

bakterielle Toxine

Ingo Just

MHH Institut für Toxikologie
Medizinische Hochschule
Hannover

Bakterielle Toxine



- **Exotoxine:** werden vom intakten Bakterium abgegeben
- **Endotoxine:** Zellwandbestandteil gramnegativer Bakterien
- **Enterotoxine:** im Darmtrakt wirkend
- **Neurotoxine:** auf das Nervensystem wirkend
- **Toxoid:** nicht-toxisch, aber noch immunogen ➔ Impfstoff

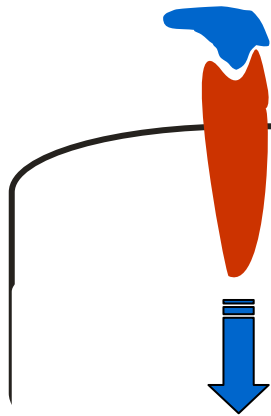
Akute Toxizität von Giftstoffen

Substanz	LD₅₀ (µg/kg KG)
NaCl	4.000.000
Coffein	250.000
HCN	1.000

Toxin	LD₅₀ (µg/kg KG)
Anthrax-Toxine	1
Diphtherie-Toxin	0,3
Botulinum Neurotoxine	0,0003

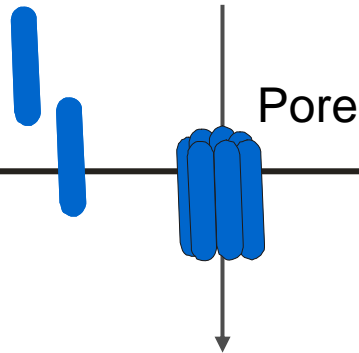
Bakterielle Toxine

Liganden



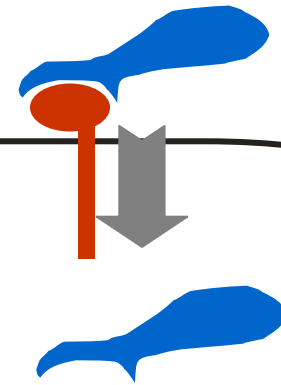
Lipopolysaccharide
Superantigene
hitzestabile Enterotoxine
Cereulid
Tetrodotoxin

Porenbildner



Cytotoxin K
Perfringolysin

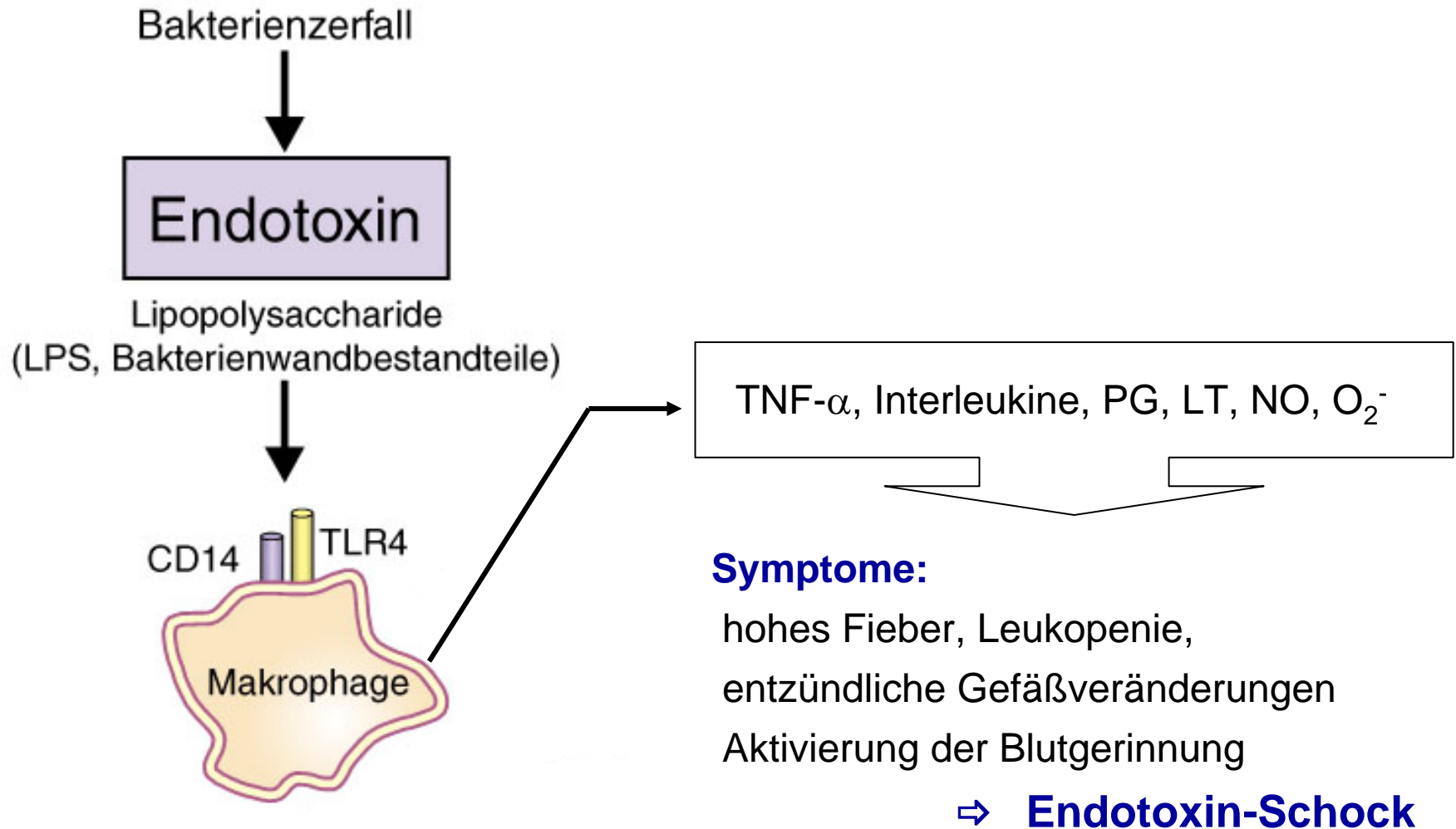
Enzym



Endoproteasen
ADP-Ribosyltransferasen
N-Glycosidasen

A - B Toxine

Liganden: Lipopolysaccharid (LPS)



Liganden: Tetrodotoxin

bakterielles Neurotoxin

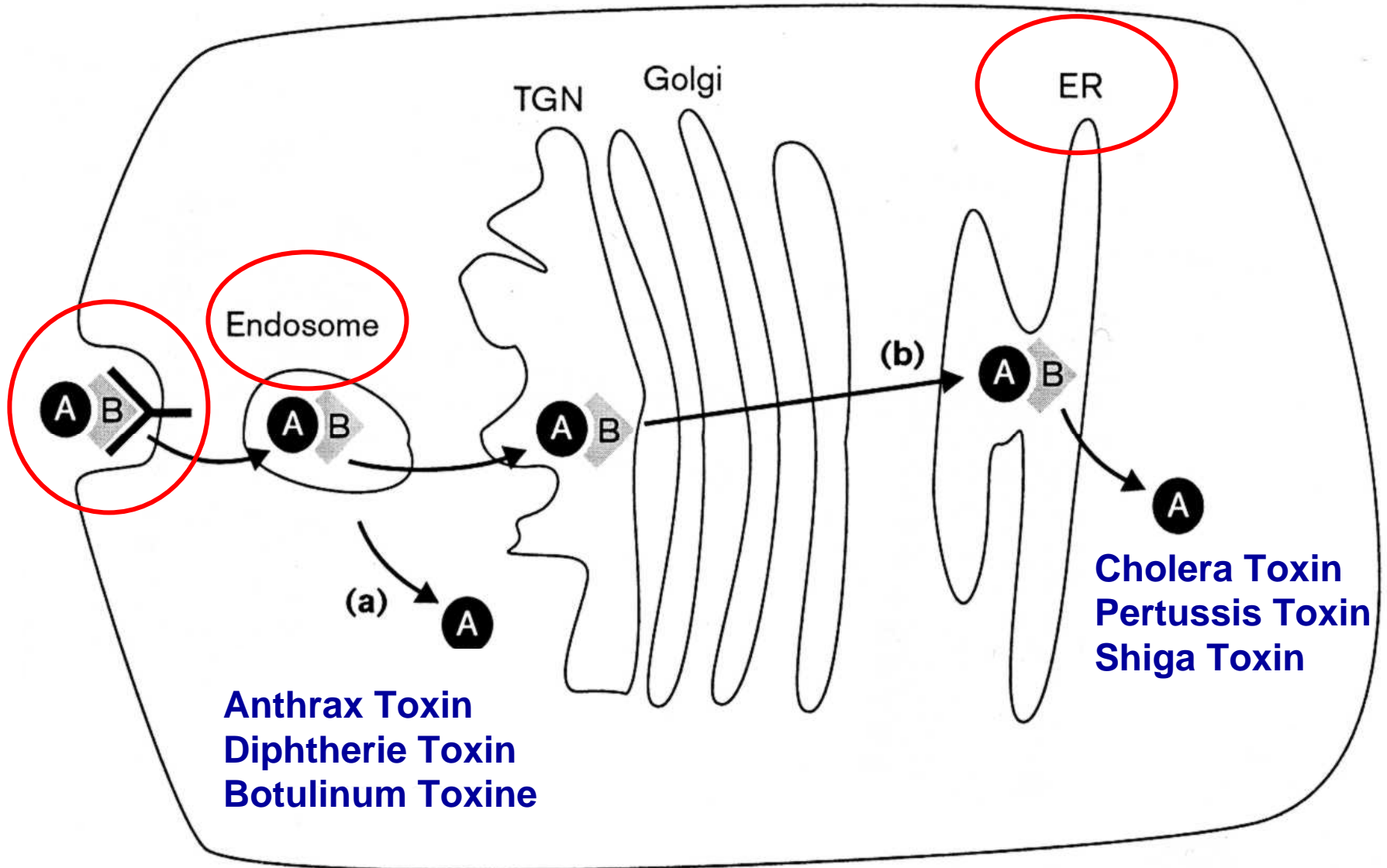
Blockade spannungsabh. Na⁺-Kanäle

Vorkommen: Kugelfisch (Fugu)

LD 1 mg



Bakterielle Toxine: zelluläre Aufnahme



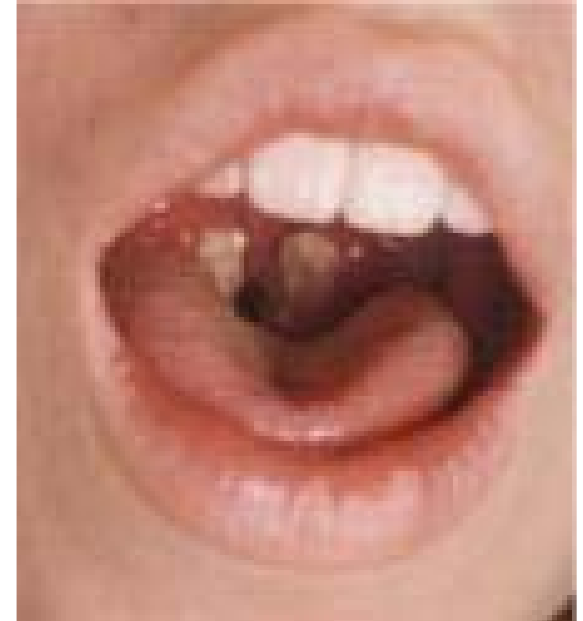
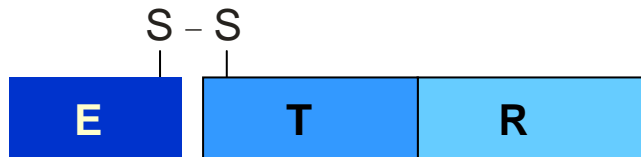
Diphtherie-Toxin

Diphtherie *Corynebacterium diphtheriae*

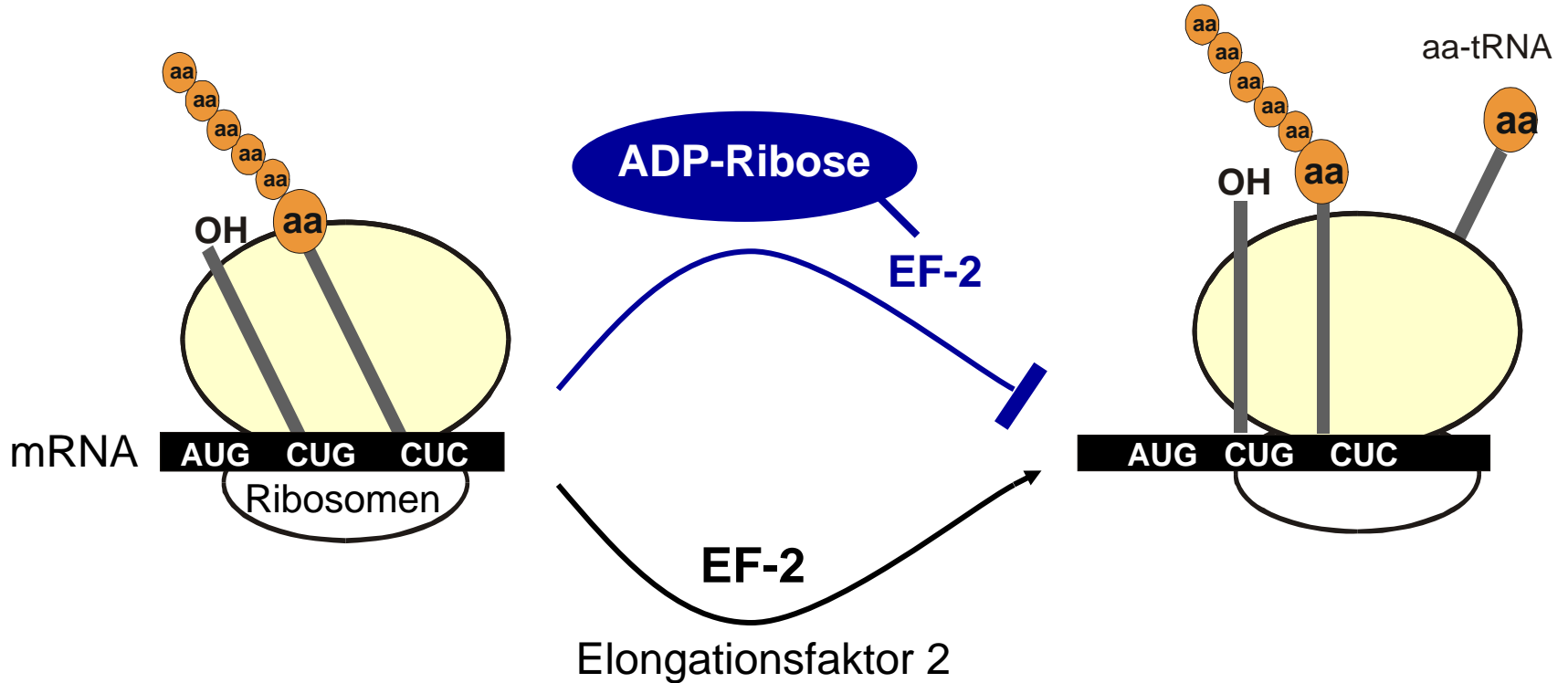
Symptome: Pseudomembranen im Rachen \Rightarrow Erstickungsgefahr
Myocarditis \Rightarrow Spätod durch Herzversagen
Neuropathie

Diagnose: klin. Bild / bakteriologisch

Therapie: Diphtherie-Antitoxin, Penicillin



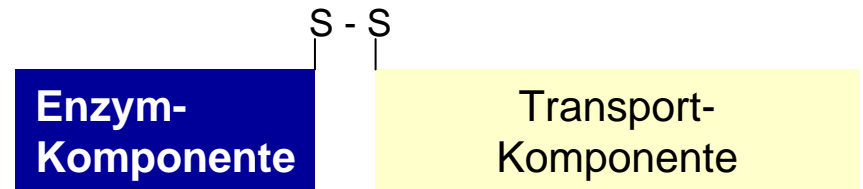
Diphtherie-Toxin



➔ Hemmung der Proteinbiosynthese

➔ Zelltod

Therapeutischer Einsatz von Diphtherie-Toxin



antineoplastische Therapie \Rightarrow Apoptose von Krebszellen

- ▶ targeting: IL-2 Rezeptor
- ▶ Stopp der Proteinbiosynthese: ADP-Ribosylierung von EF-2



Cholera Toxin

Cholera *Vibrio cholerae*

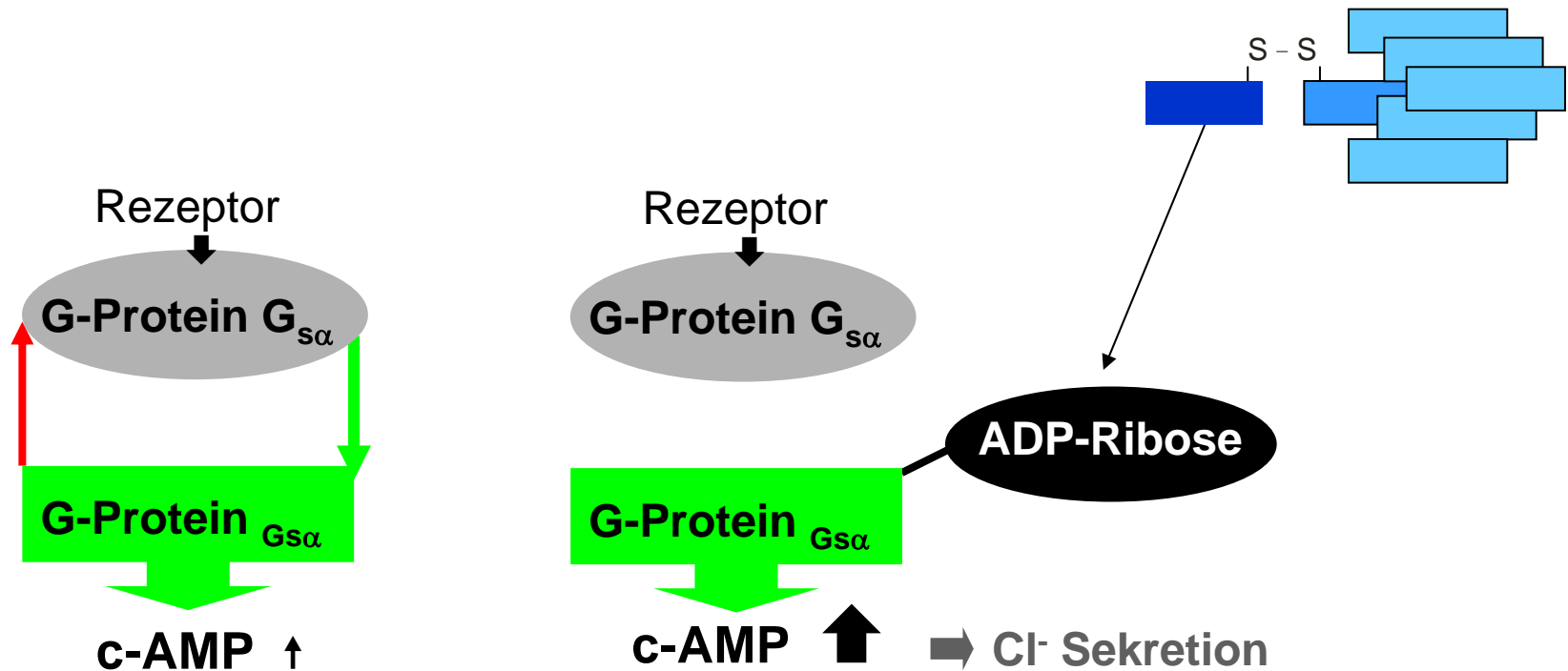
Symptome: Brech-Durchfall \Rightarrow Flüssigkeitsverlust \Rightarrow Kollaps

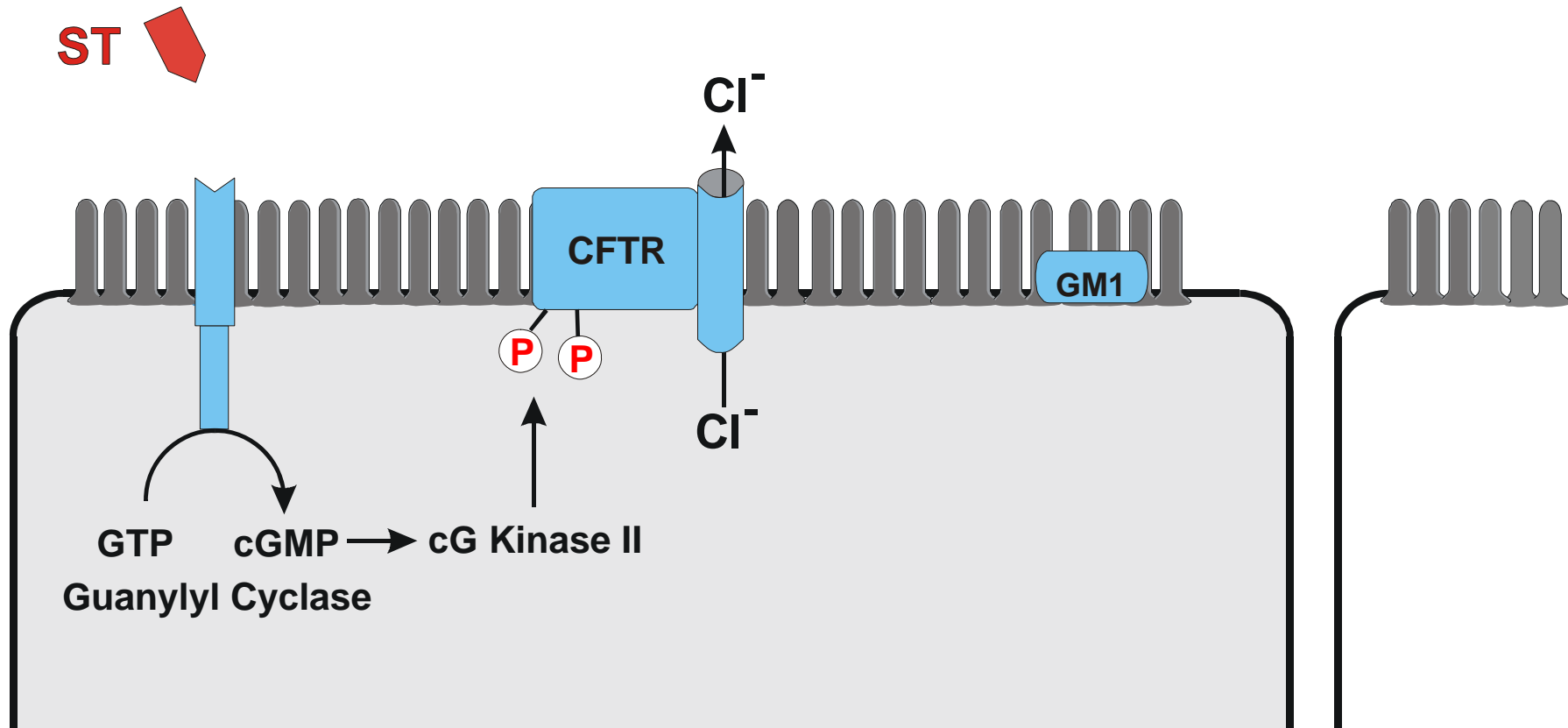
Diagnose: bakteriologisch

Therapie: **Rehydratation**, Antibiose

Erwachsene: Einzeldosis Ciprofloxacin

Kinder: Erythromycin, Ampicillin

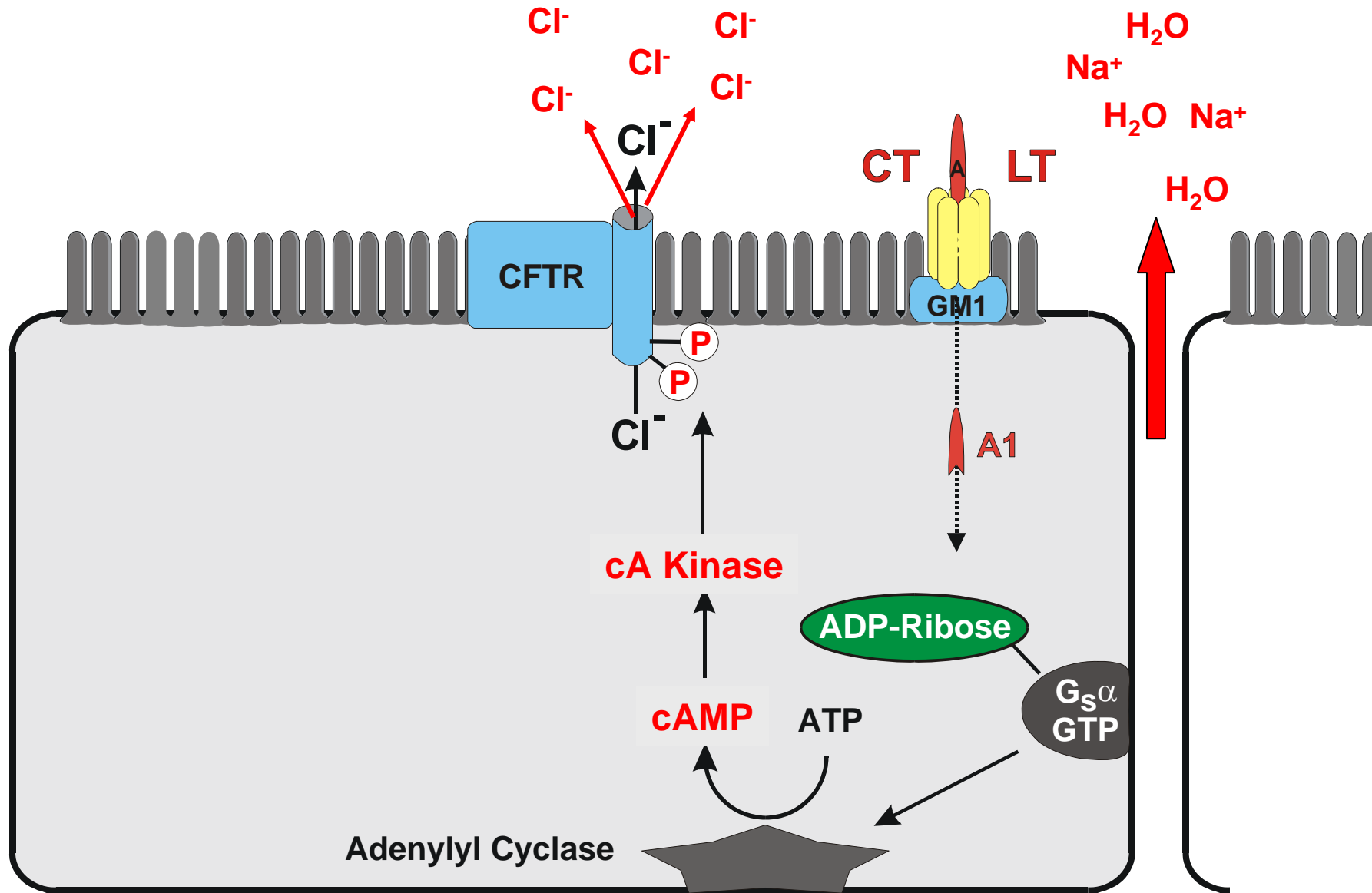




hitestabiles Enterotoxin ST von *E. coli*

STIa/b: cysteinreiche Peptide 18/19 Aminosäuren

- ➔ Ligand an der Rezeptor-Guanylyl Cyclase Typ C
- ➔ Durchfälle



CFTR: cystic fibrosis conductance regulator

Anthrax-Toxine

Milzbrand (Anthrax) *Bacillus anthracis*

Symptome: Zoonose $\xrightarrow{\text{Mensch}}$ Haut-, **Lungen-** Darmmilzbrand

Diagnose: klin. Bild / bakteriologisch

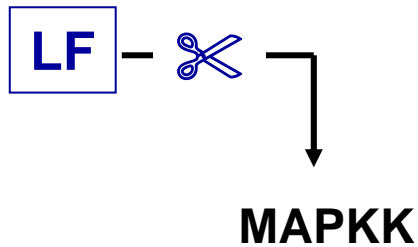
Therapie: Ciprofloxacin / Doxycyclin für 60 d

Anthrax-Toxin



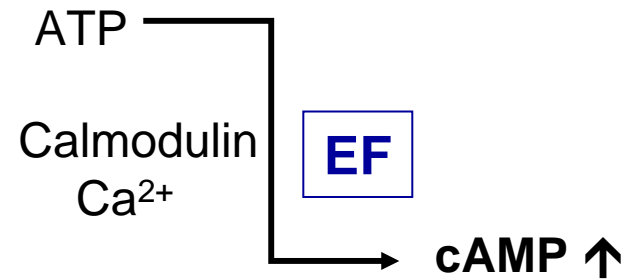
Anthrax-Toxine

letales Toxin: PA + LF



Macrophagen:
⇒ Apoptose

ödematisierendes Toxin: PA + EF



⇒ Ödembildung
⇒ Hemmung der Phagozytose

- Impfung
- Inhibitoren für LF und EF

Clostridiale Neurotoxine

Clostridium botulinum Neurotoxine **A B C₁ D E F G**

mit Hämagglutininen assoziiert 300-900 kDa

C. tetanus Toxin

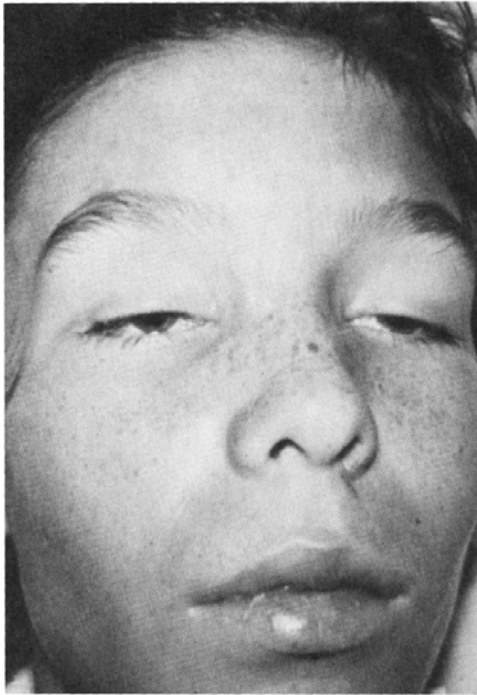
Struktur



Botulismus: schlaffe Lähmung

Tetanus: spastische Lähmung

Botulismus



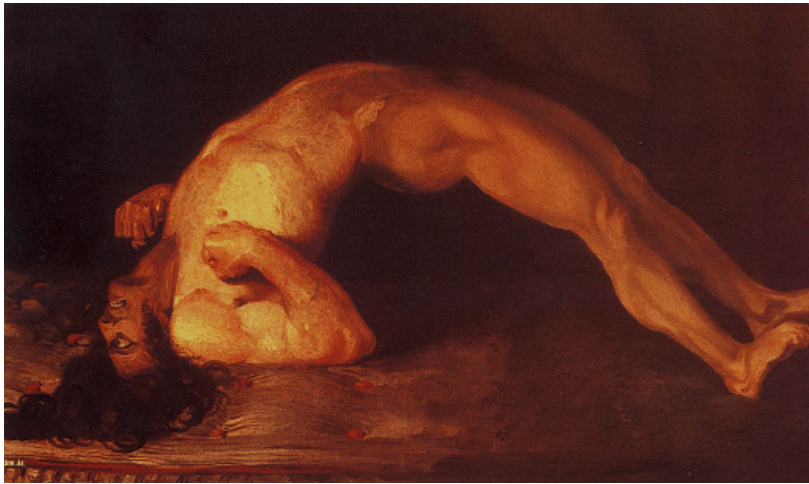
foodborn botulism



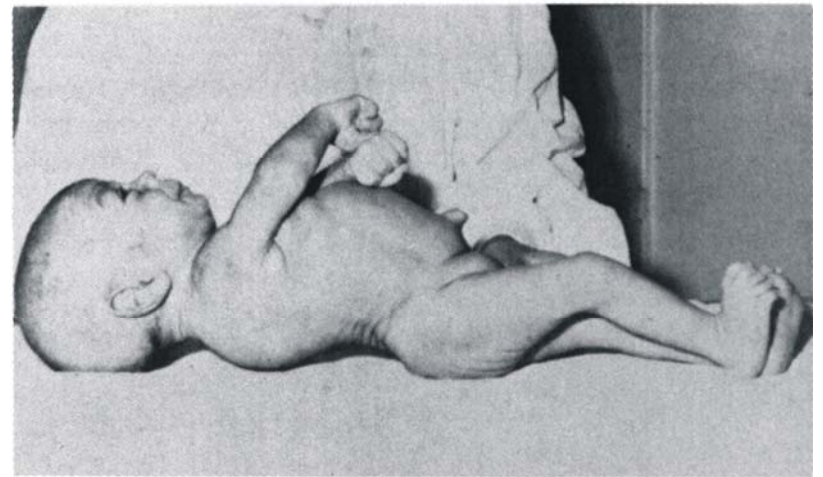
infant botulism

- Ptosis
- Diplopie
- Dysarthrie
- Dysphagie
- keine Bewusstseins-trübung
- schnell fortschreitende, symmetrische, absteigende Lähmung

Tetanus



Sir Charles Bell, 1774-1814

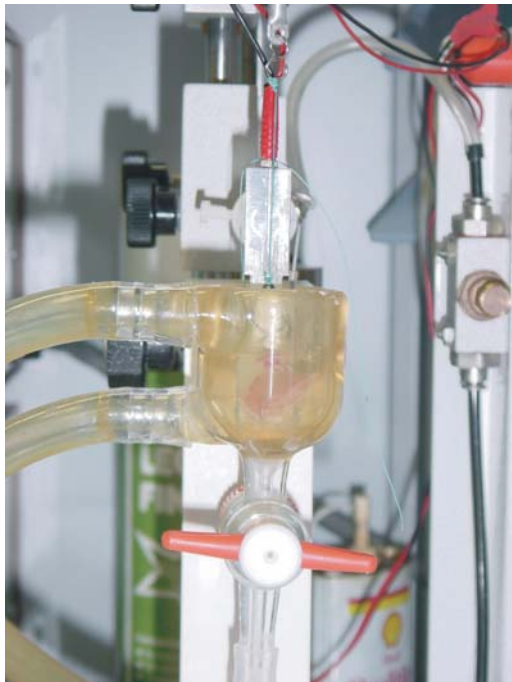


Neugeborenentetanus

Tetanus und Botulismus

Diagnostik

- **Klinik**
- (ELISA)
- Zwerchfell
- Maus

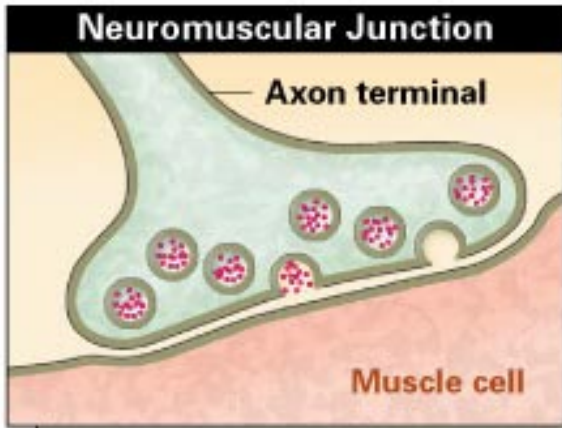


Behandlung

- Beatmung
- symptomat. + abwarten
- Antiserum ?
- bei Tetanus:
Muskelrelaxation (Curare)

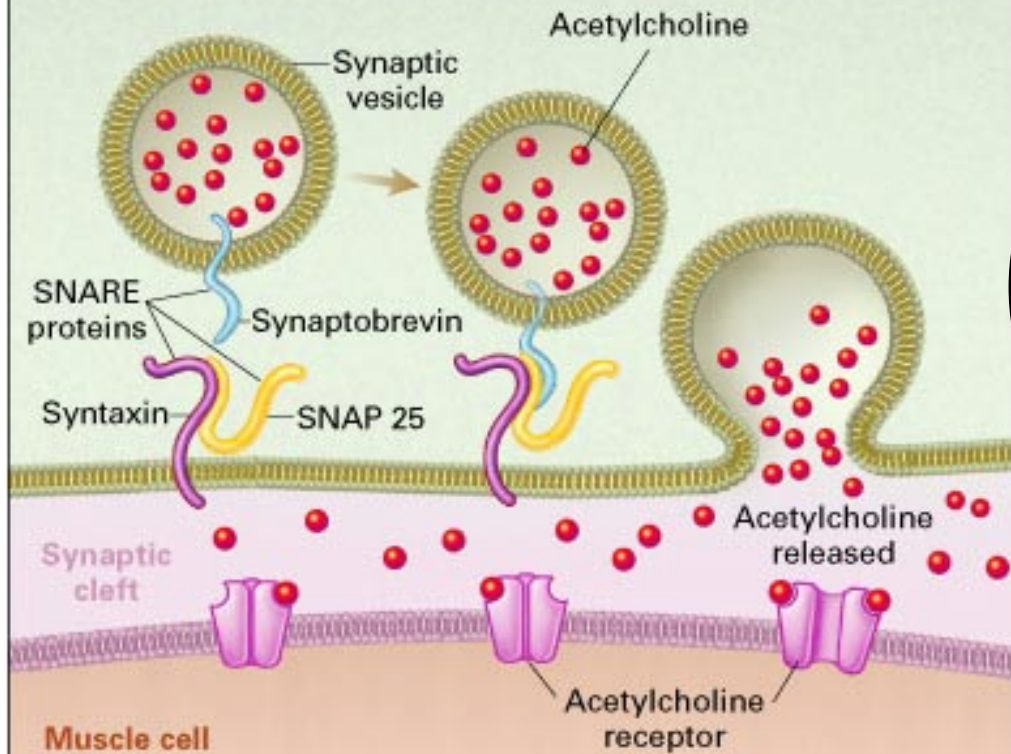
Prävention

- Tetanus-Vakzine
- (Botulinus-Vakzine)

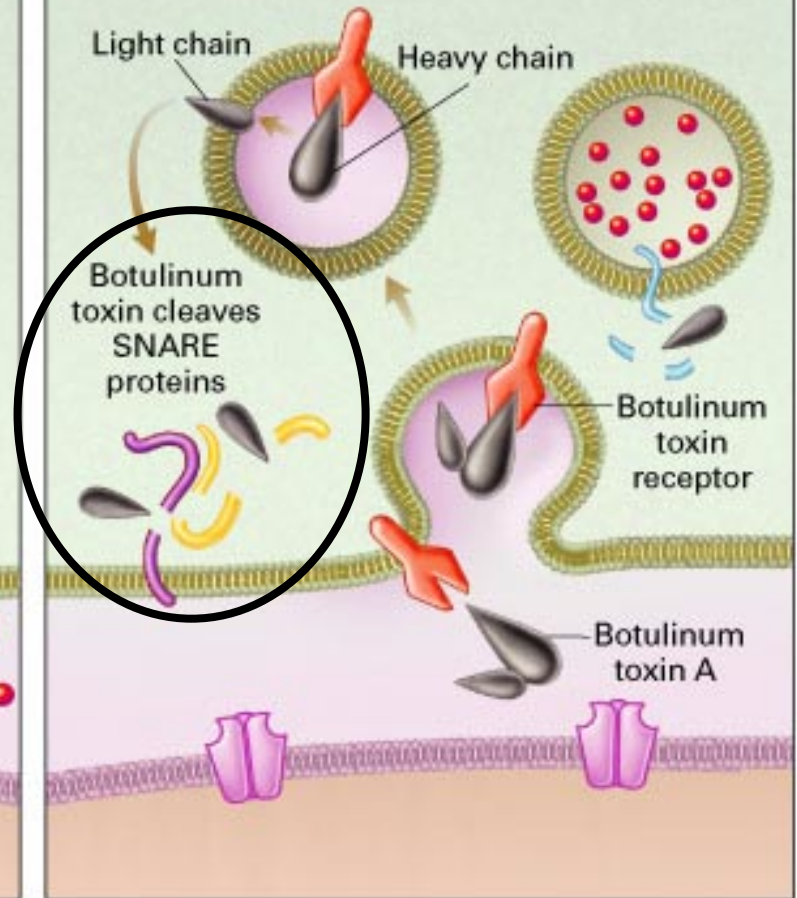


Normal Transmitter Release

Neuron



Action of Botulinum Toxin A



Therapeutischer Einsatz von Botulinum Neurotoxin A

Ind. Therapie von Dystonien (Blepharospasmus)
Spastizität (nach Apoplex, neurogene Inkontinenz)
Strabismus
Hyperhidrose

live style drug: Antifaltenmittel

Dosis U (unit)

UAW: Lähmung benachbarter Muskelgruppen
lokale Reiz- und Entzündungszeichen
Antikörperbildung

bioterroristische Waffe?

Bakterielle Toxine

Virulenzfaktor

- ▶ therapeutischer Ansatz: Impfung

zellbiologisches Werkzeug

- ▶ Cholera Toxin / Pertussis Toxin heterotrimere G-Proteine
- ▶ Botulinum Toxin Exozytose-Vorgänge
- ▶ Streptolysin / α -Toxin Porenbildner

therapeutischer Einsatz

- ▶ Botulinum Toxin A: Spastizität
- ▶ Diph-Tox + IL-2: Zytostatika

bioterroristische Waffen

- ▶ Botulinum Neurotoxine
- ▶ Anthrax