

Okadasäure – marines Biotoxin in Muscheln

Theresa Martin, Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Okadasäure ist ein marines Biotoxin, das von Algen unter besonderen Umweltbedingungen („Algenblüte“) als Stoffwechselprodukt gebildet wird. Algen sind die Hauptnahrungsquelle der wasserfiltrierenden Muscheln. Werden marine Biotoxine von Muscheln über die Nahrung aufgenommen, akkumulieren sie im Muschelfleisch.¹

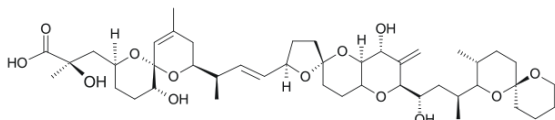


Abbildung 1: Struktur der Okadasäure²

Folgen nach dem Verzehr von Muscheln

Der Verzehr von Muscheln mit hohem Gehalt an Okadasäure kann beim Menschen unangenehme Folgen haben. Die typische diarrhöische Muschelvergiftung, bei der hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden auftreten, beschränkt sich allein auf den Darmtrakt. Bereits 50 µg Okadasäure rufen bei einem Erwachsenen Diarrhö hervor. Es wird angenommen, dass niedrigere Konzentrationen des marinen Biotoxins harmlos sind. Diese akute Wirkung ist bereits gut untersucht. Es ist außerdem bekannt, dass sie im Tierversuch Leber und Darm schädigt sowie eine embryotoxische und kanzerogene Wirkung zeigt. Diese Eigenschaften treten ein, wenn die Okadasäure die Darmbarriere überwindet. Sie gelangt dann über die Blutbahn in die Leber, wo zusätzlich toxische Metaboliten gebildet werden. Diese Eigenschaften des marinen Biotoxins sind bislang jedoch nur wenig erforscht.^{1,3}

Aktuelle Studie zum Metabolismus

Eine im April veröffentlichte Studie befasst sich mit dem Metabolismus der Okadasäure. Untersucht wurden die Effekte des Spezies-spezifischen Phase-I-Metabolismus in der immortalisierten Leberzelllinie HepG2 mit Hilfe eines Zytotoxizitätsassays.

Die Leber ist das Hauptorgan für den Metabolismus von Xenobiotika, doch im Vergleich zu frischen Hepatozyten besitzen die immortalisierten Zelllinien nur eine limitierte Anzahl an metabolisierenden Enzymen. Um die Einschränkung durch eine geringere metabolische Aktivität zu überwinden, wurde den Versuchsansätzen ein exogenes metabolisierendes System in Form von Leber S9-Fractionen hinzugefügt. Es handelte sich dabei sowohl um S9-Fractionen aus männlichen Ratten und aus Ratten, die mit Phenobarbital/β-Naphtoflavon vorbehandelt wurden, als auch um humane S9-Fractionen.

Da die toxikologischen Daten von Ratten und deren Leberpräparaten durch Spezies-spezifische Unterschiede oft nicht die Wirkung im Menschen vorhersagen können, fokussiert diese Studie auf die Speziesunterschiede in der metabolischen Aktivierung der Okadasäure. Die eingesetzten S9-Fractionen stellen modellhaft den Phase-I-Metabolismus in der Leber dar. Die Studie vergleicht den Einfluss der verschiedenen S9-Fractionen auf die Zytotoxizität des marinen Biotoxins in der Zelllinie HepG2.³

Die Ergebnisse der Studie

Die Daten zeigen, dass die Zytotoxizität der Okadasäure unter Einsatz der humanen S9-Fraktion am stärksten erhöht war im Vergleich zu den Ansätzen ohne S9-Fraktion. Auch unter Verwendung der induzierten Ratten-S9-Fraktion erhöht sich die Zytotoxizität, was darauf schließen lässt, dass diese beiden S9-Fractionen Metaboliten des Toxins bilden, die ein erhöhtes toxisches Potenzial besitzen. Unter Zugabe von NADPH verändern sich die Resultate. Die Zytotoxizität nimmt bei gleichzeitiger Anwesenheit von induzierter Ratten-S9-Fraktion und NADPH ab, wohingegen sie bei der humanen S9-Fraktion und NADPH ansteigt. Das zeigt, dass die NADPH-abhängigen CYP-Enzyme der Ratte Okadasäure in weniger toxische Metaboliten umwandeln. Im Vergleich dazu produzieren die humanen NADPH-abhängigen CYP-Enzyme mehr toxische Metaboliten. Die einfache S9-Fraktion aus der Ratte verursacht in beiden Fällen die geringste Zytotoxizität. Diese Hypothesen werden durch LC-MS/MS-Daten unterstützt.³

Fazit

Die Studie zeigt, dass durch die Enzyme der einfachen S9-Fraktion der Ratte weniger toxische Metaboliten der Okadasäure gebildet werden als durch die Enzyme der humanen oder S9-Fraktion der behandelten Ratte. Das weist darauf hin, dass NADPH-abhängige Enzyme, die durch Phenobarbital/β-Naphtoflavon induziert werden, wie z.B. CYP1A2, an der Bioaktivierung des Toxins beteiligt sind. Es gibt deutliche Speziesunterschiede im Metabolismus, wobei das Metaboliten-Profil aus den Ansätzen mit der S9-Fraktion der behandelten Ratte dem Profil der humanen S9-Fraktion ähnlicher ist. Aktivierung und Detoxifizierung der Okadasäure durch Phase-I-Enzyme in der Leber kann eine wichtige Rolle bei Auswirkungen einer chronischen Exposition im Menschen haben.³

1) Mitteilung Nr. 025/2016 des BfR vom 22. Juni 2016: „Wie beeinträchtigen marine Biotoxine die Gesundheit?“

2) https://de.wikipedia.org/wiki/Okadaic_acid#/media/File:Okadaic_acid.svg

3) Kolrep F, Rein K, Lampen A, Hessel-Pras S. Metabolism of okadaic acid by NADPH-dependent enzymes present in human or rat liver S9 fractions results in different toxic effects. *Toxicol In Vitro*. 2017 Apr 14;42:161-170.