

SARAFOTOXINY – POTENCIÁLNÍ NÁSTROJ TERORISMU?

Plk. v. z. prof. MUDr. Vratislav HRDINA, CSc., plk. v. z. doc. RNDr. Vladimír MĚRKA, CSc.

²Radomír HRDINA, ^{1,3}Jiří PATOČKA, ⁴Zdeněk MARTINEC

¹Katedra toxikologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

²Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

³Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity, České Budějovice

⁴Pedagogická fakulta Univerzity Hradec Králové

Souhrn

Jedovatí hadi čeledi zemězmijovitých (Atractaspididae) produkují ve svých jedových žlázách sarafotoxiny, které pro své silné vazokonstrikční a kardiotoxické účinky mohou způsobit i smrtelnou otravu člověka. Sarafotoxiny jsou peptidy a strukturálně i farmakologicky jsou podobné endothelinům, což jsou významné bioregulatory v savcích, tedy i v lidském organismu.

Již dříve vyslovené úvahy o možném zneužití endothelinů jako nástrojů bioterorismu se tedy týkají i toxikologicky velmi podobných sarafotoxinů. Tyto látky by proto neměly zůstat stranou přiměřené pozornosti těch, kteří jsou zodpovědní za boj proti bioterorismu.

Klíčová slova: Sarafotoxiny; Hadí jed; *Atractaspis*; Bioterrorismus; Posttraumatická stresová porucha.

Sarafotoxins – a Potential Instrument of Terrorism?

Summary

Venomous snakes of the Atractaspididae family produce sarafotoxins in their venomous glands which can cause a lethal intoxication in humans by their vasoconstrictive and cardiotoxic effects. Sarafotoxins are peptides and they have structure and pharmacologic properties similar to endothelins. Endothelins are important bioregulators in animals and humans.

Recently expressed opinions concerning potential misuse of endothelins as bioterrorism agents are also valid for sarafotoxins. Therefore officials responsible for bioterrorism control ought to pay adequate attention to these substances.

Key words: Sarafotoxins; Snake venom; *Atractaspis*; Bioterrorism; Posttraumatic stress disturbance.

Úvod

Přírodní toxiny jsou chemické látky biologického původu, produkované téměř všemi organismy. Utvářely se v procesu evoluce v mikroorganismech, houbách, rostlinách i živočiších a v tomto časově dlouhém období získaly své specifické a mnohdy jedinečné vlastnosti. Toxiny jedovatých živočichů a jejich dramatický účinek fascinoval lidstvo od nepaměti a nejinak tomu může být i v nejbližší budoucnosti (6). V souvislosti s pokračující globalizací a s ní spjatou jen obtížně kontrolovatelnou migrací a narůstající agresivitou některých skupin obyvatelstva se v posledních letech stále častěji rozebírají témata biologického a chemického terorismu a uvádějí látky, které by se k těmto účelům pro své unikátní vlastnosti daly nejnázve využít (4, 17, 18, 21).

Stranou zájmu nezůstaly ani hadí toxiny. V uply-

nulých desetiletích byl prováděn jejich intenzivní výzkum, který přinesl řadu nečekaných a mimořádně podnětných výsledků. V jedech těchto živočichů bylo nalezeno několik typů zatím neznámých nebo doposud nedostatečně popsanych neurotoxic- kých, kardiotoxických či hemotoxických peptidů a proteinů, které nabízejí jak možnosti využití v terapii (16), tak možnosti zneužití pro účely války či bioterorismu (22).

Ostatně využití hadů jako biologické zbraně není zřejmě nic nového. Hadi byli k těmto účelům použiti již ve starověku, a to v námořní bitvě roku 184 př. n. l., kdy proti sobě stály válečné lodě pergamského krále Eumena II, který věrně sloužil římským zájmům, a Hannibala, slavného vůdce Kartaginánů. Podle historických zdrojů vrhali Hanibalovi vojáci na nepřátelská plavidla koše s jedovatými hady (21).

Sarafotoxiny

Toxikologicky zajímavé peptidy, zvané sarafotoxiny (SrTX), byly izolovány z jedu hadů čeledi zemězmijovitých (*Atractaspididae*) (3), jako je např. zemězmij palestinský (*A. engaddensis*) či zemězmij Bibronův (*A. bibronii*), ale jistě budou přítomny i v jedech dalších druhů této zajímavé hadí čeledi. Jsou to lineární peptidy složené z 21 aminokyselin, které mají ve své molekule 2 disulfidické můstky. Dosud bylo popsáno 5 takovýchto látek: sarafotoxiny SrTXa, SrTXb, SrTXc, SrTXd a bibrotoxin (BiTX) (tab. 1).

Sarafotoxiny jsou strukturálně a farmakologicky blízké endothelinům (5), endogenním vazoaktivním peptidům, které hrají významnou úlohu u savců (11, 20). Endotheliny jsou důležitými bioregulatory funkce kardiovaskulárního systému a poruchy v jejich syntéze a účinku, který je zprostředkován přes specifické endothelinové receptory, vede k závažným poruchám vaskulárního systému u člověka a je příčinou některých nemocí (7).

V poslední době se objevily úvahy o možném zneužití endothelinů jako prostředku k individuálním teroristickým akcím (2, 9, 19). Parenterální použití endothelinů jako jedu by bylo možné např. pomocí upraveného deštníku, jako tomu bylo v případě použití ricinu v 70. letech minulého století, kdy tímto způsobem byli zlikvidováni nepohodlní

bulharští emigranti v Paříži a v Londýně (1978), nebo pomocí tzv. tužkové zbraně (10). Je velmi pravděpodobné, že smrtícího účinku by bylo možné dosáhnout i inhalační cestou v podobě aerosolu, podobně jako to bylo ověřeno u jiného peptidového bioregulatoru, substance P (12). Podobně jako endotheliny lze zneužít i sarafotoxiny, jejichž toxický účinek je založen na jejich schopnosti vyvolat silnou vazokonstrikci. Z této skutečnosti vyplývá nutnost sledování výzkumu těchto jedů také pod zorným úhlem hrozby terorismu. Neobstojí námitka, že zemězmijovití se vyskytují pouze v oblastech nám příliš vzdálených, neboť zásluhou stále rostoucího turistického ruchu se vzdálenosti zkracují. Tato problematika může být důležitá také pro chovatele exotických hadů stejně jako pro alianční zahraniční mise naší armády do oblastí, kde zemězmijovití žijí. Není nutno zdůrazňovat, že metody molekulární biologie již dnes umožňují vyrábět v podstatě jakékoli peptidy relativně snadno a levně.

Biologie zemězmijovitých (*Atractaspididae*)

Zástupci zemězmijovitých jsou malí až středně velcí hadi s válcovitým tělem pokrytým hladkými, lesklými šupinami. Až na výjimky jsou nevýrazně zbarvení. Hadi mají dlouhé, částečně sklopné zuby, kterými mohou uštknout tak, že je vytočí do strany,

Tabulka 1

Porovnání primární struktury endothelinů a sarafotoxinů

	S	S	S	S
Endothelin-1	Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp			
Endothelin-2	Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Tyr-Leu-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp			
Endothelin-3	Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-Tyr-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp			
SrTXa	Cys-Ser-Cys-Lys-Asp-Met-Thr-Asp-Lys-Glu-Cys-Leu-Asn-Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp			
SrTXb	Cys-Ser-Cys-Lys-Asp-Met-Thr-Asp-Lys-Glu-Cys-Leu-Tyr-Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp			
SrTXc	Cys-Thr-Cys-Asn-Asp-Met-Thr-Asp-Glu-Glu-Cys-Leu-Asn-Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp			
SrTXd	Cys-Thr-Cys-Lys-Asp-Met-Thr-Asp-Lys-Glu-Cys-Leu-Tyr-Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp			
Bibrotoxin	Cys-Ser-Cys-Ala-Asp-Met-Thr-Asp-Lys-Glu-Cys-Leu-Tyr-Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp			

Zpracováno podle Becker et al., 1993 (1)

aniž by otevřeli tlamu. Je známo 16 druhů rozšířených zejména v aridních oblastech Blízkého východu (např. Sinajský poloostrov, Izrael, Sýrie, Jordánsko, Saúdská Arábie, Libanon) a některých oblastech Afriky. Charakteristickým rysem života těchto hadů je využití nebo tvorba podzemních nor, ze kterých vylézají v nočních hodinách nebo za deštivého počasí, kdy také stoupá četnost uštknutí. Oběťmi jsou většinou děti nebo mladiství a uštknutí často končí smrtí. Nejčastějším místem uštknutí jsou dolní končetiny. Vzhledem k pohyblivosti zubů je jakákoli manipulace s těmito hady nebezpečná, což dobře vědí profesionální lovci hadů i jejich chovatelé (13).

Klinický obraz intoxikace

Uštknutí se projeví již během několika málo minut v místě, kde jed pronikl do těla. K lokálním projevům patří erytém, edém a poruchy senzitivního vnímání, k systémovým pak bledost, celková slabost, kolísající úroveň vědomí, opakované zvracení a vodnatý průjem bez známek přítomnosti krve. Asi po 2 hodinách dochází ke zvýšení krevního tlaku (180/110 mm Hg) a nejpozději do 24 hodin se na EKG křivce začínají objevovat změny, zejména inverze vlny T ve svodech $V_5 + V_6$ a deprese úseku ST. Změny na EKG se vracejí k normě během několika dnů, stejně jako lokální projevy uštknutí, ale změna barvy kůže a její zvýšená přecitlivělost k různým podnětům přetrvává i řadu měsíců. Předpokládá se, že vzestup krevního tlaku souvisí se systémovým vazokonstrikčním účinkem sarafotoxinů, zatímco změny délky úseku ST jsou výrazem přímého účinku jedu na srdeční svalovinu, dále vazokonstrikci koronárních cév a pozitivně inotropním efektem jedu (25, 26). EKG změny lze rovněž vysvětlit sekundárně vzniklou ischemií v důsledku zvýšení krevního tlaku nebo také celkovým neklidem, intenzivním strachem a rozčilením pacienta. (14). Neuropsychické účinky závažnějšího rozsahu nebyly pozorovány. Často se ovšem uvádí bolest hlavy, bolestivý tlak při pohybu bulbů, suchost v ústech, případně chrapot. U některých pacientů byly prokázány menší hematologické změny týkající se koagulačních faktorů a ledvinných funkcí (24). Doporučuje se proto ve 4 až 6hodinových intervalech kontrolovat krevní obraz, sedimentaci, fibrinogen, Quickův test, močový sediment a jiné důležité parametry.

Praktická opatření

Uštknutí jedovatým hadem vyžaduje rychlý zásah v rámci první pomoci a adekvátní terapeutický postup, jelikož zpoždění nebo neadekvátní léčba by mohly mít závažné následky. Ukazuje se, že některá opatření v rámci první pomoci, např. incize rány, odsátí, v extrémních případech dokonce vypalování nebo kryoterapie, nemají předpokládaný význam, a dokonce mohou celkový stav pacienta zhoršit (8). Doporučuje se odstranit všechny předměty které mohou zhoršovat krevní oběh (prsteny, náramky) a v poloze vleže zabezpečit co nejrychlejší převoz pacienta do nejbližší nemocnice. Postižená končetina musí zůstat v klidu, měla by být znehybněna a ponechána ve zvýšené poloze. Včasné zaškrcení končetiny nad místem poranění se u druhu *Atractaspis* nedoporučuje. Podání specifického antiséra nepřichází v úvahu, protože neexistuje. Zatím není známo ani žádné jiné antidotum, které by bylo použitelné.

Odborná pomoc

Chirurgické ošetření rány přichází v úvahu později v případech, kdy se vytvoří nekrotické ložisko nebo absces a hodnoty srážení krve jsou normální. Při projevech kardiotoxicity se postupuje podle obvyklých zásad. Pacienta je nutno bedlivě pozorovat zejména prvních 24 hodin po uštknutí. Případné komplikace, např. poruchy dechu, je nutno léčit symptomaticky.

Historické zajímavosti a současný stav

Je velmi pravděpodobné, že o zemězmiji palestinském (*A. engaddensis*), jehož hebrejský název je Saraf en Gedi, se píše v páté Mojžíšově knize (Deuteronomium, kap. 8/15):

*A vedl tě přes poušť velkou a hroznou,
na níž byli hadové ohniví a štírové,
na níž nebylo žádné vody,
a vyvedl tobě vodu z přetvrdé skály*

(citováno podle Biblí Svaté z let 1579–1593, vyd. Blahoslav v Praze, L.P. 1954)

I když hebrejský název biblického hada napovídá, že by mohl být totožný se zemězmijem pales-

tinským, ve skutečnosti tomu tak nemusí být s ohledem na hloubku vědomostí v té době, ale i proto, že v těchto zeměpisných pásmech žijí i jiní nebezpeční hadi (13). V Izraeli a v Jordánsku žije deset druhů jedovatých hadů náležejících do čeledi užovkovitých *Colubridae*, zmijovitých *Viperidae* a zemězmijovitých *Atractaspididae*. Extrémně nebezpečným hadem této oblasti světa je zmijs palestinská *Vipera palaestinae*, která dovede při podráždění překvapivě rychle zaútočit. Většina zemězmijovitých naopak nepatří mezi útočné hady a navíc úhrnné množství jejich jedu je relativně malé, takže smrtelné intoxikace dospělých jsou vzácné. K tomu přispívá i zjištění, že zemězmijové při uštknutí zanechávají v místě kontaktu většinou otisk jen jednoho zubu. Několik málo úmrtí jde na vrub nečekaným nehodám s hady *A. bibronii* – zemězmij Bibronův, *A. engaddensis* – z. palestinský, *A. aterrima* – z. štíhlý a *A. microlepidota* – z. drobnošupinatý. Nicméně je nutno připomenout, že střední smrtná dávka (LD_{50}) sarafotoxinu pro myš při i. v. podání se pohybuje v rozmezí 0,15–0,25 mg.kg⁻¹. To je hodnota srovnatelná s toxicitou jedu smrtonoše zmijského – *Acanthophis antarticus*, mamby černé – *Dendroaspis polylepis*, chřestýše brazilského – *Crotalus durissus terrificus* či taipana velkého – *Oxyuranus scutellatus* (23).

Sarafotoxiny a posttraumatická stresová porucha

Extrémní traumatická událost, kterou člověk prožije, uvidí nebo se o ní dozví, může vyvolat intenzivní strach, bezmocnost a hrůzu. U některých lidí může vést ke stavu, který se nazývá posttraumatická stresová porucha (PTSP). Na základě znalosti účinku sarafotoxinů a jim podobných látek se nabízí otázka, jak by tyto toxikologicky významné látky mohly ovlivnit fyzickou zdatnost a psychickou odolnost lidí vystavených nebezpečí vzniku PTSP. Za války postihuje PTSP 20–50 % vojáků. Podle zkušeností z války v Perském zálivu trpí postižení vojáci nespavostí, neschopností soustředit se, výbuchy hněvu, depresemi a častým „oživováním“ stresujících událostí v dotírajících vzpomínkách na minulost (flashbacks) (15). Z vietnamské války si PTSP odneslo plných 30 % přeživších Američanů, ve válce v Perském zálivu tato porucha postihla 9 procent spojeneckých sil. Tomuto číslu se přibližuje i nynější polská statistika. Američané nyní při-

znávají 16 % postižených. Opakovaný stres často vede k chorobným změnám, zejména kardiovaskulárního systému. Protože sarafotoxiny jsou kardiotoxické, je nasnadě, jaký by mohl být kombinovaný účinek těchto toxinů a dlouhodobě působícího stresu.

Literatura

1. BECKER, A., et al. Bibrotoxin, a novel member of the endothelin/sarafotoxin peptide family from the venom of the burrowing asp *Atractaspis bibronii*. *FEBS Lett.*, 1993, vol. 315, no. 1, p. 100–103.
2. BOKAN, S. – BREEN, JG. – OREHOVEC, Z. An evaluation of bioregulators as terrorism and warfare agents. *ASA Newsletter*, 2002, no. 1, p. 16–19.
3. DUCANCEL, F. – BOULAIN, J-C. – MENEZ, A. Sarafotoxins. *Bull. Soc. Zool. France*, 1999, vol. 124, no. 2, p. 139–148.
4. FUSEK, J., et al. *Biologický, chemický a jaderný terorismus*. Učební texty VLA JEP v Hradci Králové, sv. 337. 76 s. 2003.
5. HLAVÁČEK, J. – MARCOVÁ, R. Biological function and chemistry of endothelin. A review. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1999, vol. 64, p. 1211–1252.
6. HRDINA, V. – HRDINA, R. – JAHODÁŘ, L. – MARTINEC, Z. – MĚRKA, V. *Přírodní toxiny a jedy*. Praha, Galén a Karolinum, 2004. 302 s.
7. HRNČIAR, J. – OKAPCOVÁ, J. – GÁBOR, D. Funkcie a dysfunkcie cievneho endotelu. *Bratisl. lek. Listy*, 1998, roč. 99, č. 3/4, s. 194–201.
8. JUCKETT, G. – HANCOX, JG. Venomous snakebites in the United States: management review and update. *Am. Fam. Physician.*, 2002, vol. 65, no. 7, p. 1367–1374.
9. KAGAN, E. Bioregulators as instrument of terror. *Clin. Lab. Med.*, 2001, vol. 21, no. 3, p. 607–618.
10. KLEIN, L. – MĚRKA, V. Biological terrorism. *Rev. int. Serv. Santé des Forces Armées*, 2001, vol. 74, no. 1, p. 46–48.
11. KLOOG, Y. – SOKOLOVSKY, M. Similarities in mode and sites of action of sarafotoxins and endothelins. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1989, vol. 10, p. 212–214.
12. KOCH, BL. – EDVINSSON, AA. – KOSKINEN, LO. Inhalation of substance P and thiorphan: acute toxicity and effects on respiration in conscious guinea pigs. *J. Appl. Toxicol.*, 1999, vol. 19, no. 1, p. 19–23.
13. KOCHVA, E. Venomous snakes of Israel: ecology and snakebite. *Public Health Rev.*, 1998, vol. 36, no. 3, p. 209–232.
14. KURNIK, D. – HAVIV, Y. – KOCHVA, E. A snake bite by the burrowing asp, *Atractaspis engaddensis*. *Toxicon*, 1999, vol. 37, no. 1, p. 223–227.
15. LIBIGEROVÁ, E. Neurotické poruchy, poruchy vyvolané stresem a somatoformní poruchy. In HANUŠ, H. (ed.) *Speciální psychiatrie*. Praha, Karolinum, 2000, s. 135–187.
16. PAL, SK., et al. Snake venom as therapeutic agents: from toxin to drug development. *Indian. J. Exp. Biol.*, 2002, vol. 40, no. 12, p. 1353–1358.

17. PATOČKA, J., et al. *Vojenská toxikologie*. Praha, Grada Publ. Avicenum, 2004. 178 s.
18. PATOČKA, J. – FUSEK, J. Toxiny a jejich současný vojenský význam. *Voj. zdrav. Listy*, 2000, roč. 69, č. 2, s. 70–76.
19. PATOČKA, J. – MĚRKA, V. Bioregulators as agents of terrorism and warfare. *Ned. Milit. Geneesk. Tijdschrift*, 2004, vol. 57, no. 1, p. 12–15.
20. PATOČKA, J. – MĚRKA, V. – HRDINA, V. – HRDINA, R. Endothelins and sarafotoxins: Peptides of similar structure and different function. *Acta Med. (Hradec Králové)*, 2004, vol. 47, no. 3, p. 157–162.
21. PRYMULA, R., et al. *Biologický a chemický terorismus*. Praha, Grada Publishing, 2002. 152 s.
22. STŘEDA, L. – HALÁMEK, E. – KOBLIHA, Z. *Bojové chemické látky ve vztahu k Úmluvě o zákazu chemických zbraní*. Praha, Azin CZ, 2004. 120 s.
23. SPAWLS, S. – BRANCH, B. *Dangerous snakes of Africa: Natural history – species directory – venoms and snake-bites*. Florida Sanibel Islands, Chelsea Green Publ., 1995. 389 p.
24. TILBURY, CR. – BRANCH, WR. Observations on the bite of the southern burrowing asp (*Atractaspis bibronii*) in Natal. *S. Afric. Med. J.*, 1989, vol. 75, no. 7, p. 327–331.
25. WOLLBERG, Z. – BDOLAH, A. – KOCHVA, E. Vasoconstrictor effects of saratotoxins in rabbit aorta: Structure – function relationships. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, vol. 162, no. 1, p. 371–376.
26. WOLLBERG, Z., et al. A novel cardiotoxic polypeptide from venom of *Atractaspis engaddensis* (burrowing asp): cardiac effects in mice and isolated rat and human heart-preparations. *Toxicon*, 1988, vol. 26, no. 6, p. 525–534.

Korespondence: Prof. MUDr. Vratislav Hrdina, CSc.
Horova 1193
500 02 Hradec Králové

Do redakce došlo 20. 7. 2004