

## - Gift und Schönheit -

Oliver G Weingart, 2009

**1895**  
Emile van Ermengem isoliert als erster das Bakterium *Clostridium botulinum* zieht als erster die Verbindung zwischen seinem Toxin und dem Botulismus.

**1949/50**  
Dr. Burgen entdeckt, dass BoNT die neuromuskuläre Übertragung blockiert. Dr. Brooks entdeckt, dass BoNT den Acetylcholin-Ausstoß verhindert.

**1989**  
BOTOX® (BoNT/A) wird von der FDA zur Behandlung von Strabismus, Blepharospasmen, und Gesichtszuckungen bei Kindern zugelassen.

**1817**  
Justinus Kerner beschreibt als erster das Bakterium *Bacillus botulus*\* und macht es verantwortlich für mehrere Fälle von Wurstvergiftung.  
\*botulus bedeutet auf lateinisch Wurst

**1946**  
Dr. Edward Schantz gelingt die Aureinigung von BoNT/A in kristalliner Form.

**1973/80**  
Dr. Alan Scott verwendet BoNT in Experimenten mit Affen, später in Menschen um Strabismus zu behandeln.

### Toxine

BAKTERIEN	PFLANZEN	PILZE	TIERE
Clostridien neurotoxine	Solanin	Muskarin	Tetrodotoxin (Kugelfisch)
<i>B. cereus</i>	Atropin	Gyromitrin	Schlangengift
<i>S. aureus</i>	Saxitoxin (algae/shellfish)	Amanitin	Conotoxins (Kegelschnecke)
Salmonella	Ricin, Abrin	Orellanion	Batrachotoxin (Frösche)
<i>E. coli</i> (EHEC)	+ viele andere	Aflatoxin	+ andere
+ viele andere			

### Struktur

- Aufgereinigtes Toxin besteht aus einer **Schweren Kette** (HC) von 100kD und einer **Leichten Kette** (LC) von 50kD.

- Botulinum neurotoxin wird vom Bakterium sekretiert und verbindet sich mit ungiftigen Clostridienproteinen.
- ⇒ Bildung eines **grossen Toxinkomplexes** (bis zu 900kD)

### Botulismus

- Bei oraler Aufnahme gelangt Botulinum Neurotoxin über den Verdauungstrakt in den Blutkreislauf
- Über den Blutkreislauf erreicht Botulinum Neurotoxin cholinerge Nervenzellen, die an Muskelzellen ansetzen
- Die Schwere Kette von Botulinum Neurotoxin bindet an zwei Rezeptoren und das Toxin gelangt dadurch in die Zelle.

- Die Leichte Kette spaltet SNARE Proteine in der Zelle, wodurch die Sekretion von Acetylcholin blockiert wird.
- Die folgenden Muskelzellen werden gelähmt und führen zu einer Krankheit die man **Botulismus** nennt.
- Die Lähmung beginnt in sensiblen Muskeln wie die des Auges und der Zunge, als nächstes erlahmen die Gliedmassen und schliesslich führt Atemversagen zum Tod.

### Detektion

- Botulinum Neurotoxin können mittels immunologischen Techniken wie ELISA z.T. mit vorausgehender Anreicherung durch magnetische Kügelchen bis auf einige wenige Picogramm je Milliliter genau ( $1\text{pg} = 10^{-12}\text{g}$ ) nachgewiesen werden.
- Zudem erlaubt die enzymatische Aktivität von Botulinum Neurotoxins ein Nachweis mit einem MALDI-TOF.
- Die Standardmethode bleibt bisher jedoch der Mauslethalitätstest mit einer Sensitivität von ca.  $\sim 5\text{pg}$

### Definition von Toxinen

(griechisch: *toxikon* = Pfeilgift)

- Produziert von Pflanzen, Tieren oder Bakterien
- Oftmals Proteine (mit hohem Molekulargewicht)
- Antigene Eigenschaften
- Meist SEHR GIFTIG
- Nicht ansteckend (nicht wie bakterielle/virale Infektionen)

### Genetische Diversität

- Man unterscheidet 7 sogenannte Serotypen (A-G) und weitere Subtypes von Botulinum Neurotoxin, die jeweils von unterschiedlichen *Cl. botulinum*-Stämmen gebildet werden.
- Die Sero- und Subtypen unterscheiden sich auf genetischer und auf Aminosäureebene, in ihrer Proteinstruktur sowie z.T. in ihrer Funktion.

**Bacteria**

- Clostridium botulinum* strains
  - *C. botulinum*
  - *C. baratii*
  - *C. argentinense*

**Toxin / Complex Serotypes**

BoNT/A	BoNT/B	BoNT/C	BoNT/D	BoNT/E	BoNT/F	BoNT/G
A1, A2, A3, A4	B1, B2, B3, B4	C1, C/D	D, D/C	E1, E2, E3	F baratii, Proteolytic F, Bivalent F	Nonproteolytic B

**Subtypes**

- E it butyr<sup>1</sup>
- E Ch butyr<sup>2</sup>

Smith et al., 2005 / H8 et al., 2008

### Clostridium botulinum

- Anaerobes und sporenbildendes Bakterium
- Sporen gibt es **überall** in Erde und in marinen Sedimenten
- Toxin wird produziert von *Cl. botulinum*, *Cl. baratii* and *Cl. butyricum*
- Jeder toxinproduzierende Stamm besitzt einen nicht-giftigen Konterfei-Stamm

The diagram illustrates the mechanism of Botulinum Neurotoxin (BoNT) at a neuromuscular junction. It shows a motor neuron releasing acetylcholine (ACh) into the synaptic cleft. BoNT enters the neuron and binds to SNARE proteins (Syntaxin, SNAP-25, and Synaptobrevin) on the presynaptic membrane. This binding prevents the membrane fusion of acetylcholine vesicles with the presynaptic membrane, thereby inhibiting the release of ACh. Without ACh, the postsynaptic muscle fiber cannot contract, leading to paralysis (Lähmung). The diagram also shows the BoNT heavy chain binding to receptors on the presynaptic membrane and the light chain entering the cytoplasm to cleave SNARE proteins.

### Botulismus und Bioterrorismus

- Von den 7 Serotypen von Botulinum Neurotoxin führen hauptsächlich A, B, E, and F beim Menschen zu Botulismus.
- Trotz mangelnder Daten wird angenommen, dass die tödliche orale Dosis ca. 0.7-1µg beträgt. Die intraperitoneale Dosis liegt bei ca. 70ng per person, ähnlich der tödlichen Dosis bei Inhalation.
- Infolge der extrem niedrigen tödlichen Dosen ist Botulinum Neurotoxin die giftigste dem Menschen bekannte Substanz und gilt dadurch als mögliche Waffe für den Bioterrorismus.
- Glücklicherweise zerfällt Botulinum Neurotoxin bei normaler Trinkwasseraufbereitung (UV, Ozon), bei 30 min an der Sonne bzw. durch einige Minuten Kochen.
- Zudem sprechen neueste Ergebnisse dafür, dass herkömmliche Pasteurisierung ausreicht um Botulinum Neurotoxin zum grössten Teil unschädlich zu machen.