



FACT SHEET

T-2 und HT-2 Toxin

1. Allgemeines

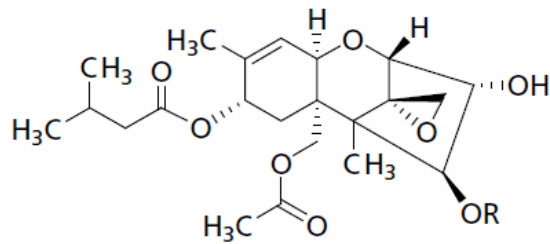
Die Mykotoxine T-2 und HT-2 sind hauptsächlich von Schimmelpilzen der Gattung *Fusarium* produzierte Stoffwechselprodukte (Sequiterpenoide) und gehören zu der Gruppe der Typ A Trichothecene (Abb. 1) [1,2]. Sowohl T-2 als auch dessen Hauptmetabolit HT-2 wurden weltweit in vielerlei Getreidesorten und –produkten nachgewiesen [1,2], wobei mehrere Ausbrüche von Lebensmittelvergiftungen bei Menschen und Nutztieren damit in Verbindung gebracht wurden [2,6]. Einer der wichtigsten T-2 Toxinproduzenten ist *Fusarium sporotrichioides*, welcher sich von toter organischer Substanz ernährt (Saprophyt) und über einen grossen Temperaturbereich (-2 °C bis 35 °C) bei hoher Wasseraktivität von über 88 % wachsen kann [1]. Die Präsenz von T-2 und HT-2 Toxinen resultiert deshalb von dem in Getreide erzeugten Wasserschaden, wenn dieses während oder nach der Ernte auf dem Feld liegen bleibt. Die hitze- und kälteresistenten Fusariumpilze können zudem auf Ernterückständen überleben, womit das Risiko einer Infektion des Getreides im Folgejahr deutlich erhöht wird [5,7]. Zuletzt können zu feuchte Bedingungen während der Lagerung ebenfalls zum Wachstum von *Fusarium sporotrichioides* führen [1].

Aufgrund der Verfügbarkeit und relativ hohen Toxizität des T-2 Toxins, gehört es zu den meist erforschten Trichothecen Mykotoxinen (Abb. 1) [5]. Die Hemmung der Proteinsynthese scheint neben diversen anderen toxischen Effekten der Hauptmechanismus dieser Toxine zu sein, wobei sie die Formierung der Polypeptidketten in eukaryotischen Zellen hemmen [5,8]. Es wird angenommen, dass Trichothecene wie T-2 und HT-2 bereits bei mehreren biologischen Kriegsführungen eingesetzt wurden und zum Beispiel für den sogenannten gelben Regen bei Luftangriffen in Laos (1975 – 1981) verantwortlich waren [5].

2. Chemische Struktur und Eigenschaften

Trichothecene sind hoch resistent gegen Hitze und UV-Licht und werden erst bei einer Erhitzung auf 480 °C über 10 min oder 260 °C über 30 min vollständig inaktiviert [5]. Sie sind nicht flüchtig und schwer löslich in Wasser, jedoch unter anderem sehr gut löslich in Chloroform, Dimethylsulfoxid, Aceton und Ethanol. Aufbereitet als kristallines Pulver oder in Lösung weisen Trichothecene eine hohe Stabilität in der Umwelt auf [5].

An diversen Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass T-2 im Körper sehr schnell zu HT-2 metabolisiert wird und innerhalb weniger Tage fast vollständig aus dem Körper ausgeschieden wird mit vernachlässigbaren Absorptionen von unverändertem T-2 und HT-2 in Organen und Geweben [4, 9–11].



Toxin	Summenformel	Molekulargewicht (g/mol)
T-2	$C_{24}H_{34}O_9$	466.52
HT-2	$C_{22}H_{32}O_8$	424.48

Abb. 1: Struktur der Typ A Trichothecene:
T-2 (R = Ac) und HT-2 (R = H), (Graphik aus [12]).

3. Toxizität

T-2 ist das potenteste Typ A Trichotecen Mykotoxin [2,13]. Dessen Hauptmetabolit HT-2 wird nach Einnahme oder Verabreichung von T-2 jedoch innert Minuten im Körper gebildet, weshalb anzunehmen ist, dass ein Teil der von T-2 ausgehenden toxischen Wirkungen auch auf HT-2 zurückzuführen ist [14]. In der Literatur wurden Toxizitätswerte von T-2 und HT-2 auch isoliert voneinander ermittelt, wodurch ähnliche bis leicht geringere Toxizitäten von HT-2 gefunden wurden. Die Toxizitätswerte sind zudem stark abhängig von der Art der Verabreichung (Tab. 1 und 2) [2,5].

Sobald Trichotecene in den Blutkreislauf gelangen, greifen sie unabhängig von der Art der Exposition lebenswichtige und sich schnell reproduzierende Gewebe an [5]. So führte die intraperitoneale Injektion von T-2 bei Ratten zu einer schnellen Hemmung der Protein- und DNA-Synthese in Leber, Niere, Milz, Darm, Herz und den Muskeln. Die DNA-Synthese wurde jedoch zu einem geringeren Grad gehemmt als die Proteinsynthese [15]. Neben der ribosomalen Proteinsynthese wird auch die mitochondriale Proteinsynthese gehemmt, wobei bei ersterem die Initiierung der Polypeptidkette verhindert wird. Bei letzterem ist der Mechanismus noch nicht bekannt [5,8,16]. Nach letal intraperitonealer Injektion von T-2 trat bei Ratten der Tod innerhalb von 14 und 20 Stunden ein, wohingegen bei sublethaler Dosis die Protein- und DNA-Synthese zwar abnahmen, sich aber die betroffenen Gewebe nach mehreren Stunden wieder erholen konnten [15].

Im Vergleich zur intraperitonealen Verabreichung wirkt die Inhalation von T-2 bei Mäusen und Ratten 5 bis 50-mal toxischer (Tabelle 1) [17,18]. Dazu sei vermerkt, dass bei den Experimenten die Aerosolpartikel genügend klein waren, um in die terminalen Bronchiolen oder Alveolen des Atmungssystems zu gelangen.

Zusätzlich scheint das T-2 Toxin von der Inhibierung der Proteinsynthese unabhängige Effekte aufzuweisen. Die Bildung von freien Radikalen und die damit verbundene Membranschädigung (Lipidperoxidation) ist unter anderem für den dermatotoxischen Effekt von T-2 zuständig. Damit verbunden, lösten lokal bereits Mengen im Nanogramm-Bereich (stark abhängig vom Versuchstier) leichte Hautreizungen bis schwerwiegende Hautnekrosen aus [19,20]. Lipidperoxidation wurde ebenso an Leber, Milz, Niere, Thymus und Knochenmark festgestellt, nachdem T-2 oral an Ratten verabreicht wurde [21].

Zuletzt wurden auch Effekte auf die Zellmembranfunktion nachgewiesen. Dazu gehören vermutlich direkte oder indirekte Effekte auf Aminosäuren-, Nukleotid- und Glukose-transporter, sowie auf die Aktivität von Kalzium- und Kaliumkanälen [22].

Tab. 1: Toxizitätswerte von T-2 Toxin

Verabreichungsart	T-2 Toxin LD ₅₀ (mg/kg)		Quellen
	Maus	Ratte	
Intraperitoneal	5.2 – 9.1	1.3 – 2.6	[5], [6], [23], [24]
Intravenös	4.2 – 7.3	0.7 – 1.2	[5], [24]
Subkutan	2.1 – 3.3	0.6 – 2.0	[23], [24], [25]
Peroral	9.6 – 10.5	2.3 – 5.2	[5], [6], [23], [24]
Inhalation	0.24 – 0.94	0.05	[17], [18]

Tab. 2: Toxizitätswerte von HT-2 Toxin

Verabreichungsart	HT-2 Toxin LD ₅₀ (mg/kg)		Quellen
	Maus	Ratte	
Intraperitoneal	9.0 – 10.1	-	[6], [23]
Subkutan	6.7	1.0	[23], [25]

Sowohl T-2 als auch HT-2 wurden in den Geweben eines autopsierten Soldaten gefunden, der in Laos Opfer der zahlreichen Attacken durch gelben Regen wurde [5]. Mehrere tausend Menschen kamen bei solchen Angriffen ums Leben. Die gelbliche Substanz wurde zum einen als klebrige Flüssigkeit und zum anderen als eine Dunstwolke oder Pulver beschrieben. Betroffene berichteten von tränenden und schmerzenden Augen, Bindehautentzündungen und verschwommener Sicht über einen Zeitraum von bis zu zwei Wochen. Die Inhalation des gelben Regens führten zu Schmerzen in Nase und Hals bis hin zu Nasenbluten und Stimmverlust, sowie zu schmerzhaftem Druck in der Brust, Bluthusten und Atemnot. Es wird angenommen, dass die Aerosole des gelben Regens grösser als 1 bis 4 µm waren und sich somit nicht in den Alveolen ablagern konnten. Stattdessen setzten sie sich in den oberen Regionen des Atmungssystems ab und wurden sekundär im Verdauungstrakt aufgenommen, nachdem sie sich von den Lungen lösten [5]. Die Symptome beinhalteten Erbrechen, Durchfall, blutiger Stuhl, Bauchschmerzen sowie akute Magen-Darm-Entzündung mit Bluterbrechen. Opfer, welche 24 bis 48 Stunden nach einem Angriff durch den gelben Regen starben, erlitten eine schwere Magen-Darm-Entzündung mit Blut in der Speiseröhre, im Magen und im Zwölffingerdarm [5].

4. Analytik

4.1 Massenspektrometrie

T-2 und HT-2 können direkt mit LC/MS oder nach Derivatisierung mittels GC/MS nachgewiesen werden. Die Nachweisgrenze liegt im ppb-Bereich (Quelle: Labor Spiez).

4.2 ELISA

Gendloff et al. (1984) konnten mittels eines kompetitiven Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assays T-2 und HT-2 mit einer Nachweisgrenze von 0.05 ng/ml, respektive 0.1 ng/ml nachweisen. HT-2 wies dabei eine Kreuzreaktivität von 3.4 % gegenüber T-2 auf [26].

Literaturverzeichnis:

- [1] T-2 AND HT-2 TOXINS (JECFA 47, 2001).
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je06.htm>.
- [2] M. Sokolović, V. Garaj-Vrhovac, und B. Šluppraga, „T-2 Toxin: Incidence and Toxicity in Poultry“, *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, Bd. 59, Nr. 1, Jan. 2008.
- [3] H. van der Fels-Klerx und I. Stratakou, „T-2 toxin and HT-2 toxin in grain and grain-based commodities in Europe: occurrence, factors affecting occurrence, co-occurrence and toxicological effects“, *World Mycotoxin Journal*, Bd. 3, Nr. 4, S. 349–367, Nov. 2010.
- [4] T. Yoshizawa, C. J. Mirocha, J. C. Behrens, und S. P. Swanson, „Metabolic fate of T-2 toxin in a lactating cow“, *Food and Cosmetics Toxicology*, Bd. 19, S. 31–39, Jan. 1981.
- [5] R. W. Wannemacher und S. L. Wiener, „Trichothecene mycotoxins“, *Medical aspects of chemical and biological warfare*, S. 655–676, 1997.
- [6] Y. Ueno, „Trichothecene Mycotoxins Mycology, Chemistry, and Toxicology“, S. 301–353, 1980.
- [7] Wolfarth F., Schrader S., Oldenburg E., Weinert J., Brunotte J., (2011). Abbau von Fusarium-Biomasse in Weizenrückständen durch Regenwürmer – ein Beitrag zur biologischen Kontrolle eines phytopathogenen Schaderregers. *Journal für Kulturpflanzen* 63, 189
- [8] E. Cundliffe, M. Cannon, und J. Davies, „Mechanism of Inhibition of Eukaryotic Protein Synthesis by Trichothecene Fungal Toxins“, *PNAS*, Bd. 71, Nr. 1, S. 30–34, Jan. 1974.
- [9] S. Conrady-Lorck, M. Gareis, X.-C. Feng, W. Amselgruber, W. Forth, und B. Fichtl, „Metabolism of T-2 toxin in vascularly autoperfused jejunal loops of rats“, *Toxicology and Applied Pharmacology*, Bd. 94, Nr. 1, S. 23–33, Juni 1988.
- [10] T. S. Robison, C. J. Mirocha, H. J. Kurtz, J. C. Behrens, G. A. Weaver, und M. S. Chi, „Distribution of tritium-labeled T-2 toxin in swine“, 1979.
- [11] H. Johnsen, „On the Toxicity and Metabolism of the Trichothecene Mycotoxin T-2 Toxin“, DTIC Document, 1988.
- [12] „A New GC-MS Method for Mycotoxin Analysis Using ¹³C-marked Mycotoxin Derivatives“, *Sigma-Aldrich*.
<http://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/analytix/a-new-gc-ms-method.html>.
- [13] Y. Ueno, N. Sato, K. Ishii, K. Sakai, H. Tsunoda, und M. Enomoto, „Biological and Chemical Detection of Trichothecene Mycotoxins of Fusarium Species“, *Applied Microbiology*, Bd. 25, Nr. 4, S. 699, Apr. 1973.
- [14] M. Ohta, K. Ishii, und Y. Ueno, „Metabolism of Trichothecene Mycotoxins I. Microsomal Deacetylation of T-2 Toxin in Animal Tissues“, *J Biochem*, Bd. 82, Nr. 6, S. 1591–1598, Jan. 1977.
- [15] W. L. Thompson und R. W. Wannemacher, „In vivo effects of T-2 mycotoxin on synthesis of proteins and DNA in rat tissues“, *Toxicology and applied pharmacology*, Bd. 105, Nr. 3, S. 483–491, 1990.
- [16] J. G. Pace, M. R. Watts, E. P. Burrows, R. E. Dinterman, C. Matson, E. C. Hauer, und R. W. Wannemacher, „Fate and distribution of ³H-labeled T-2 mycotoxin in guinea pigs“, *Toxicology and Applied Pharmacology*, Bd. 80, Nr. 3, S. 377–385, Sep. 1985.

- [17] D. A. Creasia, J. D. Thurman, R. W. Wannemacher, und D. L. Bunner, „Acute inhalation toxicity of T-2 mycotoxin in the rat and guinea pig“, *Fundamental and Applied Toxicology*, Bd. 14, Nr. 1, S. 54–59, 1990.
- [18] D. A. Creasia, J. D. Thurman, L. J. Jones, M. L. Nealley, C. G. York, R. W. Wannemacher, und D. L. Bunner, „Acute Inhalation Toxicity of T-2 Mycotoxin in Mice“, *Toxicol. Sci.*, Bd. 8, Nr. 2, S. 230–235, Jan. 1987.
- [19] M. Agrawal, P. Yadav, V. Lomash, A. S. B. Bhaskar, und P. V. Lakshmana Rao, „T-2 toxin induced skin inflammation and cutaneous injury in mice“, *Toxicology*, Bd. 302, Nr. 2–3, S. 255–265, Dez. 2012.
- [20] R. W. Wannemacher Jr, D. L. Bunner, J. G. Pace, H. A. Neufeld, L. H. Brennecke, und R. E. Dinterman, „Dermal toxicity of T-2 toxin in guinea pigs, rats, and cynomolgus monkeys“, DTIC Document, 1983.
- [21] S. K. Suneja, D. S. Wagle, und G. C. Ram, „Effect of oral administration of T-2 toxin on glutathione shuttle enzymes, microsomal reductases and lipid peroxidation in rat liver“, *Toxicon*, Bd. 27, Nr. 9, S. 995–1001, 1989.
- [22] D. L. Bunner und E. R. Morris, „Alteration of multiple cell membrane functions in L-6 myoblasts by T-2 toxin: an important mechanism of action“, *Toxicology and applied pharmacology*, Bd. 92, Nr. 1, S. 113–121, 1988.
- [23] W. L. Thompson und R. W. Wannemacher, „Structure - function relationships of 12,13-epoxytrichothecene mycotoxins in cell culture: Comparison to whole animal lethality“, *Toxicon*, Bd. 24, Nr. 10, S. 985–994, Jan. 1986.
- [24] Y. Ueno, „Toxicological Features of T-2 Toxin and Related Trichothecenes“, *Toxicol. Sci.*, Bd. 4, Nr. 2part2, S. 124–132, Jan. 1984.
- [25] F. Bergmann, D. Soffer, und B. Yagen, „Cerebral toxicity of the trichothecene toxin T-2, of the products of its hydrolysis and of some related toxins“, *Toxicon*, Bd. 26, Nr. 10, S. 923–930, Jan. 1988.
- [26] E. H. Gendloff, J. J. Pestka, S. P. Swanson, und L. P. Hart, „Detection of T-2 toxin in *Fusarium sporotrichioides*-infected corn by enzyme-linked immunosorbent assay.“, *Appl. Environ. Microbiol.*, Bd. 47, Nr. 5, S. 1161–1163, Jan. 1984.

LABOR SPIEZ – 28.09.2016 – Gessica Gambaro