

## Ricin - ein äußerst toxisches Pflanzeneiweiß mit Potential als Biowaffe

Maria Hellmund\*, Ralf Stahlmann  
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin  
\*Studentin im Masterstudiengang Toxikologie

Ricin, ein Lektin aus der Samenschale der Rizinusstaude (*Ricinus communis*) ist einer der giftigsten in der Natur vorkommenden Eiweißstoffe. *Ricinus communis* wird in allen tropischen Ländern angebaut und dient der Gewinnung von Rizinusöl, das aufgrund seines hohen Gehaltes der für ihre besonderen chemischen Eigenschaften geschätzten Fettsäure Ricinolsäure, seinen Einsatz in der Industrie, Medizin und Kosmetikindustrie findet. Durch die hohe Toxizität, das Fehlen eines wirksamen Antidots und seine relativ leichte Gewinnung wird Ricin jedoch auch als Biowaffe für den militärischen Gebrauch und als Substanz für den Bioterrorismus diskutiert.

Ein aktuelles Beispiel hierzu sind die im April 2013 abgefangenen Briefe mit Ricin an den republikanischen US-Senator Roger Wicker und an den US-Präsidenten Barack Obama.

### Molekularer Mechanismus der Ricintoxizität

Ricin gehört zur Gruppe der Ribosomen-inaktivierenden Proteine (RIPs). Es ist aus einer katalytisch aktiven A-Kette (RNA N-Glykosidase) und einer Kohlenhydrat-bindenden B-Kette (Lektin) aufgebaut, die über eine Disulfidbrücke verknüpft sind. Die Bindung an verschiedene Oligosaccharidreste auf der Oberfläche von eukaryotischen Zellen erfolgt durch die B-Kette. Nach Endozytose gelangt das aufgenommene Ricin zum endosomalen Kompartiment, wo die Mehrheit in Lysosomen abgebaut wird. Nur ein geringer Anteil erreicht den Golgi-Apparat und wird zum Endoplasmatischen Retikulum (ER) transportiert, wo es in seine zwei Einzelketten zerlegt wird. Die A-Kette umgeht den ER-assoziierten Abbauprozess, mit dessen Hilfe fehlgefaltete Proteine beseitigt werden und wird ins Cytosol abgegeben. Dort bindet sie an den Stiel des Ribosoms und entfernt ein Adenin vom sog. Sarcin-Loop der 28S rRNA. Dadurch wird die Bindung von Elongationsfaktoren und somit die weitere Proteinbiosynthese verhindert.<sup>1</sup>

### Vorkommen und Symptome einer Ricin-Intoxikation

Die meisten Ricin-Intoxikationen beim Menschen geschehen unbeabsichtigt durch den Verzehr von *Ricinus communis*-Samen. Es sind aber auch Fälle von Suizidversuchen durch eine Aufnahme oder Injektion von Rizinussamen-Extrakten bekannt.<sup>1</sup> Zu den Symptomen, die nach 3 bis 20 Stunden auftreten, gehören Unterleibsschmerzen, Erbrechen, blutiger Durchfall, Muskelschmerzen, Krämpfe in

den Gliedmaßen, Leber- und Nierenschäden, frequenter Puls und zuletzt Kreislaufkollaps.<sup>1</sup> Auf der Grundlage realer Fälle von Ricinvergiftungen wurde die letale orale Ricindosis für den Menschen auf 1 bis 20 mg/kg Körpermasse geschätzt.<sup>2</sup> Dabei ist der orale Aufnahmeweg (LD<sub>50</sub> Maus = 21,5 bis 30 mg/kg)<sup>3</sup> wesentlich weniger toxisch als die parenterale Injektion (LD<sub>50</sub> Maus = 2 bis 8 µg/kg)<sup>3</sup> und die Inhalation (LD<sub>50</sub> Maus = 2,8 bis 12,5 µg/kg)<sup>4</sup> von Ricin.

### Diagnose und Behandlung einer Vergiftung

In der Regel erfolgt die Diagnose einer Ricinvergiftung anhand klinischer Symptome. Da Ricin jedoch auch relativ unspezifische Symptome verursacht, kann sich diese Art der Diagnose als problematisch erweisen.

Aufgrund seiner schnellen Absorption ins Gewebe und der anschließenden Aufnahme in die Zellen ist der Nachweis von Ricin in klinischen Proben schwierig. Daher wird oftmals das ebenfalls in Rizinussamen enthaltene Alkaloid Ricinin, das durch seine geringe Molekülgröße leicht extrahiert und mittels chromatografischer und MS-basierter Methoden untersucht werden kann, als Surrogatmarker verwendet.<sup>1</sup>

Bis heute gibt es kein gezieltes Behandlungskonzept oder Antidot gegen Ricin-Intoxikationen. Der Schwerpunkt der Behandlung liegt auf einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr. Um die weitere Resorption des oral aufgenommen Toxins zu unterbinden wird Aktiv-Kohle verabreicht, eine Magenspülung durchgeführt oder Erbrechen ausgelöst.<sup>2</sup>

Derzeit werden verschiedene Methoden zur gezielten Behandlung einer Ricinvergiftung erforscht. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf dem Einsatz von Antikörpern, die das aufgenommene Ricin im Körper inaktivieren sollen.<sup>3</sup>

Außerdem von Interesse ist die Entwicklung eines Impfstoffs, der Risikopersonen vor einer Ricinvergiftung schützen soll.

### Fazit

Da gezielte Behandlungsmethoden und Antidots gegen eine Ricin-Intoxikation fehlen bzw. sich noch in der Entwicklung befinden, muss auf diesem Gebiet noch weiter Forschung betrieben werden, auch um die Gefahr eines möglichen Einsatzes des Proteinbiosyntheseinhibitors Ricin als Biowaffe abzuwenden.

1. Worbs, S. et al. Ricinus communis Intoxications in Human and Veterinary Medicine – A Summary of Real Cases. *Toxins* 2011; 3: 1332-1372
2. Audi, J. et al. Ricin poisoning: A comprehensive review. *J. Am. Med. Assoc.* 2005; 294: 2342-2351
3. He, X. et al. Ricin toxicokinetics and its sensitive detection in mouse sera or feces using immuno-PCR. *PLoS One* 2010; 5: doi: 10.1371/journal.pone.0012858
4. Wannemacher, R. W. et. al. Inhalation Ricin: Aerosol Procedures, Animal Toxicology, and Therapy. *Inhalation Toxicology* 2006; pp. 973-9