

اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماری‌های مرتبط با

بیوتروریسم

کتاب اول / گفتار دوازدهم

ریسین و سایر توکسین‌های بیولوژیکی

مورد استفاده در بیوتروریسم

فهرست مطالب

۲۹۵	مقدمه
۲۹۷	تاریخچه
۲۹۸	ساختمان ریسین و مکانیسم اثر آن
۲۹۸	علائم بالینی ناشی از مسمومیت با ریسین
۲۹۹	جذب پوستی
۲۹۹	امکان استفاده از ریسین به عنوان یک سلاح کشتار جمعی
۳۰۰	تشخیص مسمومیت ناشی از ریسین
۳۰۰	استفاده درمانی از ریسین
۳۰۰	تشخیص آزمایشگاهی
۳۰۱	درمان
۳۰۱	پیشگیری
۳۰۱	سایر توکسین‌های بیولوژیکی
۳۰۱	تی - ۲ - میکوتوکسین
۳۰۲	ساکسی توکسین
۳۰۲	تترودوتوکسین
۳۰۲	پالی توکسین
۳۰۳	منابع

ریسین و سایر توکسین‌های بیولوژیکی مورد استفاده در بیوتورریسم

دکتر محمد رهبر، دکتر محمد عباسی
مرکز تحقیقات آزمایشگاه‌های رفرانس

مقدمه

ریسین یک توکسین پروتئینی است که از دانه‌های گیاه کرچک با نام علمی *Ricinus communis* استخراج می‌گردد و برای انسان، حیوانات و حشرات سمی می‌باشد برای اولین بار Stillmark در سال ۱۸۸۸ نام ریسین را بر عصاره دانه‌های کرچک که موجب آگلوتینه شدن گویچه‌های قرمز گردید نهاد در حال حاضر معلوم شده است که خاصیت آگلوتیناسیون مربوط به توکسین دیگری است که آن هم در عصاره دانه‌های کرچک وجود دارد که به آن Ricinus Communic Agglutinin (RCA) می‌گویند. ریسین یک ماده سیتوتوکسیک قوی می‌باشد ولی خاصیت هم‌آگلوتینی آن ضعیف است. بر عکس خاصیت سیتوتوکسیک RCA ضعیف بوده ولی یک هم‌آگلوتینین خیلی قوی می‌باشد. مسمومیت به واسطه خوردن دانه‌های کرچک توسط ریسین می‌باشد.

احتمالاً یک میلی‌گرم از ریسین موجب مرگ یک فرد بزرگسال می‌گردد. علائم مسمومیت با ریسین در عرض چند ساعت پس از بلع شروع شده و شامل شکم درد، استفراغ، اسهال و بعضی مواقع اسهال خونی، کولاپس عروق و مرگ می‌باشد (۱، ۲، ۳).

تاریخچه

در مقاله‌ای که در سال ۱۹۸۵ توسط Heard, Rauber منتشر شده است از ۷۵۱ مورد بلع دانه‌های کرچک ۱۴ مورد منجر به مرگ شده است که ۱۲ مورد آن‌ها مربوط به سال‌های قبل از ۱۹۳۰ میلادی بوده است بطوریکه میزان مرگ ۱/۹٪ بوده است که بر خلاف باور عام رقم پایینی است. فقط دو مورد مستند از سال ۱۹۳۰ به بعد گزارش شده است که یک مورد آن مربوط به مرد ۲۴ ساله‌ای است که ۱۵-۲۰ عدد دانه کرچک را خورده بود و مورد دوم دختر ۱۵ ساله‌ای است که ۱۰-۱۲ عدد دانه کرچک را بلعیده بود (۱).

از سال ۱۹۹۷-۱۹۹۱ در آمریکا سه مورد استفاده از ریسین به عنوان عامل تروریسم بیولوژیک گزارش

شده است. در سال ۱۹۹۱ یک گروه چهار نفره در مینسوتا (Minnesota) وابسته به یک گروه میهن پرست افراطی که قصد براندازی حکومت را داشته‌اند به اتهام توطئه قتل یک مارشال آمریکایی دستگیر شدند نامبردگان، ریسین را در یک آزمایشگاه خانگی تولید کرده بودند و آن را با حلال دی متیل سولفوکساید مخلوط نموده و دستگیره وسیله نقلیه مارشال آمریکایی را با آن آغشته نموده بودند. که نقشه آن‌ها برملا شد و چهار نفر محکوم شدند. در سال ۱۹۹۵ یک مرد از آلاسکا وارد کانادا شد و سر راهش به کارولینای شمالی گمرک کانادا وی را با محموله اسلحه به ارزش ۹۸۰۰۰ دلار و یک کانتینر حاوی پودر سفید دستگیر کردند که بعداً معلوم گردید پودر سفید ریسین بوده است.

اخیراً در سال ۱۹۹۷ مردی ناپسری خود را با اسلحه از قسمت صورت مورد هدف قرار داده و کارآگاهان یک آزمایشگاه را در زیر زمین محل سکونتش کشف کردند و در آن ریسین و نیکوتین سولفات را پیدا نمودند (۵).

ساختمان ریسین و مکانیسم اثر آن

ریسین از دو قسمت هم‌گلوپروتئین و دو قسمت توکسین تشکیل یافته است RCL III و RCL IV به صورت دایمر هستند که وزن مولکولی آن‌ها تقریباً ۶۶۰۰۰ دالتون می باشد توکسین‌ها از دو قسمت پپتید تشکیل یافته‌اند و شامل زنجیره A و B می باشند که توسط پیوند دی سولفیدی به هم متصل شده‌اند زنجیره A دارای ۲۶۷ اسید آمینه است و دارای ۸ ماریپیچ آلفا و ۸ ورقه بتا می باشد.

زنجیره B یک پروتئین حاوی ۲۶۲ اسید آمینه می باشد و در هر انتهای خود دارای محل اتصال برای گالاکتوز است این دو تا بخش موجب اتصال پیوند هیدروژنی به قندهای اختصاصی موجود در غشاء سلولی می گردد. زنجیره B به گلیکوپروتئین‌های سطح سلول متصل می شود به هر سلول ممکن است ۱۰۸-۱۰۶ مولکول ریسین متصل شود سپس مجموعه توکسین - رسپتور وارد سلول می گردد. ورود ریسین به داخل سلول با مکانیسمی شبیه به اندوسیتوز می باشد. زنجیره A به قسمت فرعی S ۶۰ ریبوزوم متصل شده و از سنتز پروتئین با اتصال به فاکتور طویل کننده EF۲ ممانعت می کند. ریسین برای سلول‌ها بسیار سمی است و مانع از سنتز پروتئین بطور اختصاصی و غیر قابل برگشت در سلول‌های اوکاریوت می‌گردد. ساختمان اساسی ریسین شبیه به سایر توکسین‌های تحت واحدی از قبیل بوتولیسیم، کلرا، دیفتیری، تتانوس می‌باشد (۹، ۸).

علائم بالینی ناشی از مسمومیت با ریسین

علائم بالینی مسمومیت ناشی از ریسین بستگی به طریق مسمومیت و مقدار آن دارد. اگر ریسین از طریق تنفس وارد بدن شود LD₅₀ آن ۳ mcg/kg می‌باشد.

علائم اولیه پس از ۴-۸ ساعت شروع می‌شود و شامل ضعف، تب، سرفه، تنگ نفس، احساس سنگینی

در قفسه سینه و درد مفاصل می‌باشد. پس از آن علایمی همچون عرق، ادم ریوی، سیانوز ایجاد می‌گردد. ضایعات نکروزه و چرکی در مجاری تنفسی همراه با رینیت و لارنژیت نیز ممکن است دیده شود. مرگ و میر به واسطه نارسایی تنفسی، کولاپس سیستم قلبی عروقی و در عرض ۷۲-۳۶ ساعت اتفاق می‌افتد.

دوز کشندگی LD₅₀ از طریق گوارشی برای ریسین ۳۰ mcg/kg می‌باشد و اگر به تعداد کافی خورده شود موجب علائم شدید گوارشی می‌گردد که از جمله این علائم می‌توان خونریزی دستگاه گوارش، نکروز کبدی، طحال و کلیه را نام برد. مرگ بیشتر به دلیل کولاپس گردش خون اتفاق می‌افتد.

فرم تزریقی ریسین خیلی خطرناک می‌باشد و LD₅₀ آن به اندازه راه تنفسی است و ایجاد نکروز شدید موضعی ماهیچه، غدد لنفاوی ناحیه‌ای، گرفتارهای احشایی و مرگ می‌گردد (۵، ۱).

جذب پوستی

جذب پوستی ریسین کمتر مورد توجه قرار گرفته است زیرا جذب آن ناچیز می‌باشد برای اینکه ریسین از طریق پوست جذب شود لازم است با حلال‌های قوی از دی متیل سولفوکساید ترکیب شود. علائم پوستی بستگی به نوع حلال و مدت زمان تماس دارد. در معرض قرار گرفتن جلدی احتمالاً قادر به ایجاد مسمومیت نمی‌باشد.

امکان استفاده از ریسین به عنوان یک سلاح کشتار جمعی

از بین صدها توکسین شناخته شده فقط تعداد معدودی از آن‌ها به عنوان سلاح بیولوژیکی قابل استفاده می‌شود. یک توکسین بیولوژیکی مناسب بایستی دارای بیشترین خطرات ممکن باشد، میزان کشندگی آن بالا، ارزان و تولید انبوه آن آسان باشد. در فرم آئروسول پایدار بوده و قدرت انتشار داشته باشد (ذرات ۵-۱ میکرون) ۰ یک عامل بیولوژیکی ایده‌آل همچنین از فردی به فردی دیگر قابل سرایت بوده و درمان و واکسن نداشته باشد. اگر مشخصات ریسین را با معیارهای بالا تطبیق دهیم استفاده از آن را محدود می‌سازد ولی نباید از آن غافل شد. ریسین به راحتی و ارزان تولید می‌شود بطوریکه سالانه یک میلیون تن دانه کرچک تولید می‌شود که ۵٪-۳٪ از تفاله آن را ریسین تشکیل می‌دهد.

ریسین خیلی سمی بوده و در فرم آئروسول پایدار می‌باشد. درمان و واکسن نیز ندارد. سمیت آن وقتی با عوامل بیولوژیکی تکثیر شونده مقایسه شود استفاده از آن را محدود می‌نماید. مقادیر زیادی از ریسین لازم است تا مساحت معادل ۱۰۰ کیلومتر را تحت پوشش قرار دهد و موجب ۵۰٪ مرگ و میر گردد. اگر LD₅₀ ریسین را ۳ mcg/kg در نظر بگیریم به منظور تحت پوشش قرار دادن مساحت یادشده ۴ تن ریسین لازم می‌باشد در حالی که یک کیلوگرم اسپور باسیلوس آنتراسیس برای این منظور کفایت می‌کند. با این همه ریسین دارای قدرت ناتوان کنندگی است و قابل دسترس بودن آن امکان استفاده از آن را در آلوده کردن آب و مواد غذایی میسر میکند (۶، ۵).

تشخیص مسمومیت ناشی از ریسین

اگر حمله‌ای با سم ریسین انجام گیرد سایر سلاح‌های بیولوژیکی تشخیص اولیه با توجه به علائم و شواهد اپیدمیولوژیکی امکان پذیر است. پیدایش علائم حاد ریوی در تعداد زیادی از افراد در میدان جنگ استفاده از ریسین را محتمل می‌سازد، اگر چه سایر پاتوژن‌های ریوی نیز علائم مشابه‌ای می‌توانند ایجاد نمایند. در این موارد بایستی تشخیص افتراقی علائم ایجاد شده توسط پاتوژن‌هایی از قبیل آنفلوآنزا، تب Q، تولارمی، طاعون، آنترتوکسین B استافیلوکوکی و بعضی از مواد شیمیایی مثل فسفوژن داده شود. مسمومیت ناشی از ریسین علی‌رغم آنتی‌بیوتیک درمانی رو به بهبودی نمی‌رود. مسمومیت ناشی از آنترتوکسین B استافیلوکوکی سریعاً شروع شده و میزان مرگ و میر آن پایین است و آسیب حاد ریوی ناشی از فسفوژن در مقایسه با ریسین سریعاً پیشرفت می‌کند. در صورتی که از علائم مسمومیت ناشی از گازهای اعصاب می‌توان افزایش ترشحات واسطه‌های عصبی (کولینرژیک) و تنگی نفس و افزایش ترشحات را نام برد (۸، ۹).

استفاده درمانی از ریسین

ریسین می‌تواند سلول‌های اختصاصی از قبیل سلول‌های سرطانی را مورد هدف قرار دهد. این ایمونوتوکسین در شرایط *in vitro* مورد مطالعه بسیاری قرار گرفته ولی مطالعات در شرایط *in vivo* کم بوده است و پیشرفت در این زمینه در آینده امکان پذیر خواهد شد. در روش‌های پیوند مغز استخوان، ریسین موفقیت آمیزی جهت تخریب لنفوسیت‌های T از دهنده‌های سازگار بکار رفته است.

در شرایط *in vivo* نیز از ریسین جهت درمان تومورهای توپر استفاده شده است ولی مشکل عمده این است که موجب عوارضی از قبیل سندروم نشت عروقی، کاهش آلبومین و ادم ریوی می‌گردد (۸).

تشخیص آزمایشگاهی

در ۲۴ ساعت اولیه می‌توان از سواب بینی و گلو جهت اندازه‌گیری توکسین استفاده کرد. انجام آزمایش‌های روتین می‌تواند کمک کننده باشد انجام، شمارش گلبول‌ها (که ممکن است لکوسیتوز نشان دهد) اندازه‌گیری الکترولیت‌ها، BUN، کراتینین، گلوکز، PT، PTT، فیبرینوژن، آنزیم‌های کبدی، آمیلاز و لیپاز ضرورت دارد اندازه‌گیری گازهای شریانی ممکن است نشان دهنده هیپوکسمی باشد.

جمع آوری سرم در دوره حاد و نقاهت بیماری جهت اندازه‌گیری پاسخ آنتی بادی لازم است. استفاده از روش ELISA در سرم جهت نشان دادن ریسین و همچنین تکنیک‌های ایمونوهیستوشیمیایی جهت آنالیز مستقیم بافت‌ها در حال بررسی است (۸، ۹).

درمان

درمان مسمومیت با ریسین بستگی به نوع مسمومیت دارد و اغلب درمان به صورت نگهدارنده می‌باشد و درمان آنتی‌بیوتیکی وجود ندارد. درمان مسمومیت ریوی، شامل درمان ادم ریوی و تهویه لازم می‌باشد انجام X-ray ممکن است ارتشاح ریوی را نشان دهد (۸، ۹).

درمان مسمومیت از طریق گوارش شامل استفاده از ذغال فعال شده، جایگزینی آب و الکترولیت‌ها و درمان با بلوکرهای H₂ می‌باشد. در صورتی که از طریق پوست وارد بدن شده باشد اقدامات اولیه شامل شستن محل با آب و صابون و یا هیپوکلریت سدیم ۰/۱٪ انجام می‌گیرد (۸، ۹).

پیشگیری

در حال حاضر هیچ‌گونه واکسنی در دسترس نمی‌باشد، ولی مطالعاتی جهت ساخت واکسن از طریق حیوانات آزمایشگاهی در دست بررسی است. آنتی دوت (ضد سم) آن نیز در دسترس نمی‌باشد. ولی استفاده از ماسک محافظتی در موارد ریوی موثر است (۵، ۱).

سایر توکسین‌های بیولوژیکی

از بین صدها توکسین بیولوژیکی شناخته شده در طبیعت فقط تعداد خیلی معدودی از آن‌ها مناسب جهت تولید سلاح‌های بیولوژیکی می‌باشند برای اینکه توکسین‌ها بایستی به صورت آئروسول حمل شوند استفاده از یک توکسین در میدان جنگ و یا شهر بستگی به قدرت و راحتی تولید آن دارد. به تعدادی از توکسین‌های بیولوژیکی که امکان استفاده از آن به عنوان سلاح بیولوژیکی وجود دارد اشاره می‌شود (۵).

تی - ۲ - میکوتوکسین (T-2 Mycotoxin)

تی - ۲ - میکوتوکسین جزو توکسین‌های Trichothecene می‌باشد که توسط اغلب گونه‌های قارچی تولید می‌شود. حادث مشکوک باران زرد در لائوس (در آسیای جنوب شرقی) در دهه ۱۹۸۰ نشان دهنده خطرات T-۲ میکوتوکسین به عنوان سلاح کشتار جمعی بیولوژیکی می‌باشد LD_{۵۰} تزریقی این توکسین ۱/۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. ولی سمیت آن از طریق تنفس در مقایسه با تزریق ۱۰ الی ۵۰ برابر بیشتر است. تولید آن به صورت انبوه و آئروسول کردن آن آسان می‌باشد. این توکسین در شرایط محیطی خیلی پایدار است. اتوکلاو کردن برای غیر فعال سازی آن کفایت نمی‌کند. حرارت ۹۰۰ درجه فارنهایت به مدت ده دقیقه و یا ۵۰۰ درجه فارنهایت به مدت نیم ساعت آن را غیر فعال می‌سازد. این توکسین در مقابل هیپوکلریت ۳-۵ درصد فعالیت خود را از دست می‌دهد (۵، ۱).

T-۲ میکوتوکسین یک ترکیب سیتوتوکسیک می‌باشد که مستقیماً موجب پراکسیداسیون لیپید

غشاهای سیتوپلاسمی می‌گردد. از انتقال الکترون در میتوکندری ممانعت می‌کند و مهمتر از همه مانع از سنتز RNA و پروتئین می‌گردد.

عوارض بالینی آن ممکن است حاد و یا طولانی باشد. علائم حاد آن بستگی به راه تماس دارد. تماس چشمی موجب آسیب قرنیه می‌گردد و تماس پوستی موجب نکروز و التهاب می‌شود که تا دو هفته طول می‌کشد. عوارض طولانی مدت آن شامل کاهش گلبول‌های سفید در خون که اصطلاحاً به آن Alimentary aleukia toxicosis می‌گویند و به واسطه خوردن حبوباتی آلوده به T-۲ مایکوتوکسین ایجاد می‌شود.

استفاده از این توکسین به عنوان سلاح بیولوژیکی موجب تلفات انسانی و حیوانی می‌گردد. تشخیص آزمایشگاهی این توکسین فقط در آزمایشگاه‌های رفرانس مقدور می‌باشد (۵، ۱).

تعدادی از توکسین‌ها توسط موجودات دریایی و یا باکتری‌ها تولید می‌شوند که می‌توانند در تهیه جنگ افزارهای بیولوژیکی مورد استفاده قرار گیرند.

ساکسی توکسین (Saxitoxin)

از شناخته شده ترین آن‌ها می‌باشد. این توکسین بلوکه کننده کانال سدیم می‌باشد و استنشاق تنفسی آن در مقایسه با سایر طرق خیلی خطرناک می‌باشد و در حقیقت یک نورو توکسین می‌باشد که استنشاق دوز کشنده آن در عرض چند دقیقه منجر به مرگ فوری می‌گردد. توکسین موجب بلوکه کردن اتصالات عصبی شده و از طریق فلج ماهیچه‌های تنفسی موجب مرگ می‌گردد بر عکس علائم مسمومیت آن از طریق گوارش و به واسطه خوردن حلزون صدف دار بطئی است.

ساکسی توکسین می‌تواند به عنوان اسلحه ضد نفرات مورد استفاده قرار گیرد ولی از آنجایی که سنتز شیمیایی آن مقدر نیست و استخراج آن نیز از منابع طبیعی مشکل می‌باشد لذا احتمال استفاده آن به صورت آئروسول بعید به نظر می‌رسد.

تترودوتوکسین (Tetrodotoxin)

از لحاظ مکانیسم عمل و خواص فیزیکی و قدرت شباهت زیادی به ساکی توکسین دارد.

پالی توکسین (Palytoxin)

که از یک نوع مرجان نرم استخراج می‌گردد توکسین فوق‌العاده قوی بوده و در شکل ناخالص کاملاً پایدار است ولی مشکلات تولید و استخراج آن از منابع طبیعی احتمال کاربرد پالی توکسین را به عنوان سلاح کشتار جمعی محدود می‌سازد.

بروتوکسین‌ها Brevetoxins: که توسط داینوفلاژلرها تولید می‌شوند و توکسین‌های تولید شده توسط جلبک‌های سبز - آبی از قبیل هپاتوتوکسین میکروسیستین دارای قدرت محدود می‌باشند و به واسطه مشکلات تولید و عدم قدرت سمیت کافی احتمال کاربرد آن‌ها جهت استفاده در سلاح‌های کشتار جمعی را محدود می‌نماید (۵).

منابع

- 1) Madsen LTC James: **Toxins as weapons of mass destruction, a comparison and contrast with biological- warfare and chemical-warfar agent. Clin lab Med. 2001/21: 593-605.**
- 2) Kortepeter MG, parker GW, **potential biological weapons threats Emerg infect Dis. 1999/5: 523-527.**
- 3) Knight B. **Ricin-a potent homicidal poison Br. Med J. 1979.278:350-351.**
- 4) Robertus, J.D. **The structure and action of ricin, a cytotoxic Ngly cosidase. Sem. Cell Biol 1991/2: 23-30.**
- 5) Franz. D.R and zajtchuk, **Biological terrorism: understanding the threat, preparation, and medical response. Disease-a-month. 2000/Mosby. 172-174.**
- 6) **Fact sheets on bioterrorism Agents Ricin: <http://www.hs.state.az.us/ph/edc/edrp/es/ricinf.htm>.**
- 7) **Ricin toxin from costor bean plant Ricinus communis <http://www.ansci.cornell.edu/plants/toxicagents/ricin/ricin.html>.**
- 8) **Ferdinando L.Mirach. Do. Ricin. <http://www.emedicine.com/emery/topic889.html>.**
- 9) **<http://www.ansci.cornell.edu/plants/tonicagent/ricin/ricin.html>.**