

ריצין (RICIN)

ד"ר אלינה וייסמן-ברנר

מבוא

רעלן הריצין, המצוי בזרעי צמח הקיקיון *Ricinus Communis*, הוא אחד הרעלנים הצמחיים הרעילים ביותר. רעילותו אומנם קטנה פי 1000 מרעלן הבוטולינום, אולם חשיבותו כנשק ביולוגי נובעת מעמידותו לחום, מקלות יצורו ומשכיחותו העולמית [1].

רקע היסטורי

גאורגי מרקוב היה מחזאי בולגרי, אשר בשל דעותיו האנטי-קומוניסטיות גלה לבריטניה. בספטמבר 1978 בעומדו בתחנת אוטובוס בלונדון בוצע ניסיון התנקשות בחייו, ע"י דקירה ע"י מטרייה, אשר החדירה כדורית מתכת זעירה לגופו. יום למחרת הדקירה הופיעו חום גבוה, הקאות וקושי בדיבור. בבית החולים נמצאו דופק מהיר, בלוטות לימפה מוגדלות במפשעה הימנית, והרמה אדומה וחמה בקוטר 6 ס"מ בעור הירך הימנית. יום לאחר אשפוזו הופיעה נפילה של לחץ הדם, מלווה בעלייה נוספת בדופק,

עם תמונה של הלב תת נפחי. הופיעו הקאות דמיות, לויקוציטוזיס, והחולה הפסיק לתת שתן. יומיים לאחר קבלתו הופיעה חסימה בהולכה העלייתית-חדרית, החולה החל להיות מבולבל, ולאחר מספר שעות נפטר למרות מאמצי החייה. ניתוח שלאחר המוות גילה בצקת בריאות, שינוי שומני בכבד, דימומים ונמק המוראגי של המעי. נמצא כדור מתכת בתת העור בירך הימנית בנפח 0.28 סמ"ק. לא בודד כל רעלן מהכדור, אולם על סמך הסימפטומטולוגיה ובעיקר בשל הרעילות הגבוהה ביחס למנת החומר הזעירה, העריכו החוקרים כי מדובר ברעלן הריצין [2].

מוצאו של צמח הקיקיון באסיה ובאפריקה, אולם כעת מגדלים אותו גם באירופה ובאמריקה. באזורים טרופיים גדל הצמח במהירות לגובה רב ונקרא עץ הקסם. צמח הקיקיון גודל עוד במצריים העתיקה, שם הופק ממנו שמן, בעל תכונות סיכה ותכונות משלשלות. במלחמות העולם הראשונה והשנייה השתמשו בשמן הקיק בטיפול

במטוסים. בסוף המאה ה-19 גילה Stillmark שזרעי הקיקיון מכילים חלבון רעיל, לו קרא ריצין. הוא גילה כי החומר גרם לצימות של כדוריות דם אדומות ולשקיעה של חלבונים [3]. בשל רעילותו הגבוהה ופשטות הכנתו, שקלו בבריטניה ובארה"ב להשתמש בריצין כנשק ביולוגי בשלהי מלחמת העולם הראשונה, אולם הריצין לא נוסה מעולם במלחמות [1]. השימוש המפורסם בריצין כנשק ביולוגי היה בניסיון ההתנקשות בגולה הבולגרי מרקוב.

המחולל

מבנה: הריצין הוא הטרודימר המורכב משתי שרשראות פוליפפטידיות שונות, המחוברות ביניהן בקשר דיסולפדי: שרשרת A, בעלת משקל מולקולרי של 32000 דלתון, שהיא המרכיב הפעיל, ושרשרת B, בעלת משקל מולקולרי של 34000 דלתון, שהיא לקטין קושר גלוקוז או N-אצטיל-גלוקוזאמין, והיא שקושרת את הרעל לפני שטח התא ומאפשרת חדירתו לתאים.

בידוד ריצין מזרעי הקיקיון קל יחסית, וניתן לקבל 1 מ"ג ריצין מכל 1 גר' של זרעים [1].

מנגנון פעולה: ריצין מעכב סינתזת חלבונים, ע"י עיכוב בלתי הפיך של הריבוזומים.

שרשרת B של הריצין נקשרת לשיירי גלקטוז על פני שטח התא (לכל שרשרת שני אתרי קשירה לגלקטוז). קישור זה גורם לחדירת החלבון לתא באמצעות אנדוציטוזיס [4]. מנגנון הכנסת הרעל לתא אינו יעיל, ורק מיעוטן של מולקולות הריצין, הקשורות לפני השטח, יחדרו לתא. דרושה קשירה של מאות אלפי מולקולות כדי להבטיח חדירה של מולקולת רעל אחת לציטופלסמה, אולם מולקולה יחידה זו בלבד מספיקה כדי לגרום למות התא. משך הכניסה של הריצין לתא יכול לארוך מספר שעות [1].

שרשרת A של הריצין בעלת פעילות אנזימתית ומעכבת יצירת חלבונים ע"י אינאקטיבציה של יחידת 60s (תת יחידה 28s) של הריבוזום האאוקריוטי. שרשרת A מעכבת פעילות GTPase התלויה בפקטור מאריך 2, (EF2 dependent GTPase). כתוצאה מכך פקטור 2 אינו נקשר לריבוזום ונפסקת סינתזת החלבון [5]. ריבוזומים פרוקריוטים המכילים 70s אינם רגישים לרעל כלל.

רעילות: הרעילות לעכברים נמצאת בתחום של 1-5 מק"ג/ק"ג = LD₅₀ בהזרקה תוך-ורידית [1]. מנת המוות

החציונית לאדם אינה ידועה, ומוערכת כ-10-1 מק"ג/ק"ג משקל גוף [2].

חשיפה פומית לריצין פחות רעילה מאשר צורות חשיפה אחרות, ככל הנראה בשל ספיגה נמוכה ופרוק אנזימתי במערכת העיכול. התמותה בהרעלה פומית נמוכה ונעה בין 1.9% ל-6%. חשיפה נשימתית של חולדות לריצין גורמת לשינויים ריאתיים המופיעים בין 8 ל-12 שעות לאחר ההרעלה [2]. חשיפה תוך ורידית לריצין נוסתה בחולי סרטן, אשר קיבלו מנות נמוכות של ריצין (18-20 מק"ג/מ [2]) שנסבלו היטב. נצפו סימנים דמויי שפעת, חולשה ולעיתים בחילה והקאה, אשר החלו 4-6 שעות לאחר המתן ונמשכו יום-יומיים [6]. תוארה רק חשיפה אחת בהזרקה לשריר, במקרה של ההתנקשות בחיי ג'ורג' מרקוב.

פרמקוקינטיקה: קיים מעט מאוד מידע אודות הספיגה של ריצין, פיזורו בגוף ודרך הפרשתו. ריצין נמצא בריכוז גבוה בטחול, בכבד וכן בכליות, בלב ובתימוס. תוצרי הפירוק מופרשים בשתן.

הרעלת ריצין

סימני הרעלה: הרעלת ריצין באדם אינה שכיחה, ורב מקרי ההרעלה נובעים מאכילת זרעי צמח הקיקיון. זרעים אלה יפים למראה ומשמשים לחריזת מחרוזות, ותוארו הרעלות ותגובות רגישות יתר קשות בעקבות עצם המגע עם המחרוזות הללו.

סימני ההרעלה משתנים בהתאם למנת הרעל. אכילת 3-4 זרעים ע"י אדם מבוגר תגרום להרעלה קלינית, בעוד שזרע אחד יגרום למותו של ילד. סימני ההרעלה מופיעים ממספר שעות ועד שלושה ימים מאכילת החומר. ההרעלה מתאפיינת בחולשה, כאב ראש, בחילה, הקאה, כאב בטן, שלשול (לעיתים דמי), קוצר נשימה המדמה התקף אסטמה, התייבשות קשה וחום. בחשיפה נשימתית מופיע גודש פתאומי באף ובגרון, אורטיקריה ולחץ בחזה, ובמקרים קשים קוצר נשימה ואסטמה. בהמשך (בכל אופן חשיפה) יתכן תמט כלי דם שיתבטא בעלייה בדופק, ירידה בלחץ הדם, כחלון, ושינויים באק"ג. במקרים קשים מופיעים סימנים נירולוגיים הכוללים הרחבת אישונים ופרכוסים, וכן נמק כבדי ואי ספיקת כליות חריפה. הסימנים נמשכים בד"כ מספר ימים, בהתאם לחומרת ההרעלה. התמותה מהרעלה פומית מטופלת היא כחמישה אחוזים [1,2].

האלרגן המתלווה לריצין יכול לגרום לתסמונת אסטמתית,

הלב. טיפול תומך ניתן גם בהופעת הסימנים הריאתיים, כולל הנשמה. בנוסף, מומלץ לתת נוגדי חומצה ותרופות המגנות על רירית הקיבה.

מניעה

חיסון: ניתן לחסן חיות כנגד הרעלן. החיסון הוא פעיל ומכיל את כל החלבון או רק את שרשרת A עם פורמלין. מאחר שריצין אינו עובר נטרול מלא ע"י פורמלין, יש להתחיל במתן תת עורי של כמויות קטנות ביותר. חיות שהוזרק להן ריצין היו עמידות להזרקה נוספת של הרעל [9].

אמצעי מניון: מומלץ להשתמש באמצעי מניון מקובלים בגישה לנפגעים, קרי כפפות וחלוקים.

שימושים רפואיים של ריצין-אימונוטוקסין

אימונוטוקסינים הם מולקולות הבנויות מנוגדנים חד-שבטיים כנגד אנטיגנים תאיים, המצומדים לרעלן או לתת-יחידה שלו. הנוגדנים מנווטים את הרעלן לתא המטרה והרעלן חוזר והורג אותו. השימושים האפשריים כוללים טיפול בגידולים ממאירים, מחלות אוטואימוניות, השתלת מח עצם ועוד. כיום קיימים אימונוטוקסינים המכילים ריצין, הרעילים מאוד לתא אך פחות יחודיים לתאי מטרה, וכן אימונוטוקסינים מכילי שרשרת A של הרעלן, שהם יותר יחודיים לתאי המטרה ופחות רעילים לחיה.

קיימות עבודות המראות יעילות של טיפול בריצין-אימונוטוקסין בממאירויות שונות כגון מלנומה, לימפומה שאינה מסוג הודג'קין וסרטן ריאה, אולם קיימים מספר סייגים לטיפול זה הכוללים חוסר יחודיות של הנוגדן, ויצירת עמידות לרעלן [2,10].

סיכום

ריצין הוא רעלן המופק בקלות ובכמויות גדולות מצמח הקיקיון. למרות שפותח כנשק ביולוגי ע"י ארה"ב במלחמת העולם השנייה, השימוש הלוחמני היחיד בו היה בהתנקשות בגולה הבולגרי. סימני ההרעלה כוללים חום, חולשה, כאבי בטן, שלשול, קוצר נשימה המדמה אסטמה, ובהמשך תמט מערכת, פרכוסים, אי ספיקת כליות ונמק כבדי.

אבחנה נעשית ע"י ELISA או Radioimmunoassay, והטיפול בעיקרו תומך.

נזלת, אורטיקריה ואף להלם אנפילקטי. כמו כן תוארה רגישות המונית באוכלוסיות הגרות סביב בתי חרושת לעיבוד זרעי הקיקיון, מהם עלול להשתחרר אבק, אשר כללה תלונות וממצאים של התקפי אסטמה [7].

ממצאים מעבדתיים: בספירת הדם מוצאים בד"כ עלייה בהמטוקריט ובהמוגלובין עקב ריכוז דם משני להתייבשות, בחלק מהנפגעים מופיעה הפרעה בתפקודי כבד. בשלב מתקדם של הרעלה יכולה להופיע היפוגליקמיה, כתוצאה מדילול מאגרי הגליקוגן בכבד, ובהרעלה קשה מופיע נמק כבדי.

ברב מקרי ההרעלה נמצאה רמת שינן גבוהה מעט, עם ערכי קראטינין תקינים, ולעיתים פרוטאינוריה והמטוריה מיקרוסקופית. בהרעלות קשות הופיעו אי ספיקת כליות קשה ואורמיה [1-3,8].

ממצאים פתולוגיים: השינויים העיקריים שנצפו בניתוח שלאחר המוות היו דמם לקרומים סרוטיים, דמם לקיבה ולמע, שינויים ניוניים בלב, בכבד ובכליות, הסננה של בלוטות לימפה ושינויים בטחול, בעיקר במרכיביו הלימפואידים. בחשיפה נשימתית מופיעה דלקת ריאות נמקית בדרכי הנשימה בין 8 ל-12 שעות לאחר החשיפה, עם הופעה של תאי דלקת ובצקת בריאות. בהמשך, הבצקת מחמירה, ולאחר כ-30 שעות מופיעים היפוקסמיה ואצידוזיס [2].

גילוי וזיהוי

השיטות הרגישות ביותר הן ELISA ו-Radioimmunoassay.

טיפול

טיפול בהרעלה: הטיפול בהרעלת ריצין הינו תומך בעיקרו. יש להתחיל בו מוקדם ככל האפשר. לאחר בליעת הרעל יש לגרום להקאה או לשטוף את הקיבה ולתת פחם פעיל [1,8]. המודיאליזה או דיאליזה פריתונאלית אינן יעילות לסילוק הרעל מהדם.

יש לתת כמות גדולה של נוזלים במטרה להחזיר את ההפסדים בהקאות ובשלשולים, ולתקן הפרעות בריכוז מלחים. יש הממליצים על הבססת השתן במטרה למנוע שקיעה של המוגלובין באבוביות הכליה. יש לעקוב אחר הפרעות במאזן החומצי-בסיסי ואחר תפקודי הכליות והכבד. צפויות הפרעות אפשריות בקצב הלב, ובמידת הצורך ניתן יהיה לטפל בתכשירים נגד הפרעות קצב

- study of the plant protein Ricin. Cancer Res, 1984, 44; 862-865.
7. Ordman D. An outbreak of bronchial asthma in south africa, affecting more than 200 persons, caused by castor bean dust from an oil-prossesing factoty. Int Arch Allergy, 1955; 7: 10-24.
8. Greif Z, Weinstein M, Cohen A, et al. Ricin poisoning at a children's party [Hebrew]. Harefuah, 1985; 109(12): 390-393.
9. Hewetson J, Rivera V, Lemley P et al. A formalinized Toxoid for Protection of Mice from Inhaled Ricin. Vaccine Research, 1996; 4:179-187.
10. Cobb PW, LeMaistre CF. Therapeutic Use of Immunotoxins. Seminars in Hematology, 1992; 29(2): 6-13.
1. Crompton R, Gall D. Georgi Markov – Death in a Pellet. Medico Legal J, 1980; 48: 51-62.
2. Franz DR, Jaax NK. Ricin Toxin. In: Zajtchuk R, Bellamy RF (eds). Medical aspects of chemical and biological warfare. Textbook of military medicine. Office of the Surgeon General, US army, 1997; pp631-642.
3. Stillmark H, Arch Pharmacol Inst Dorpathol, 1889; 3: 59-151.
4. Sandvig K, Van-Deurs B. Endocytosis and intracellular transport of Ricin. FEBs-Lett, 1999; 452(1-2): 67-70.
5. Lord JM, Roberts LM, Robertus JD. Ricin: Structure, mode of action, and some current applications. FASEB J, 1994; 8:201-208.
6. Fodstad O, Kvalheim G, Godal A et al. Phase I