



*Proliferazione di alghe
tossiche nel lago Erie
(Stati Uniti)*

NUOVE TOSSINE FITOPLANCTONICHE NELLE ACQUE DOLCI

IMPLICAZIONI SANITARIE NEGLI USI UMANI

Il cambiamento globale del clima, con il conseguente aumento delle temperature acquatiche superficiali, determina anche un notevole incremento della presenza nelle acque dei cianobatteri, che con il loro metabolismo producono diverse tossine associate allo sviluppo di malattie neurovegetative come Parkinson e Alzheimer. Queste problematiche saranno sempre più importanti per gli enti di gestione delle acque potabili, i quali dovranno sviluppare nuove strategie atte a ridurre i rischi per la salute umana.

* **Milena Bruno**

I Cianobatteri costituiscono il più antico fitoplancton del pianeta, e la loro capacità di formare fioriture algali pericolose per gli organismi viventi e l'ambiente è nota da più di un secolo (Francis, 1878). Recenti ricerche hanno arricchito con tutta una serie di composti la conoscenza del parterre di sostanze tossiche prodotte da questo phylum di organismi, ponendo il problema della complessità di rilevazione e, molto più, della sinergia nell'azione tossica. Queste nuove acquisizioni hanno riguardato tutte le specie di Cianobatteri, marine, salmastre e d'acqua dolce.

Oltre alle tossine di più antica scoperta, e già trattate in passato in questa serie (Bruno et al., 2004), negli ultimi 20 anni sono stati scoperti molti altri gruppi di peptidi bioattivi nei Cianobatteri d'acqua dolce. Fondamentalmente possono essere individuati a questo riguardo quattro nuovi gruppi di tossine: peptidi contenenti il gruppo 3-amino-6-idrossi-2-piperidone, peptidi lineari, anabaenopeptine e microviridine. Allo stato attuale sono stati descritti più di 600 peptidi cianobatterici (Welker e von Dorhen, 2006).

I loro effetti metabolici sono diversi ma sono in genere relativi all'inibizione enzimatica (spesso della serina proteasi), come i depsipeptidi ciclici (cianopeptoline, anabaenopeptilidi,

microviridine), i peptidi ciclici (anabenopeptine, micropeptine, planktopeptine, oscillapeptine, nostopeptine e nostoficine) e i peptidi lineari (aeruginosine, più di 40, aeruginosidi e microginine) (Ernst et al., 2006; Ersmark et al., 2008; Ferranti et al., 2008). A parte le loro variate attività biologiche, pochi studi esistono sulla loro identificazione e presenza nelle fioriture algali (Grach-Pogrebinsky et al., 2003; Ferranti et al., 2008; Elkobi-Peer et al., 2015).

Allo stato attuale vengono scoperti continuamente nuovi composti che vanno ad arricchire queste famiglie base, ed è evidente che la loro genesi nei Cianobatteri parta dall'evoluzione dell'uso in senso difensivo di tutta una serie di molecole con originale ruolo regolativo del metabolismo cellulare.

La tossina di nuova acquisizione decisamente più insidiosa di tutte è però la β -N-metilammino-L-alanina. Scoperta originariamente in specie simbiotiche delle Cicadacee ma rilevata poi nel 95% dei cianobatteri (Cox et al., 2005), la β -N-metilammino-L-alanina (BMAA), come il suo isomero DABA, è un aminoacido non-proteico associato a malattie neurodegenerative, in particolare sclerosi laterale amiotrofica (SLA), sindrome di Parkinson (SP) e demenza di Alzheimer (DA).

Il suo effetto primario venne documentato inizialmente proprio sugli esseri umani, e in particolare sugli appartenenti a una tribù dell'isola di Guam, che negli anni 1950 avevano attirato l'attenzio-

ne di diversi ricercatori in quanto presentavano frequenze altissime di sindrome neurodegenerativa SLA-SP (Kurland e Mulder, 1954). La tossina assimilata si localizza nei tessuti cerebrali, passando la barriera emato-encefalica. Gli indigeni si nutrivano abitualmente di farina di semi di cicadacee e dei pipistrelli della frutta che se ne cibavano: in questo modo la tossina veniva concentrata, e nello spazio di una decina d'anni gli adulti svilupparono la sindrome. È stato riferito che la BMAA può venir mal incorporata al posto della serina in proteine che, così conformate, possono dare luogo a strutture mal ripiegate, che portano alla degenerazione dei motoneuroni cerebrali. Questo meccanismo di bioincorporazione è stato suggerito precocemente (Karlsson et al., 2009). Essendo prodotta dai cianobatteri, come questi la BMAA è stata rilevata in acque dolci, salmastre e marine, e persino nella polvere del deserto iracheno, dove spore di cianobatteri attendono il ritorno della stagione delle piogge per vegetare nuovamente. Recentemente si è visto che la BMAA viene prodotta anche da diatomee marine pennate e centriche (*Navicula pelliculosa*, *Thalassiosira* sp., *Achnantes* sp., *Proboscia inermis*, *Skeletonema marinoi*) e dinoflagellati marini (*Heterocapsa triquetra*, *Gymnodinium catenatum*). La ragione di questa similarità è dovuta alla presenza di BMAA nei plastidi, discendenti dei cianobatteri e simbiotici interni nelle cellule algali eucariotiche



• Produzione saponette vegetali 100% personalizzate per erboristerie, profumerie, farmacie

• Saponette da Hotel

• Produzione di cosmetici

• Lavorazione c/o terzi

ALCHIMIA SOAP^{SRL}

Alchimia Soap Srl
Via Mantova, 5
21057 Olgiate Olona (VA)
Tel.: 0331631582
Fax: 0331674574
www.alchimiasoap.it
soap@alchimiasoap.it

(Jiang e Ilag, 2014). Dinoflagellati e diatomee sono gruppi evoluti da una linea comune, e i loro plastidi sono imparentati. La BMAA si ritrova presente sia intracellularmente che libera nell'ambiente acquatico, ma essendo soggetta a bioaccumulo, anche in fauna ittica (Lage *et al.*, 2014) e in piante acquatiche (*Ceratophyllum demersum*, Esterhuizen *et al.*, 2011), nei corpi d'acqua interni come nei mari. La sua presenza è stata recentemente rilevata in laghi eutrofizzati cinesi, americani, sudafricani, olandesi, inglesi e svedesi, in sorgenti del Deserto del Gobi, sulle coste americane, francesi e nel Mar Baltico, e la sua presenza è spesso stata correlata all'aumentata incidenza di casi di SLA e DA negli insediamenti umani confinanti. In quest'ultimo ambiente acquatico per la prima volta venne dimostrato che lo zooplancton era in grado di bioaccu-

mulare la tossina dai cianobatteri di cui si nutrivano, e tessuti ittici di specie locali mostravano livelli di BMAA fino a 200 volte quelli dei cianobatteri. Analoghe evidenze sono state recentemente riscontrate nel lago Finjasjon, in Svezia. Indagini compiute nel 2014 nel New England (USA) con tecnologia di rilevamento satellitare, avevano messo in evidenza una relazione positiva tra la presenza di laghi eutrofici soggetti a fioriture di cianobatteri e la frequenza di casi di SLA nelle popolazioni delle aree circostanti (Torbick *et al.*, 2014). Indagini successive sul lago americano di Mascoma (New Hampshire, USA) hanno rilevato che la BMAA si ritrova nell'aerosol che si forma sulla superficie del lago, e che viene trasportato dai venti prevalenti. Questa evidenza è particolarmente interessante poiché la popolazione affetta da SLA, che intorno a questo

lago ha una frequenza di 25 volte superiore alla media, si ritrova dislocata in massima parte sottovento rispetto ai venti prevalenti (Banaek *et al.*, 2015).

La BMAA svolge azione sinergica con altri contaminanti ambientali neurotossici, come il metilmercurio (Rush *et al.*, 2012), diminuendo il livello del glutathione endocellulare, oltre ad indurre stress ossidativo, e particolare attenzione va data alla sua copresenza, già rilevata, con altre biotossine dei cianobatteri come le microcistine. Queste ultime, oltre a essere state classificate come possibili agenti tumorali nell'uomo (IARC, 2010), sono anche note a loro volta per causare danni neurologici all'ippocampo, con effetti amnesici (Maidana *et al.*, 2006).

La scoperta continua di nuove tossine algali, a volte insidiose come quest'ultima, non trova spesso altrettanta prontezza nella definizione di livelli di sicurezza o dosi soglia adeguati.

Per esempio nel caso delle microcistine, la linea guida per la Dose Tollerabile Giornaliera acuta di microcistina-LR (Tolerable Daily Intake, TDI) proposta dall'OMS nel 1999 per un adulto di 60 kg di peso corporeo fu fissata a suo tempo in 0,04 µg per kg di peso corporeo/giorno (Chorus e Bartram 1999). In quell'occasione la Commissione preposta dall'OMS decise di non proporre una linea guida per gli effetti cronici poiché non erano ancora disponibili degli studi tossicologici affidabili, che furono pubblicati di lì a poco (Heinze 1999). Da allora però, l'OMS non riprese più in considerazione l'argomento. Basandosi su dati aggiornati, l'Agenzia per l'Ambiente degli Stati Uniti (USEPA) propose nel 2006 linee guida per TDI acute e croniche (0,006 e 0,003 µg di microcistina-LR per kg peso corporeo/giorno, rispettivamente) in mancanza di studi



Proliferazione di cianobatteri in superficie nel Mar Baltico

sufficienti per poter proporre una linea guida per la cancerogenicità (USEPA 2006). Oltre a stabilire un livello di TDI acuta sette volte più basso di quello dell'OMS, queste linee guida fissano per la prima volta un livello di TDI cronica, riconoscendo il ruolo di queste tossine nel dare origine a patologie umane di tipo cronico. Sempre nel 2006 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) classificò la microcistina-LR come possibile cancerogeno per l'uomo (gruppo 2B) (IARC 2010).

Dal 2006 anche IARC e USEPA non hanno ripreso ulteriormente in esame l'argomento. Non sono stati considerati livelli indicativi per scongiurare eventuali effetti sinergici in caso di presenza contemporanea di tossine diverse.

La scoperta di nuove e numerose tossine addirittura co-prodotte da una stessa specie cianobatterica, oltre a porre con urgenza il problema dello studio dell'effetto sinergico sottolinea un nuovo rischio del cambiamento globale del clima: nonostante ci sia un generale consenso sulla molteplicità delle cause delle fioriture tossiche, si è ormai fatta strada l'ipotesi che l'aumento delle temperature acquatiche superficiali dovuto al cambiamento globale del clima giochi un ruolo nell'aumento di frequenza delle fioriture cianobatteriche (Peperzak, 2003; Paerl e Huisman, 2008; Paul, 2008).

Oltre a questo effetto diretto, l'aumento della forza e la concentrazione delle precipitazioni, altro aspetto collaterale del riscaldamento globale, accelerando la

velocità del rinnovo delle acque e la diminuzione del tempo di ricambio, mentre da un lato ostacolerebbe le fioriture dall'altro aumenterebbe la torbidità ed il carico di nutrienti, riducendo la stratificazione.

Periodi successivi di scarse precipitazioni e ricircolo interno di nutrienti più ampio sosterebbero più estesi fenomeni di fioriture tossiche (Paerl e Huisman, 2009). Anche in vista di questa evoluzione rivestirà importanza sempre maggiore da parte degli enti di gestione delle acque focalizzare le future strategie e gli sforzi sulla più estesa riduzione possibile dei carichi di nutrienti in apporto ai corpi d'acqua utilizzati per usi antropici.

* Istituto Superiore di Sanità, Roma

TARALLI
SENZA GLUTINE

Da Panito, i nuovissimi *taralli senza glutine*, prodotti secondo l'originale ricetta pugliese. Senza lievito e latte in ricetta, vengono preparati con olio extravergine di oliva, disponibili nelle due versioni al *rosmarino e original*.

www.probios.it

Bibliografia

- Banack S.A., Caller T. Henegan P., Haney J., Murby A., Metcalf J.S., Powell J., Cox P.A., Stommel E. 2015. Detection of cyanotoxins, β -N-methylamino-L-alanine and microcystins, from a lake surrounded by cases of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Toxins* 7: 322-336.
- Bruno M., Gentile E., Salvatore G. 2004. Usi delle alghe nel contesto di problemi ambientali e di salute pubblica. Parte quarta. Tossine algali nelle acque dolci. *Natural* 1 gennaio-febbraio 2004: 28-37.
- Chorus I, Bartram J. *Toxic Cyanobacteria in Water*. Londra: World Health Organization, E & FN Spon; 1999.
- Cox P.A., Banack S.A., Murch S.J., Rasmussen U., Tien G., Bidigare R.R., Metcalf J.S., Morrison L.F., Codd G.A., Bergman B. 2005. Diverse taxa of cyanobacteria produce β -N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 102(14):5074-5078.
- De Pace R., Vita V., Bucci M. S., Gallo P., Bruno M., 2014. Microcystin contamination in sea mussel farms from the Italian southern Adriatic coast following cyanobacterial blooms in an artificial reservoir. *Journal of Ecosystems* Vol. 2014, Article ID 374027, 11 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/374027>
- Elkobi-Peer S., Carmeli S. 2015. New prenylated aeruginosin, microphycin, anabaenopeptin and micropeptin analogues from a Microcystis bloom material collected in Kibbutz Kfar Blum, Israel. *Mar. Drugs* 13: 2347-2375.
- Ersmark K., Del Valle J.R., Hanessian S. 2008. Chemistry and biology of the aeruginosin family of serine protease inhibitors. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 47(7):1202-1223.
- Ernst B., Hoeger S.J., O'Brien E., Dietrich D.R. 2006. Oral toxicity of the microcystin-containing cyanobacterium *Planktothrix rubescens* in European whitefish (*Coregonus lavaretus*). *Aquat Toxicol.* 79:31-40.
- Esterhuizen M., Pflugmacher S., Downing T.G. 2011. β -N-methylamino-L-alanine (BMAA) uptake by the aquatic macrophyte *Ceratophyllum demersum*. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 74: 74-77.
- Ferranti P., Fabbrocino S., Cerulo M.G., Bruno M., Serpe L., Gallo P. 2008. Characterisation of biotoxins produced by a cyanobacteria bloom in Lake Averno using two LC-MS-based techniques. *Food Additives and Contaminants* 25(12): 1530-1537.
- Francis G. 1878. Poisonous Australian lake. *Nature* 18: 11-12.
- Grach-Pogrebinsky O., Sedmak B., Carmeli, S. 2003. Protease inhibitors from a Slovenian lake Bled toxic waterbloom of the cyanobacterium *Planktothrix rubescens*. *Tetrahedron* 59: 8329-8336.
- Karlsson O., Berg C., Brittebo E. B., Lindquist N. G. 2009. Retention of the cyanobacterial neurotoxin β -N-methylamino-L-alanine in melanin and neuromelanin-containing cells—a possible link between Parkinson-dementia complex and pigmentary retinopathy. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 22, 120-130.
- Kerbrat A.S., Darius H.T., Pauillac S., Chinain M., Laurent D. 2010. Detection of ciguatoxin-like and paralyzing toxins in *Trichodesmium* spp. from New Caledonia lagoon. *Mar. Pollut. Bull.* 61, 360-366.
- Kerbrat A.S., Zouher A., Pawlowicz R., Golubic S., Sibat M., Darius H.T., Chinain M., Laurent D. 2011. First evidence of palytoxin and 42-hydroxy-palytoxin in the marine cyanobacterium *Trichodesmium*. *Mar. Drugs* 9: 543-560
- Kurland L.T., Mulder D.W. 1954. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. I. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathologic observations. *Neurology* 4(5):355-378.
- Heinze R. 1999. Toxicity of the cyanobacterial toxin microcystin-LR to rats after 28 days intake with drinking water. *Environ. Toxicol.* 14:17-60.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) *Ingested nitrate and nitrite and cyanobacterial peptide toxins*. Lyon: IARC Monographs on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 2010.
- Jiang L., Ilag L.L. 2014. Detection of endogenous BMAA in dinoflagellate (*Heterocapsa triquetra*) hints at evolutionary conservation and environmental concern. *PubRaw Science* 1(2): 1-8.
- Lage S., Annadotter H., Rasmussen U., Rydberg S. 2015. Biotransfer of β -N-methylamino-L-alanine (BMAA) in a eutrophic freshwater lake. *Mar. Drugs* 13: 1185-1201.
- Lobner D., Piana P.M.T., Salous A.K., Peoples R.W. 2007. β -N-methylamino-L-alanine enhances neurotoxicity through multiple mechanisms. *Neurobiol. Dis.* 25: 360-366.
- Lund, J.W.G., Kipling, C., Le Cren, E., 1958. The inverted microscope method of estimating algal numbers and the statistical basis of estimations by counting. *Hydrobiology* 11: 143-170.
- Maidana M., Carlis V., Galhardi F. G., Yunes J. S., Geracitano L. A., Monserat J. M., Barros D. M. 2006. Effects of microcystins over short- and long-term memory and oxidative stress generation in hippocampus of rats. *Chemico-Biological Interactions* 159: 223-234.
- Paerl H.W., Huisman J. Blooms like it hot. 2008. *Science* 320: 57-58.
- Paerl H.W., Huisman J. 2009. Climate change: a catalyst for global expansion of harmful cyanobacterial blooms. *Environ. Microb. Rep.* 1: 27-37.
- Paul V.J. Global warming and cyanobacterial harmful algal blooms. In: K.H. Hudnell (Ed.), *Cyanobacterial Harmful Algal Blooms: State of the Science and Research Needs*. Advances in Experimental Medicine and Biology 619, vol. XXIV (2008), pp. 239-257.
- Peperzak L. 2003. Climate change and harmful algal blooms in the North Sea. *Acta Oecol.* 24: 139-144.
- Rush T., Xiao Q., Lobner D. 2012. Synergistic toxicity of the environmental neurotoxins methylmercury and β -N-methylamino-L-alanine. *Neuroreport* 23 (4): 216-219.
- Rao S.D., Banack S.A., Cox P.A., Weiss J.H. 2006. BMAA selectively injures motor neurons via AMPA/kainite receptor activation. *Exp. Neurol.* 201: 244-252.
- Torbick N., Hession S., Stommel E., Caller T. 2014. Mapping amyotrophic lateral sclerosis lake risk factors across northern New England. *International Journal of Health Geographics* 13: 1-14.
- US Environmental Protection Agency (EPA). Toxicological reviews of cyanobacterial toxins: microcystins LR, RR, YR and LA (external review draft, November 2006). Washington, DC: US Environmental Protection Agency; 2006 (EPA/66/R-06/139).
- Welker M., von Döhren H. 2006. Cyanobacterial peptides—Nature's own combinatorial biosynthesis. *FEMS Microbiol. Rev.* 30: 530-563.