



## 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 finden<sup>3</sup>. Abrinvergiftungen haben eine lange Geschichte, da die Paternostererbsen häufig als Schmuckstücke und ihr Extrakt in der Medizin sowie für Auftragsmorde Verwendung fanden<sup>4,5</sup>.

Für die beiden strukturell verwandten Typ 2 Ribosomen-inaktivierenden Proteine (RIP II) Toxine Ricin und Abrin wird ein sehr ähnlicher Wirkungsmechanismus postuliert<sup>6,7</sup>. Beide sind hoch potente Pflanzentoxine<sup>8</sup>, wobei die Toxizität von Abrin diejenige von Ricin noch übersteigt<sup>9</sup>.



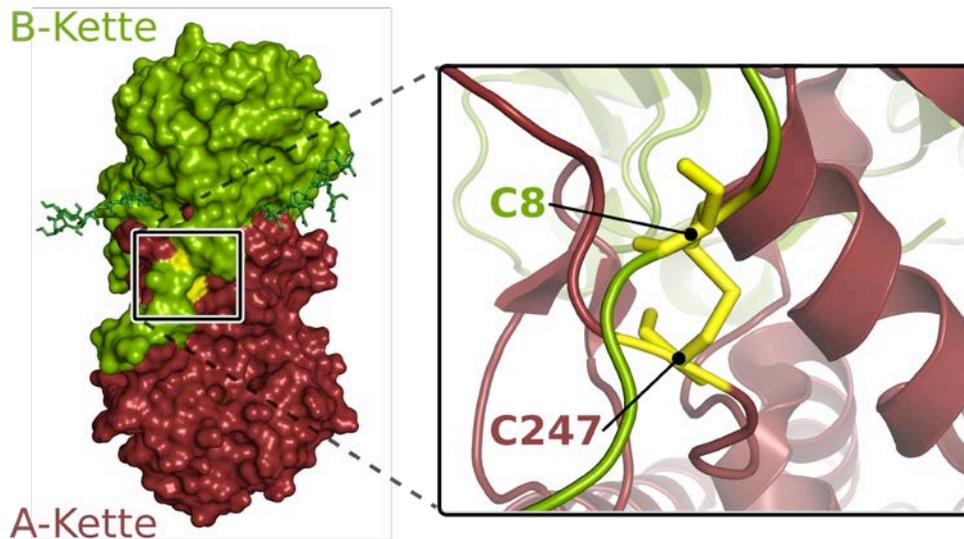
**Abb. 1:** *Abrus precatorius* L mit reifen Samen, den sogenannten Paternostererbsen<sup>1</sup>.

## 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  $\beta$ -1,4 verbundene Galaktosemodifikationen<sup>10,11</sup> an der Zelloberflächen bindet<sup>2,12</sup> (Abb. 2).

Die cytotoxische Aktivität geht von der A-Kette aus, die Adenin an den Positionen 4 und 324 von der 28S rRNA abspaltet<sup>8</sup> und somit die EF-2 Bindungsstelle des eukaryotischen Ribosoms beschädigt<sup>13,14</sup>. 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 kann<sup>13</sup>. 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 kann<sup>13</sup>. 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<sup>15,16</sup>. 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: 1ABR<sup>2</sup>)**

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 liegt<sup>7</sup>. Die Ausnahme ist Hautkontakt, von dem Dank der Barrierewirkung einer intakten Hautschicht keine schädigende Wirkung bekannt ist<sup>8</sup>. 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 vermutet<sup>8</sup>. Der Zusammenbruch dieser Barriere zwischen Blut und Gewebe führt zu Ödemen und schliesslich zum Versagen der betroffenen Organe<sup>8</sup>. Entzündungserscheinungen und Zelltod durch eine Kombination von Apoptose und Nekrose<sup>13,17,18</sup> in den betroffenen Organregionen konnten in Tierversuchen als erste Vergiftungssymptome festgestellt werden, meistens gefolgt von Herzversagen<sup>19</sup>.

Gegen Abrin ist kein Gegenmittel vorhanden und Behandlungen beschränken sich einerseits auf Giftentfernung und andererseits auf Unterstützung der vitalen Körperfunktionen<sup>8</sup>. 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<sup>20,21</sup>. 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 Injektion<sup>7</sup>, da Abrin im Darm durch Trypsin teilweise abgebaut wird<sup>21</sup> und ineffizient resorbiert wird<sup>8,19</sup>.

Sollten intakte Paternostererbsen verschluckt werden, was vor allem bei Kindern oft beschrieben wird, schützt die harte Schale vollständig vor der Freisetzung des Toxins im Körper<sup>4</sup>.

Die hohe Varianz der oralen letalen Dosen in Tieren<sup>4</sup> erschweren die Angabe eines oralen Toxizitätswertes. Zudem wurde der Verzehr einer einzigen geöffneten Bohne für den Menschen einerseits als tödlich beschrieben<sup>8</sup> und andererseits sind Fälle bekannt, in denen Kleinkindern mehrere geöffnete Paternostererbsen einnahmen und keine Vergiftungsscheinungen aufwiesen<sup>22,23</sup>.

### 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 Kaninchen<sup>13</sup>. Bei subletalen Toxinkonzentrationen wurde im Tierversuch eine vollständige Genesung nach 1- 3 Wochen festgestellt<sup>13</sup>.

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 toleriert<sup>24</sup>, während bei leicht erhöhten Konzentrationen eine starke Toxizität festgestellt wurde<sup>25</sup>. Es wird vermutet, dass die letale Dosis für einen Menschen bei 1 µg/kg Körpergewicht liegt<sup>26</sup>.

Versuche mit Ratten haben gezeigt, dass Abrininhalation ebenfalls hochgiftig ist (LD<sub>50</sub> = 3.3 µg/kg) und mehrere Tage benötigt bis der Tod durch Lungenschäden eintritt<sup>27</sup>. Für den Menschen sind keine Toxizitätsangaben durch Inhalation bekannt<sup>8</sup>.

## 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 nachzuweisen<sup>28</sup>.

Für den Nachweis von Abrin im Blut wurde ein Radioimmunoassay erfolgreich verwendet, welcher das Toxin mit einer Nachweisgrenze von 50 pg/ml detektieren konnte<sup>29</sup>. Die Bestimmung der Blutwerte kann sowohl zum Vergiftungsnachweis wie auch zur Überwachung von mit Abrin behandelten Krebspatienten verwendet werden<sup>29</sup>. 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 identifizieren<sup>8</sup>.

# 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