jest strukturalnie nowym lipopeptydem z wyjątkowo wysokim stopniem metylacji. Składa się z cyklicznego trójpetydu, w skład którego wchodzi: alanina, N-metylowalina oraz glicyna, połączone z nienasyconym lipidem o dużej liczbie grup metylowych [2,21]. Substancja ta jest wytwarzana przez sinicę morską *Lyngbya majuscula*. Antillatoksyna A jest jednym z najbardziej iktiotoksycznych związków. Medialne stężenie śmiertelne dla tego związku wynosi $LC_{50}=0,1 \mu M$. Wykazano również [22], że przy stężeniu $0,18 \mu M$ powoduje ona szybką śmierć neuronów w komórkach ziarnistych mózdzku. Antillatoksyna A działa na kanały sodowe, poprawiając przepływ jonów sodu w nienaruszonych neuronach. Toksyna ta jest więc aktywatorem kanału sodowego zależnego od potencjału elektrycznego. Powoduje ona szybkie i gwałtowne nagromadzenie wewnątrzkomórkowych jonów sodu w neuronach kory nowej. Wewnątrzkomórkowe jony sodu modulują aktywność receptora – kwasu N-metylo-

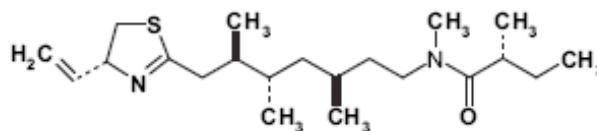


RYC.5. Wzór strukturalny a) antillatoksyny A; b) antillatoksyny B [9].

D-asparaginowego [9]. Antillatoksyna B jest podobna budową do Antillatoksyny A. Różnica polega na zamianie nN-metylowaliny na N-metylohomofenyloalaninę. Noegle i współprac. [23] wysunęli hipotezę, że to właśnie wymiana tej reszty zdecydowała o tym, że Antillatoksyna B ma mniej iktiotoksyczne właściwości ($LC_{50}=1 \mu M$) niż Antillatoksyna A różni się także mechanizmem działania, gdyż redukuje ona aktywność kanału sodowego. Wzór strukturalny antillatoksyn przedstawia Ryc.5 [9].

KALKITOKSYNA

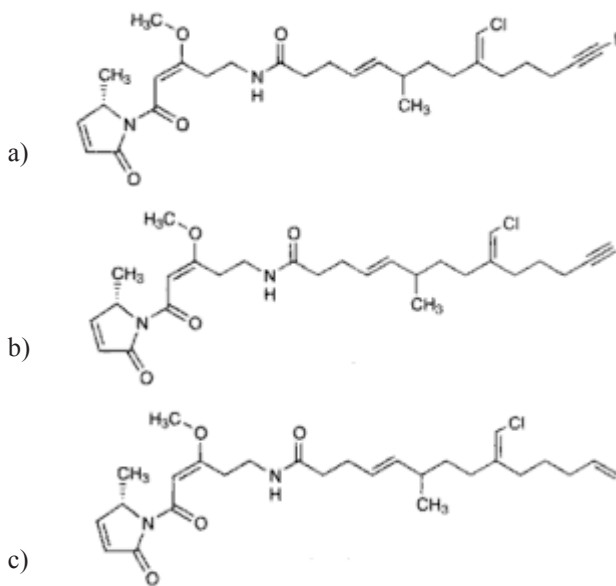
Podobnie jak antillatoksyny, została wyizolowana z sinicy morskiej *L. majuscula*. Wykazuje dużą aktywność iktiotoksyczną – medialne stężenie śmiertelne osiąga wartość $LC_{50}=700 \text{ nM}$. Pod względem budowy chemicznej jest lipoamidem zawierającym pięć centrów stereogenicznych, cztery grupy metylowe na łańcuchu węglowym oraz N-metyloamid i pierścień tiazoliny [2]. Kalkitoksyna, której wzór strukturalny zamieszczono na Ryc. 6, blokuje międzykomórkowy poziom jonów wapnia indukowany przez weratrydynę a także kanały sodowe zależne od potencjału.



RYC. 6. Wzór strukturalny kalkitoksyny [9].

JAMAICAMIDY

Jamaicamid A ($C_{27}H_{37}O_4N_2ClBr$) jest neurotoksycznym lipopeptydem posiadającym w swej budowie bromek alkinowy, chlorek winylowy, układ β -metoksy enolowy i pierścień pirolinowy. Struktura chemiczna Jamaicamidu A oraz jego dwóch izomerów Jamaicamidu B ($C_{27}H_{37}O_4N_2Cl$) oraz Jamaicamidu C ($C_{27}H_{39}O_4N_2Cl$) sugeruje, że te



RYC. 7. Wzór strukturalny a) Jamaicamidu A; b) Jamaicamidu B; c) Jamaicamidu C [2].

cząsteczki wywodzą się od mieszaniny poliketydów, aminokwasów i grup metylowych. Wszystkie jamaicamidy wykazują podobną toksyczność w stosunku do płuc ludzkich i komórek neuroblastomy myszy ($LD_{50}=15 \mu\text{g kg}^{-1} \mu\text{M}$) [9]. Żaden z jamaicamidów nie wykazał wpływu na aktywację kanałów sodowych [24]. Wzór strukturalny jamaicamidów przedstawia Ryc.7 [2].

WPLYW NEUROTOKSYN NA ZDROWIE I ŻYCIE CZŁOWIEKA

Pierwszy śmiertelny przypadek zatrucia wodą spożytą z jeziora pokrytego zakwitami sinic został udokumentowany prawie 100 lat temu. Zatruciu uległy m.in. owce, konie, trzoda chlewna, psy, ryby, nietoperze, zebry i nosorożce [25]. Zatrucia toksynami sinicznymi powodowane są bezpośrednim kontaktem z toksycznym zakwitom lub przez spożycie zatrutej wody [26]. Efektami działania tych toksyn są m.in. problemy żołądkowe, podrażnienia skóry, odpowiedź alergiczna, bóle mięśni, a także urazy wątroby i nerek [27]. Nadal jednak trudno odnaleźć w literaturze dane dotyczące badań nad długotrwałą ekspozycją na te szkodliwe substancje. Jedną z przyczyn jest to, że monitoring stężeń toksyn sinicznych jest bardzo trudny ze względu na ciągłe zmiany w ogólnej ilości sinic, występowaniu poszczególnych gatunków czy produkcji toksyn. Inny problem stanowi wiatr, który może doprowadzić do nagromadzenia się zakwitów sinicznych i zwiększenia liczby syntetyzowanych toksyn. Dlatego też, zdecydowanie łatwiejsze jest określenie zagrożeń stwarzanych przez sinicew przypadku ekspozycji krótkotrwałej [8]. Większość udokumentowanych przypadków zatrucia toksynami sinic spowodowane było wnikaniem tych substancji do organizmu człowieka trzema drogami: poprzez bezpośredni kontakt odsłoniętych części ciała, przypadkowe spożycie wody zawierającej komórki toksycznych sinic lub jako skutek przyjęcia tych toksyn drogami oddechowymi [28].

ZATRUCIA PRZEZ BEZPOŚREDNI KONTAKT

Bezpośredni kontakt człowieka z toksynami produkowanymi przez sinice powoduje reakcje alergiczne lub podrażnienie skóry. Stopień nasilenia tych reakcji jest różny dla różnych gatunków sinic. Stroje kąpielowe i kostiumy do nurkowania potęgują negatywne efekty działania toksyn poprzez gromadzenie materiału sinicznego i rozrywanie komórek sinic, co wiąże się z uwolnieniem zawartych w nich toksyn [26]. Według raportów ze Stanów Zjednoczonych wiele przypadków reakcji alergicznych zostało zaobserwowanych po kąpieli w wodach rekreacyjnych zawierających duże stężenie toksyn i barwników sinicznych [29]. Bezpośredni kontakt skórny z toksynami sinicznymi daje podobny efekt do zetknięcia się z trującym bluszczem. Reakcja podrażnienia skóry nie musi wynikać z potencjału toksycznego szkodliwych substancji. Może być ona następstwem odpowiedzi systemu immunologicznego na drażniące działanie składników tych toksyn [30].

SPOŻYCIE I WDYCHANIE NIEBEZPIECZNYCH TOKSYN

Najczęstsze przypadki zatruc spowodowanych przez sinice są efektem spożycia lub wdychania niebezpiecznych toksyn przez nie produkowanych. Ryzyko zatrucia zależy od ilości zawartych w komórcie toksyn czy od mechanizmów ich toksyczności. Mechanizmy toksycznego działania w przypadku neurotoksyn nie zostały jeszcze do końca poznane.

Z przeprowadzonych badań wiadomo jednak, że wszystkie znane neurotoksyny mogą wywoływać śmierć przez uduszenie. W przypadku zatrucia saxitoksyną następuje paraliż mięśni oddechowych, natomiast anatoksyna-a i anatoksyna-a(s) prowadzi do uduszenia na skutek ciągłych skurczów tych mięśni. Jedynym ratunkiem dla chorej osoby jest sztuczne podtrzymywanie oddychania. Objawami zatrucia są skurcze, biegunka, wymioty i szybka, bo występująca po zaledwie kilku minutach, śmierć organizmu. Anatoksyna-a(s) oraz saxitoksyna to najbardziej znane neurotoksyczne substancje. Jednak ich obecność w wodach nie jest tak częsta jak hepatotoksyn (mikrocystyny, nodularyny). Już niewielka dawka tych substancji może doprowadzić do ostrych reakcji neurotoksycznych [26].

W przypadku antyllatoksyn wdychanie tych związków u ludzi wywołuje podrażnienia dróg oddechowych [22].

PODSUMOWANIE

Toksyny siniczne należą do szczególnie trujących metabolitów wtórnych. Mogą być one przyczyną ostrych lub śmiertelnych zatruc u ludzi i zwierząt, spowodowanych albo przez bezpośredni kontakt z toksycznym zakwitom lub przez spożycie skażonej wody. Najczęściej występującymi objawami zatrucia neurotoksynami są: osłabienie, bóle brzucha, drżenie mięśni, trudności w oddychaniu czy zachwianie równowagi. Po stwierdzeniu objawów zatrucia toksynami sinicznymi, niezwykle ważne jest uruchomienie we właściwym czasie odpowiednich procedur przewidzianych w zarządzaniu publicznym, mających na celu zapobieganie negatywnym następstwom zdrowotnym (zamykanie kąpielisk, ustawianie tablic informacyjnych o skażeniu toksynami sinicznymi). Poziom zagrożenia zatruciem neurotoksynami jest różny dla różnych osób i zależy m.in. od wielkości dawki tej toksyny i długość czasu ekspozycji. Szczególnie narażone są dzieci, ze względu na mniejszą wagę ciała. Przykłady zatruc u ludzi wywołanych przez toksyny siniczne są opisane w wielu publikacjach [8,11,26,31]. W ramach profilaktyki, konieczna i niezbędna jest także edukacja użytkowników naturalnych kąpielisk publicznych o zagrożeniach jakie niesie kontakt z toksynami sinicznymi, gdyż negatywne efekty działania tych toksyn wzmagają się po dostaniu się pod kostium kąpielowy, bezpośrednio przylegający do skóry.

PIŚMIENICTWO

1. Carmichael WW. The Cyanotoxins. *Adv Bot Res.* 1997; 27:211-56.
2. Fattorusso E, Tagliatela-Scafati O. Modern alkaloids. Structure, Isolation, Synthesis and Biology. 6: Grindberg RV, Shuman CF, Sorrels CM, Wingerd J, Gerwick WH. Neurotoxic Alkaloids from Cyanobacteria, Wiley-VCH. 2007;139-63.
3. Rogalska-Kupiec M, Bochnia T. Toksyny syntetyzowane przez sinice. *Wiad Bot.* 1998;42:11-19.
4. Carmichael WW, Biggs DF, Gorham PR. Toxicology and pharmacological action of *Anabaena flos-aquae* toxin. *Science* 1977; 187:542-54.
5. Metcalf JS, Codd GA. Cyanobacterial toxins in the water environment: a review of current knowledge. Marlow Bucks, UK, Foundation for Water Research. 2004;36.
6. Patockaa J, Stredab L. Brief review of natural nonprotein neurotoxins. *Neurology* 2002;58:956-9.
7. Pravda M, Kreuzer MP, Guilbault GG. Analysis of important freshwater and marine toxins. *Analit Lett.* 2002;35(1):1-15.
8. Chorus I, Bartram J. Toxic cyanobacteria in water: a guide to public health significance, monitoring and management. London: Spon Chapman & Hall; 1999.
9. Aráoz R, Molgó J, Tandeau de Marsac N. Neurotoxic cyanobacterial toxins. *Toxicon.* 2009; Doi:10.1016/j.toxicon.2009.07.036.
10. Cox PA, Banack SA, Murch SJ. Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *PNAS* 2003;100:13380-3.
11. Murch SJ, Cox PA, Banack SA. A mechanism for slow release of biomagnified cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease in Guam, *PNAS* 2004;101:12228-31.
12. Cox PA, Banack SA, Murch SJ, Rasmussen U, Tien G, Bidigare RR, Metcalf JS, Morrison LF, Codd GA, Bergman B. Diverse taxa of cyanobacteria produce β -N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *PNAS* 2005;102:5074-8.
13. Rao SD, Banack SA, Cox PA, Weiss JH. BMAA selectively injures motor neurons via AMPA/kainate receptor activation. *Exp Neurol.* 2006;201:244-52.
14. Karlsson O, Berg C, Brittebo EB, Lindquist NG. Retention of the cyanobacterial neurotoxin β -N-methylamino-L-alanine in melanin and neuromelanin-containing cells - a possible link between Parkinson-dementia complex and pigmentary retinopathy. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008;22:120-30.
15. Lucas B. Phycotoxins in seafood – toxicological and chromatographic aspects. *J Chromat.* 1992;624:439-56.
16. Carmichael WW, Falconer IR. Diseases related to freshwater blue-green algal toxins and control measures. In: Carmichael WW, Falconer IR, eds. *Algal toxins in seafood and drinking water.* London: Acad Press; 1993.
17. Gallacher S, Flynn KJ, Franco JM, Brueggemann EE, Hines HB. Evidence for production of paralytic shellfish toxins by bacteria associated with *Alexandrium* spp. (Dinophyta) in culture. *Appl Environ Microbiol.* 1997;63:239-45.
18. Michalski M. Paralityczne toksyny morskie jako zagrożenie dla zdrowia konsumenta. *Medycyna Wet.* 2007;63(12):1530-3.
19. Bordner J, Thiessen WE, Bates HA, Rapoport H. The structure of a crystalline derivative of saxitoxin. The structure of saxitoxin. *J Am Chem Soc.* 1975;97(21):6008-12.
20. Schantz EJ, Ghosseinian VE, Achonoes HK, Strong FM, Springer JP, Pezzanite JO, Clardy J. The structure of saxitoxin. *J Chem Soc.* 1975;97:1238-9.
21. Lee KC, Loh TP. Total synthesis of antillatoxin. *Chem Commun.* 2006;40:4209-4211.
22. Li WJ, Berman FW, Okino T, Yokokawa F, Shioiri T, Gerwick WH, Murray TF. Antillatoxin is a marine cyanobacterial toxin that potently activates voltage-gated sodium channels. *PNAS* 2001;98:599-7604.
23. Nogle LM, Okino T, Gerwick WH. Antillatoxin B a neurotoxic lipopeptide from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *J Natural Prod.* 2001;64(7):983-5.
24. Edwards DJ, Marquez BL, Nogle LN, McPhail K, Goeger DE, Roberts MA, Gerwick WH. Structure and biosynthesis of the Jamaicamides, new mixed polyketide-peptide neurotoxins from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *Chem Biol.* 2004;11:817-833.
25. Codd GA, Bell SG, Brooks WP. Cyanobacterial toxins in water. *Water Sci Technol.* 1989;21:1-13.
26. Chorus I, Falconer IR, Salas HJ, Bartram J. Health risks caused by freshwater cyanobacteria in recreational waters. *J Toxicol Environ Health B.* 2000;3:323-347.
27. Codd GA, Ward CJ, Beattie KA, Bell SG. Widening perceptions of the occurrence and significance of cyanobacterial toxins. In: Peshek GA, Löffelhardt W, Schmetterer G. (editors) *The Phototrophic Prokaryotes.* New York: Kluwer Acad Plenum Publish, 1999;623-632.
28. Yoo RS, Carmichael WW, Hoehn RC, Hruddy SE. Cyanobacterial (blue-green algae) toxins: a resource guide, Am Waterworks Assoc Res Found. Denver: 1995.
29. Cohen SG, Reif CB. Cutaneous sensitization to blue-green algae. *J Allergy* 1953;24:452-7.
30. Kuiper-Goodman T, Falconer IR, Fitzgerald J. Human health aspects. In: Chorus I, Bartram J, eds. *Toxic cyanobacteria in water: A guide to public health significance, monitoring and management.* London: Spon/Chapman & Hall. 1999; pp. 114-152.
31. Dittmann E, Wiegand C. Cyanobacterial toxins - occurrence, biosynthesis and impact on human affairs. *Mol. Nutr Food Res.* 2006;50:7-17.

Informacje o Autorach

Mgr MAGDALENA PIETRASZKIEWICZ – stażysta, prof. zw. dr hab. ANDRZEJ ŚLĘZAK – kierownik, Katedra Zdrowia Publicznego, Politechnika Częstochowska.

Adres do korespondencji

Prof. dr hab. Andrzej Ślęzak
Katedra Zdrowia Publicznego
Politechnika Częstochowska,
42-200 Częstochowa, Al. Armii Krajowej 36b
tel. 32 360 42 39, e-mail: ajslezak@zim.pcz.pl