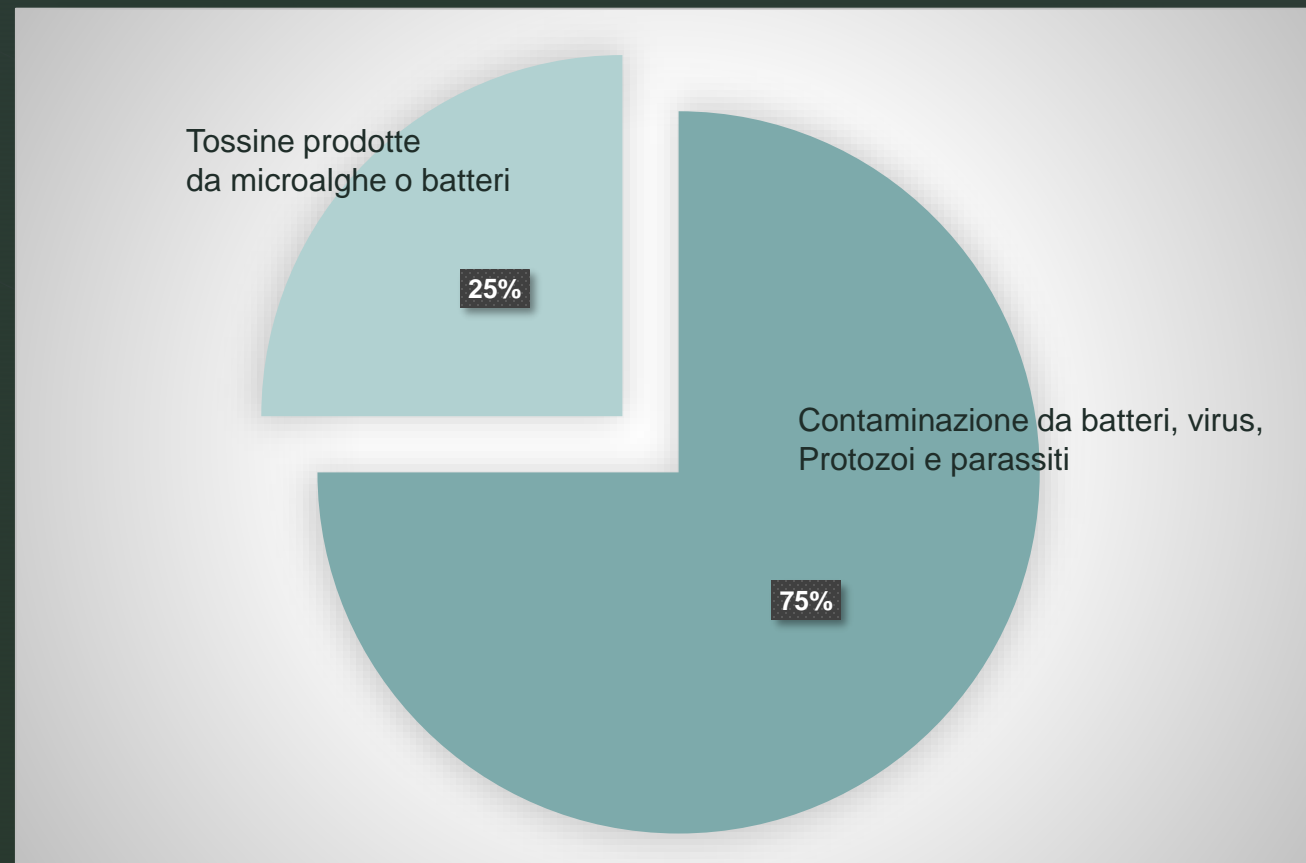


TOSSINE nei prodotti ITTICI

Dott.ssa Giulia Caioni
gcaioni@unite.it

Intossicazioni dovute ad ingestione di pesci e molluschi tossici



Biotossine algali

▶ =sostanze tossiche di origine naturale

- Tossine marine
- Tossine di acqua dolce



Fitoplancton:

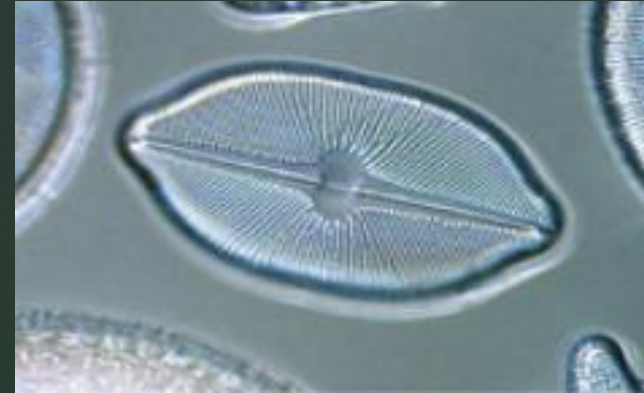
- organismi fotosintetici planctonici microscopici, con struttura cellulare semplice;
- costituiscono l'**alimento per molluschi bivalvi filtratori** e per forme larvali o giovanili di crostacei, cefalopodi e pesci;
- numerose specie sono responsabili delle cosiddette fioriture o maree colorate improvvise.

Per almeno 40 specie, appartenenti alle classe di diatomee e dinoflagellati, e per oltre 40 specie di cianobatteri, è dimostrata la **produzione di tossine idro o liposolubili** successivamente accumulate e concentrate nei tessuti degli organismi acquatici utilizzatori di fitoplancton.

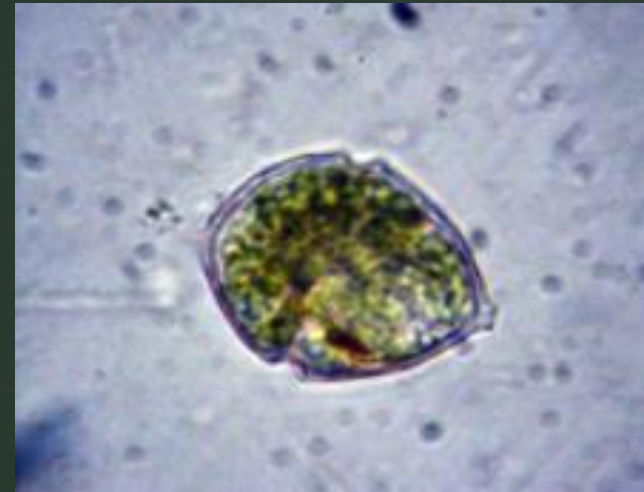
Fitoplancton

- Il fitoplancton, noto anche come **microalghe**, è simile alle piante terrestri in quanto contiene clorofilla e necessita della luce solare per vivere e crescere. La maggior parte del fitoplancton è *galleggiante* e si trova nella parte superiore dell'oceano, dove la luce solare penetra nell'acqua. Il fitoplancton necessita anche di nutrienti inorganici come nitrati, fosfati e zolfo, che converte in proteine, grassi e carboidrati.
- Le due principali classi di fitoplancton sono i *dinoflagellati* e le *diatomee*. I dinoflagellati usano una coda simile a una frusta, o flagello, per muoversi nell'acqua e i loro corpi sono ricoperti da conchiglie complesse. Anche le diatomee hanno conchiglie, ma sono fatte di una sostanza diversa e la loro struttura è rigida e composta da parti che si incastrano. Le diatomee non si affidano ai flagelli per muoversi nell'acqua e si affidano invece alle correnti oceaniche per viaggiare nell'acqua.
- In un ecosistema equilibrato, **il fitoplancton fornisce cibo per una vasta gamma di creature marine**, inclusi gamberetti, lumache e meduse. Quando troppi nutrienti sono disponibili, il fitoplancton può crescere in modo incontrollato e **formare fioriture algali nocive** (HABs, Harmful Algal Blooms). Queste fioriture possono produrre composti estremamente tossici che hanno effetti dannosi su pesci, molluschi, mammiferi, uccelli e persino persone.

Diatomee



Dinoflagellati



Cianobatteri

- I cianobatteri costituiscono un vasto insieme di organismi fotosintetici in grado di produrre ossigeno, che possono essere sia di forma filamentosa che unicellulare. Questi batteri si trovano in una vasta gamma di ambienti acquatici che vanno dai mari ai laghi e ai fiumi, e sono presenti anche in luoghi con condizioni ambientali estreme come sorgenti termali e saline o regioni polari. Quando si verificano condizioni favorevoli, come **alte concentrazioni di nutrienti**, scarsa circolazione dell'acqua, temperature calde e strati d'acqua stabili, i cianobatteri possono proliferare fino a raggiungere livelli elevati di densità e biomassa, causando fenomeni di eccessiva fioritura.
- Alcune specie di cianobatteri sono note per la loro capacità di produrre cianotossine a causa di ceppi specificamente tossici. Queste tossine possono avere una varietà di impatti tossicologici sull'ambiente e sulla salute degli organismi che entrano in contatto con esse.



Organismi fotosintetici

piante



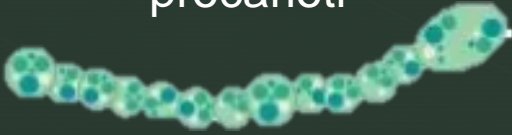
alghe



macroalghe

microalghe

procarioti



Cianobatteri

eucarioti



Dinoflagellati



Diatomee



Alghe verdi

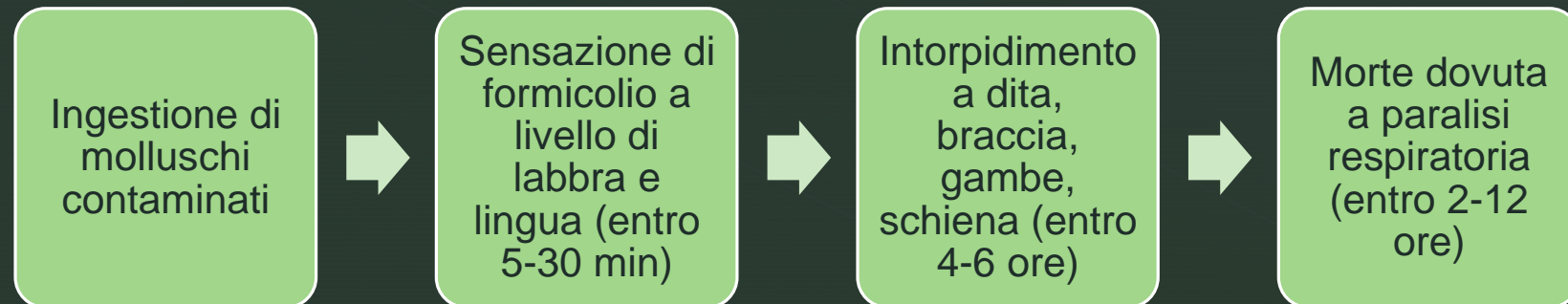
TIPI DI INTOSSICAZIONE

in base ai sintomi e al tipo di tossine prodotte

- ❑ Intossicazione Paralitica (PSP-Paralytic Shellfish Poisoning)
- ❑ Intossicazione Diarroica (DSP-Diarrhetic Shellfish Poisoning)
- ❑ Intossicazione Neurotossica (NSP-Neurotoxic Shellfish Poisoning)
- ❑ Intossicazione Amnesica (ASP-Amnesic Shellfish Poisoning)
- ❑ Intossicazione Ciguaterica (CFP-Ciguatera Fish Poisoning)

1. Intossicazione paralitica (PSP- Paralytic Shellfish Poisoning)

- Intossicazione particolarmente grave con sintomi neurologici
- Elevato tasso di mortalità (8-10%)- la sopravvivenza è legata alla disponibilità di ventilazione assistita
- Endemica lungo le coste occidentali del Nord America
- **TOSSINA RESPONSABILE: SAXITOSSINA (STX)** (ed analoghi: neosaxitossina, Gonyautossina, decarbamoilsaxitossina)



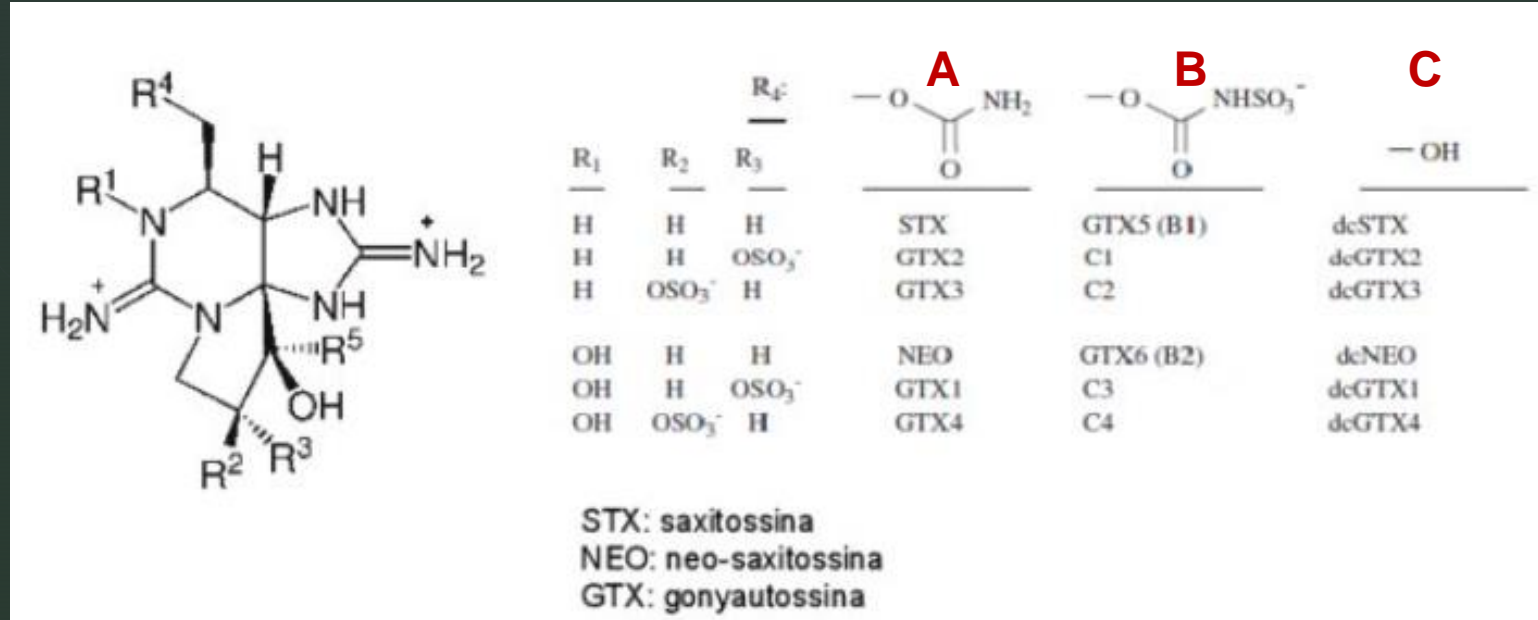
Meccanismo d'azione: blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti

■ SAXITOSSINA ED ANALOGHI

Tossine idrosolubili e termostabili, di natura alcaloidica

VETTORI: molluschi (mitili, ostriche, pettini)

Prodotte da: MICROALGHE



Struttura base= nucleo tetraidropurinico e in base ai gruppi sostituenti in R4, si distinguono:

Si formano da altre tossine
In seguito a metabolismo dei molluschi

- A) TOSSINE CARBAMMATE (+ TOSSICHE)
- B) TOSSINE N-SOLFOCARBAMMATE
- C) TOSSINE DECARBAMMATE

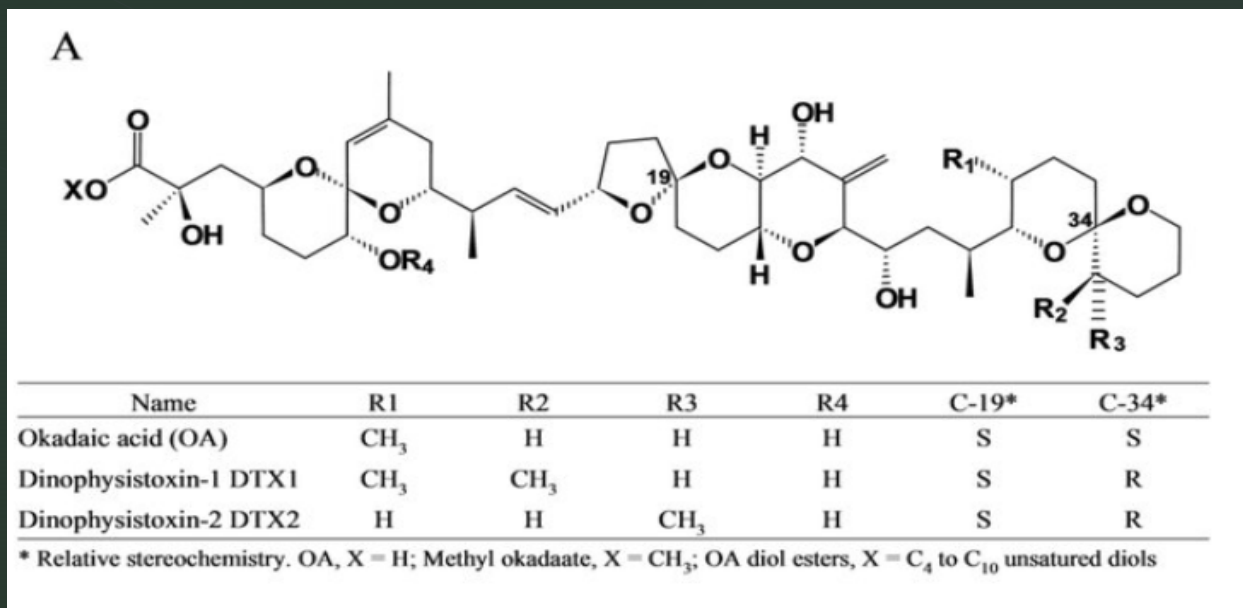
Prodotte da **dinoflagellati** generi Alexandrium, Gymnodium, Pyrodinium

2. Intossicazione Diarroica (DSP-Diarrhetic Shellfish Poisoning)

- I pazienti guariscono entro 3 giorni
- È l'unica che interessa l'Italia
- TOSSINE RESPONSABILI: acido okadaico e analoghi (dinofisistossine DTX-1,-2,-3). Vengono anche considerate le pectenotossine (PTXs) e yessotossine (YTXs). Isolate dal genere Dinophysis
- -Lipofili e termostabili

*azione di promozione
Tumorale dimostrata
Per acido okadaico e DTX-1

*meccanismo d'azione:
inibizione dell'attività delle
protein fosfatasi che
defosforilano di residui di
Serina e Treonina (protein
fosfatasi 1 e 2A).



3. Intossicazione Neurotossica (NSP- Neurotoxic Shellfish Poisoning)

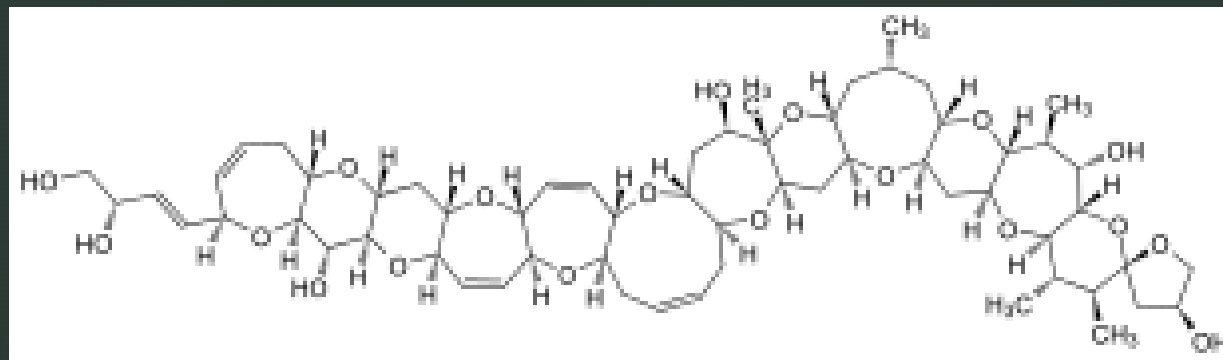
- Caratterizzata da parestesie a livello dell'orofaringe (+nausea, vomito, diarrea, atassia) I sintomi si verificano entro 3 ore dall'ingestione dei molluschi contaminati.
- Segnalata in America Settentrionale e Nuova Zelanda
- TOSSINE RESPONSABILI: **BREVETOSSINE** (prodotte dal dinoflagellato *Gymnodinium breve*), sono tossine lipofile e termostabili che vengono accumulate in ostriche, vongole e altri molluschi.
- MECCANISMO D'AZIONE: attivazione persistente dei canali del sodio voltaggio-dipendenti (scariche di potenziali ripetute)

4. Intossicazione Amnesica (ASP- Amnesic Shellfish Poisoning)

- Sintomi neurologici come neuropatia sensorio-motoria assonale, convulsioni e talora morte. I disturbi si verificano entro 24 ore dall'ingestione dei molluschi.
- TOSSINA RESPONSABILE: **ACIDO DOMOICO**. Composto termostabile, prodotto dal genere *Pseudonitzschia*, che si accumula in granchi e molluschi.
- Somiglianza con acido kainico (amminoacido eccitatorio)
- MECCANISMO D'AZIONE: effetto agonista per il recettore del glutammato (azione neuroeccitatoria forte)

5. Intossicazione Ciguaterica (CFP- Ciguatera Fish Poisoning)

- Sintomi neurologici preminenti: alterata percezione di sensazione di caldo e freddo
- Sintomi gastrointestinali 8 ore dopo l'ingestione del pesce contaminato
- Disturbi cardiovascolari con ipotensione e bradicardia
- È la più comune forma di intossicazione dovuta a tossine di origine marina (**CIGUATOSSINA e MAITOTOSSINA**) nelle aree in cui è presente la barriera corallina
- Le tossine sono prodotte dal dinoflagellato *Gambierdiscus toxicus* e trasferite nella catena alimentare (pesci erbivori che vivono sulla barriera > pesci carnivori)



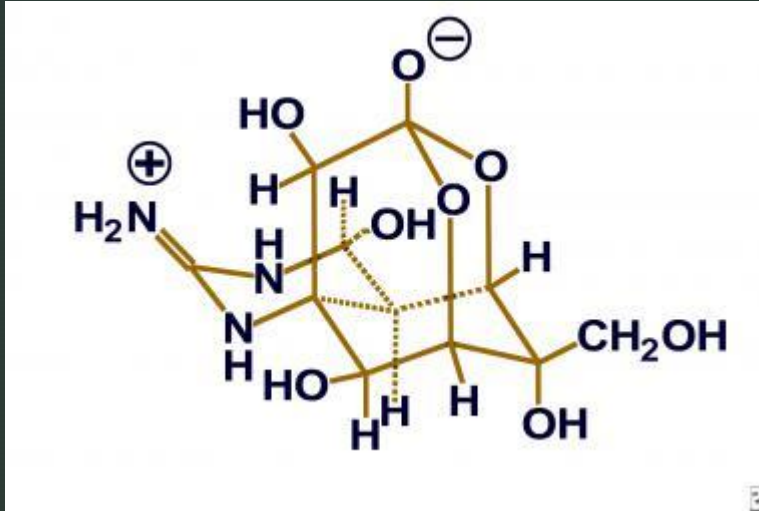
La ciguatossina è un composto polietereo, altamente ossigenato, termostabile, con una struttura simile a quella delle brevetossina. È sicuramente la principale responsabile dell'intossicazione (bastano 35 ng/100g pesce per causare un'intossicazione). Sono stati identificati anche dei congeneri a vario grado di ossigenazione (la tossicità è direttamente proporzionale al grado di ossigenazione).

- Meccanismo d'azione: attivazione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti a livello delle fibre nervose e muscolari > azione eccitatoria con potenziali di azione ripetuti.
- Nel topo: la DL50 è di 50ng/Kg (somministrazione intraperitoneale).

Tetrodotossina

- L'intossicazione si manifesta dopo l'ingestione di pesce palla o *fugu*, non correttamente preparato.
- La letalità è elevata e si verifica nel 50% delle persone che hanno ingerito il cibo contaminato e i pazienti muoiono dopo 20-30 min dall'ingestione
- Se il paziente sopravvive per 24h la prognosi è favorevole
- Sintomi simili alla **PSP** (Paralytic Shellfish Poisoning), l'unico elemento di differenza è la presenza di **IPOENSIONE**





La tetrodotossina è un composto termostabile, prodotto da un BATTERIO *Shewanella alga*.

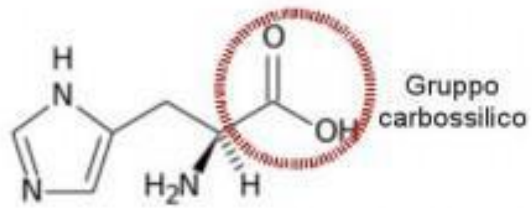
- Si concentra nelle gonadi e nel fegato dei pesci palla, oltre che nei visceri e nella pelle di alcune salamandre e rane.

MECCANISMO D'AZIONE: blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti di membrane Eccitabili. Azione simile alla saxitossina.

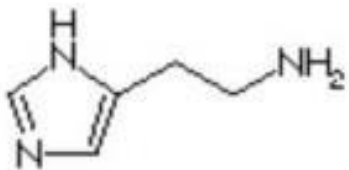
- Inibizione della penetrazione del sodio all'interno delle cellule neuronali, con blocco della trasmissione nervosa e neuromuscolare >PARALISI FLACCIDA

Sindrome sgombroide (o intossicazione da istamina)

- Contrariamente ad altri tipi di intossicazione non è causata da tossine prodotte dalle microalghe, ma **il responsabile è l'istamina**, la cui azione sembra essere potenziata dalla presenza di amine coinvolte nella putrefazione, come putrescina e cadaverina.
- La sindrome quindi è causata dall'ingestione di pesce avariato, appartenente alla famiglia di Scombridae e Scombresocidae, che assume un sapore amaro e pungente
- I pesci più comunemente coinvolti sono: tonni, acciughe, sgombri, pesce spada. Contengono grandi livelli di istidina libera che può essere decarbossilata ad istamina ad opera dei batteri presenti nei pesci avariati.



ISTIDINA



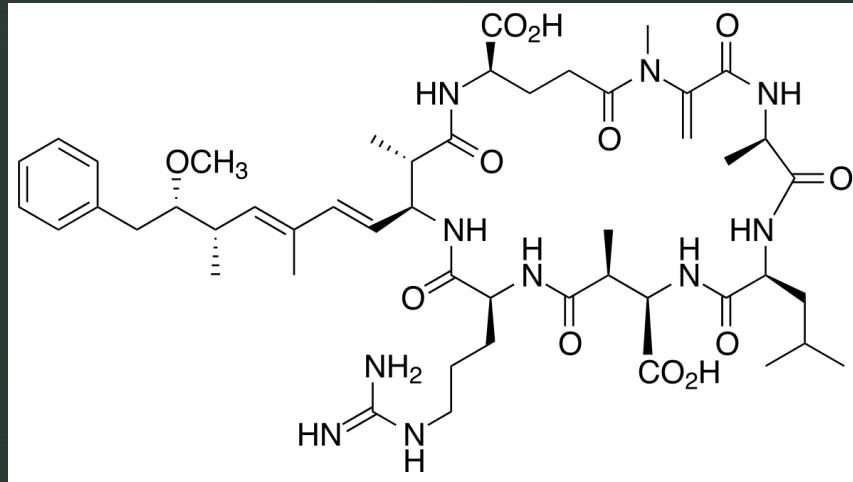
ISTAMINA

- L'istamina, presente naturalmente nell'organismo, è un **mediatore implicato nei fenomeni infiammatori e allergici**.
- ha anche un ruolo come neurotrasmettitore e agisce a livello del sistema vascolare con vasodilatazione delle arteriole, aumento della permeabilità dei capillari e delle venule post capillari e conseguente edema dei tessuti.
- deriva dalla decarbossilazione **dell'aminoacido L-istidina**, presente in varie matrici alimentari, come ad esempio nella muscolatura di varie famiglie di pesci marini, ad opera dell'enzima istidina decarbossilasi presente in alcuni microorganismi. Insieme ad altre ammine biogene, quali la putrescina, cadaverina, spermidina, spermina, triptamina, feniletilamina, tiramina, l'istamina la ritroviamo in alcuni alimenti in parte per fenomeni autolitici d'origine tissutale e soprattutto a seguito *dell'azione di decarbossilasi batteriche sugli aminoacidi liberi già durante le prime fasi dei processi degradativi tissutali*.
- Un ruolo importante è giocato dalla presenza di batteri che, in condizioni di conservazione inadeguate, producono l'enzima istidina decarbossilasi che produce istamina. I batteri maggiormente responsabili della formazione di istamina sono gli Enterobatteri mesofili (*Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*). Sono spesso coinvolti anche i *Proteus*, *Hafnia*, *Citrobacter* e *Vibrio*.

► Tossine di acqua dolce =tossine prodotte da microalghe nelle acque dolci

- Fioriture di cianobatteri (o alghe verdi-azzurre) nelle acqua stagnanti.
- Fioriture di microalghe in serbatoi o cisterne (provocano gastroenteriti acute ed epatiti)
- I generi più tossici per l'uomo sono: Microcystis, Oscillatoria, e Nodularia, che producono delle tossine di natura peptidica termoresistenti
- La tossina d'acqua dolce più tossica e più diffusa è la microcistina-LR

Microcistina-LR



Microcistine: una famiglia di oltre 100 varianti tossiche prodotte da molte specie cianobatteriche sono inibitori degli enzimi PP1 e PP2A, e note per essere epatotossiche promotori tumorali e possibilmente cancerogeni umani. Quando le microcistine vengono rilasciate nell'acqua durante il decadimento della fioritura, una vasta gamma di organismi acquatici sono direttamente esposti alle tossine in soluzione. Focolai di morie ittiche su larga scala sono stati associati al verificarsi massiccio di fioriture di cianobatteri nei corpi idrici.

La Microcistina – LR, la variante più studiata, è un promotore tumorale molto efficace induce un danno ossidativo al DNA, l'attivazione dei protooncogeni c-jun, c-fos, c-myc e del fattore nucleare Nrf2 ,la repressione dei geni soppressori dei tumori baxa, gadd45α e del proto-oncogene junba.