

Università degli studi "Federico II" Napoli
Facoltà di Farmacia



Corso di:
Chimica e Tossicologia dei Nutraceutici

Ittiotossine

Prof. Gian Carlo Tenore

a.a. 2024-2025

Tossicità da organismi marini

Intossicazione acuta

Eritematosa (allergica) per
ipersensibilità verso l'organismo incriminato (molluschi)

Gastroenterica o coliforme per microrganismi
patogeni (bacilli tifoidei) presenti nell'habitat per
inquinamento da scarichi fognari (molluschi)

da tossina

Tossicità da organismi marini

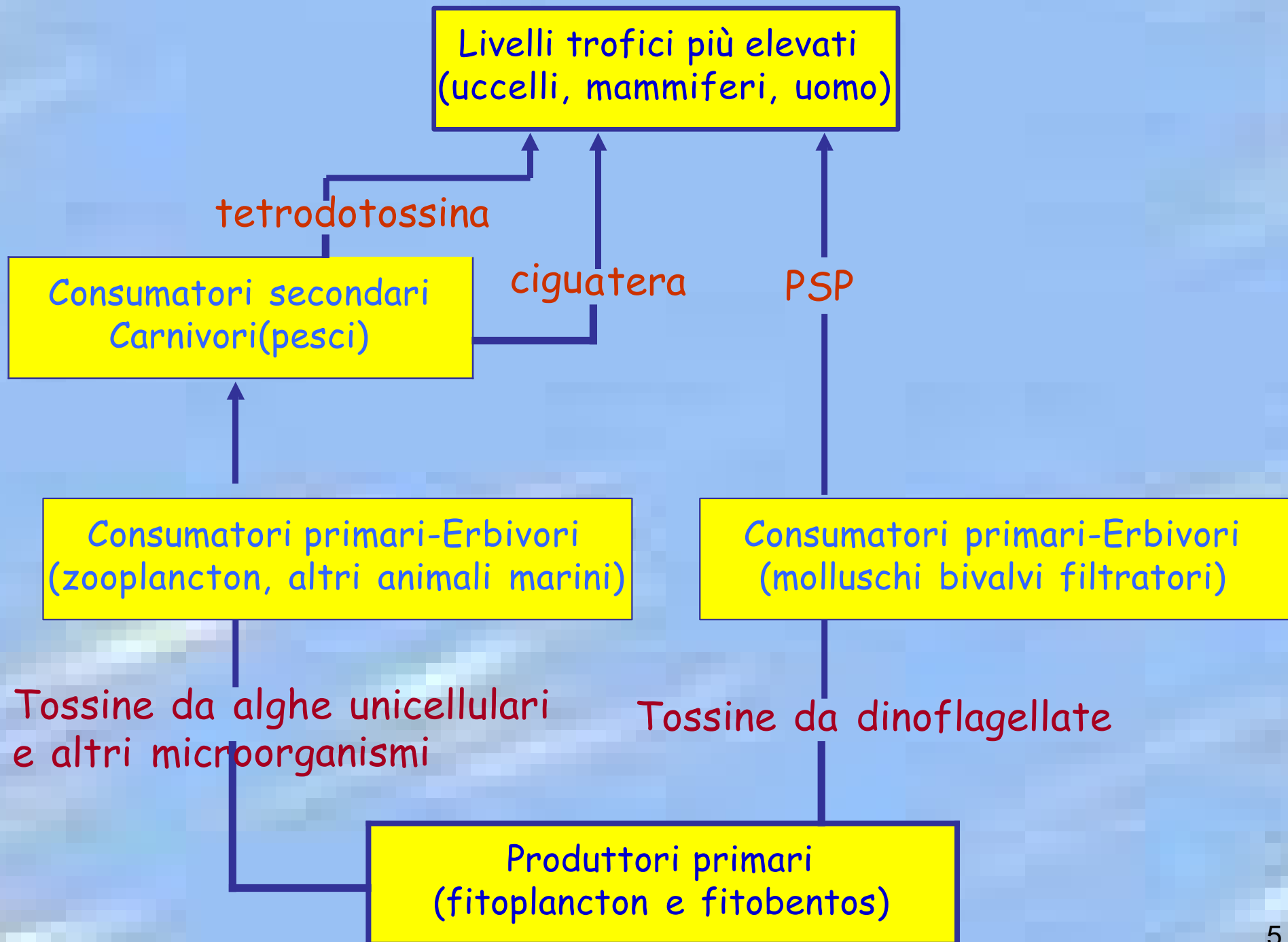
Intossicazione cronica

per metalli pesanti da scarichi industriali

Tossicità da organismi marini

Tossicità di organismi marini per

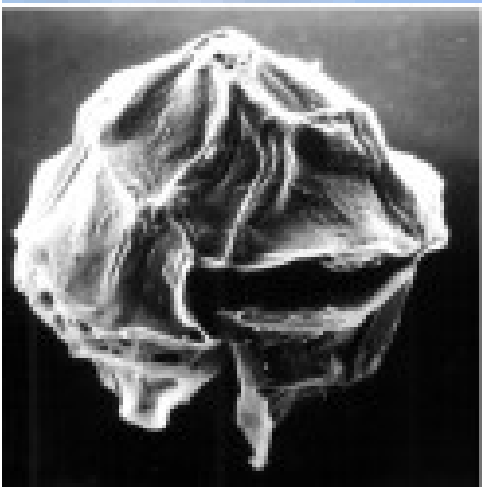
- Sostanze assunte da molluschi e pesci con l'alimentazione



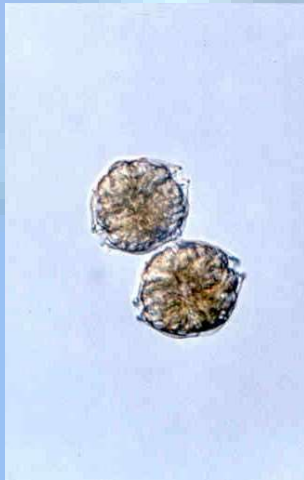
Organismi produttori

Dinoflagellati: genere *Alexandrium*

Minitum



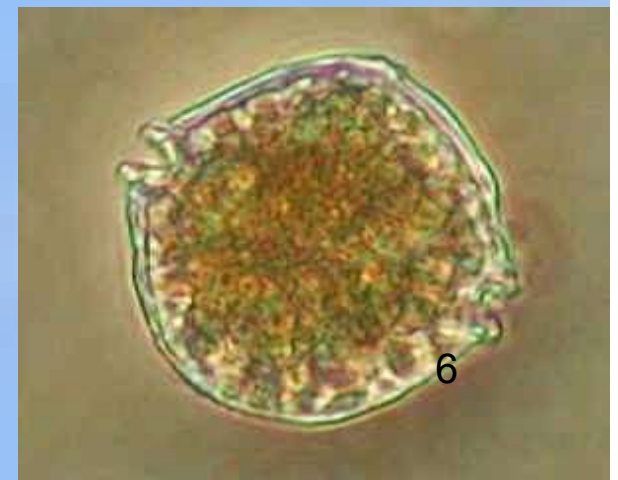
catenella



lusitanicum



tamarense

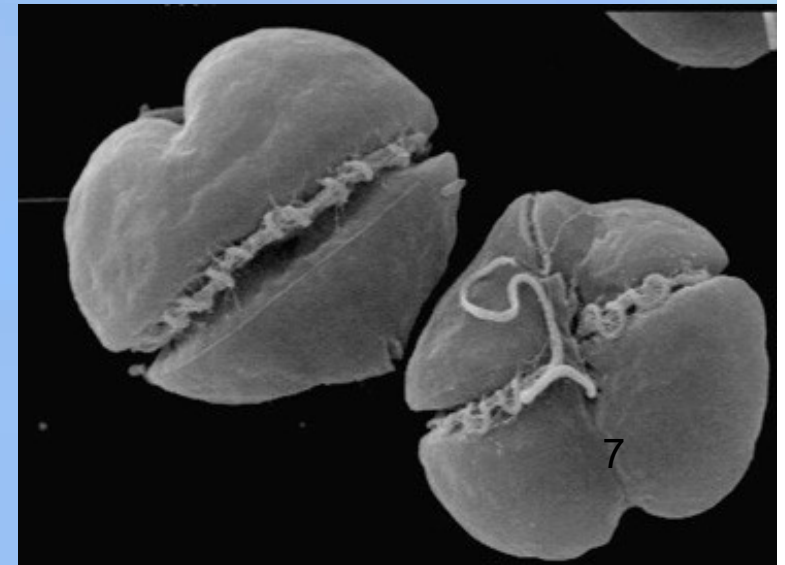


Organismi produttori

Dinoflagellati: genere *Gymnodinium*

Polyedrum

Breve



Organismi produttori

Dinoflagellati



Noctiluca scintillans

Fioritura rossa, luminescenza notturna > 1 milione cellule/L



Organismi produttori

Dinoflagellati: Prorocentrum



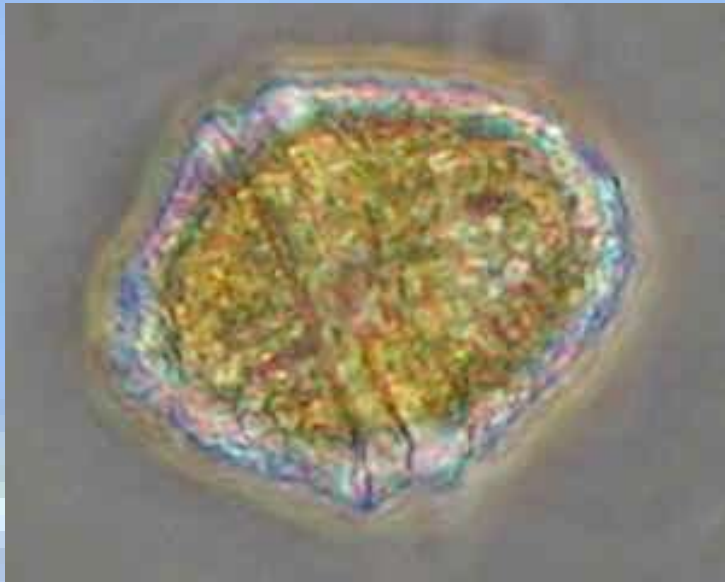
reticulum



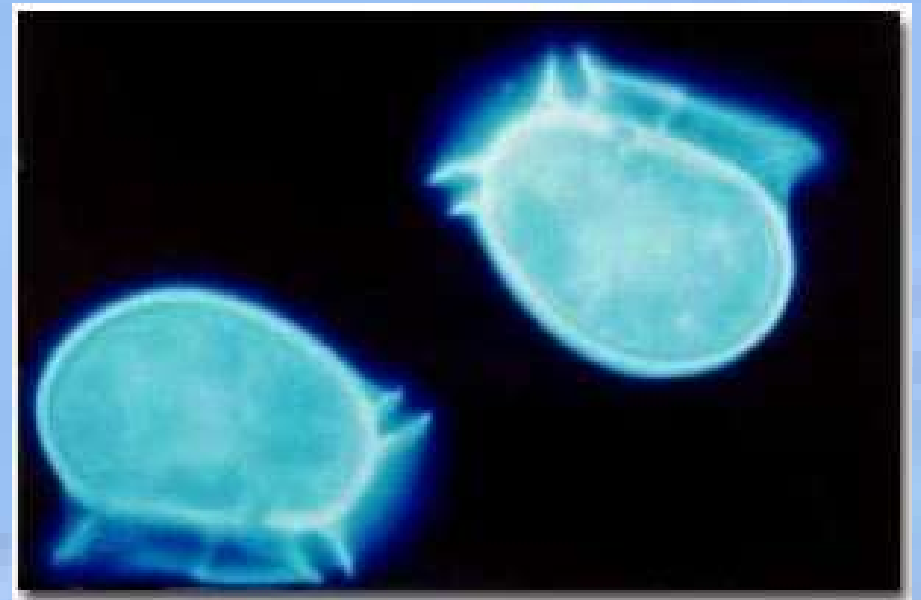
lima

Organismi produttori

Dinoflagellati: Dinophysis



acuta



fortii

Organismi produttori



Nitschia pungens



Pseudonitschia australis

Organismi ospiti (vettori) molluschi bivalvi



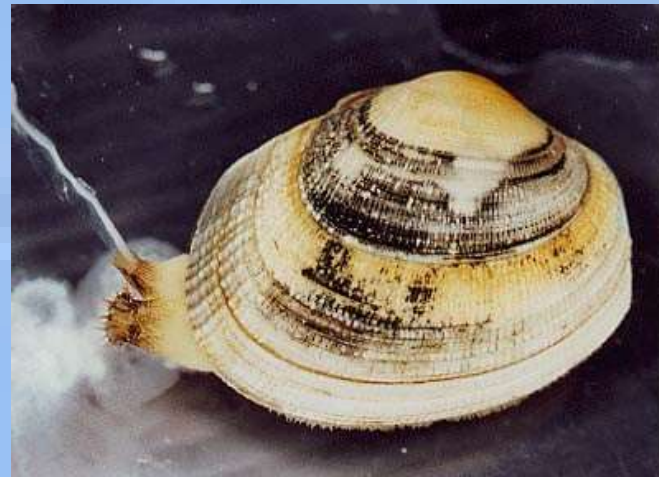
Tepes japonic



Patenpecten



Aego pecten



Tapes philippinarum

Organismi ospiti (vettori)



Cozze



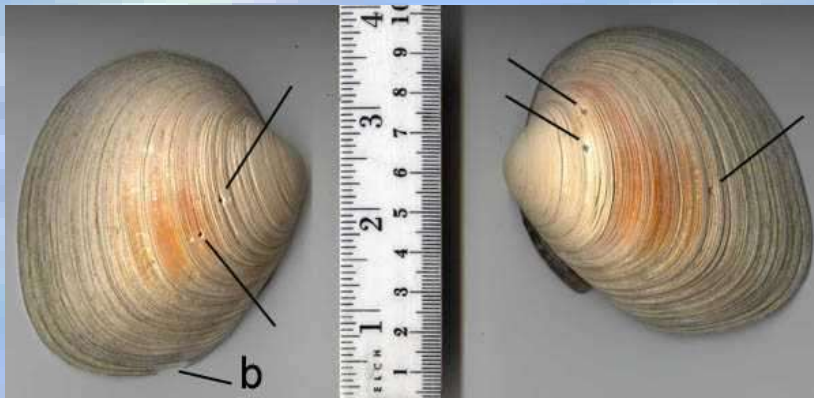
Mitilus edulis,



Ostriche



Vongole



Saxidomus giganteus



Aragosta

Organismi ospiti (vettori)



Acciughe



Barracuda



Pesce chirurgo



Eccezione:
Pesce palla

Ittiotossine

Classificazione in funzione della localizzazione della tossina:

- Ittiotossine: gonadi
- Ittiosarcotossine: muscolo, intestino
- Ittioemotossine: sangue

Ittiosarcotossine:

- Tossine endogene: tetrodotossina
- Contaminante biologico: ciguatossina
- Prodotti derivati dall'azione batterica: sgombrotossina

Sostanze assunte con l'alimentazione

Intossicazione paralitica o PSP (Paralytic Shellfish Poisoning)

Organismo produttori: dinoflagellati dei generi
Alexandrium, *Gymnodinium*,
Pyrodinium

Organismi vettori: mitili, ostriche e pettini, *Mytilus*
edulis, *Saxidomus giganteus*, aragoste

Intossicazione paralitica o PSP (Paralytic Shellfish Poisoning)

Habitat

Alexandrium (catenella, minutum, lusitanicum, tamarensis): acque temperate, Mediterraneo, coste Pacifico settentrionale, Atlantico settentrionale (Baia di Fundy), coste europee atlantiche Mare del Nord

Gymnodium breve: Florida

Gymnodium catenatum: costa pacifica dell' America, Giappone, Australia, Alaska

Pyrodinium bahamense: mari tropicali

Presente: tutto l'anno

Intossicazione paralitica o PSP (Paralytic Shellfish Poisoning)

Epidemiologia

Prevalenza episodi: coste orientali ed occidentali Nord America

1960 costa atlantica Portogallo, Spagna, Inghilterra

1976 Spagna, Francia, **Italia (38)**, Svizzera e Germania per mitili spagnoli

1987 Venezuela e Guatemala

1994 Marocco



Intossicazione paralitica o PSP (Paralytic Shellfish Poisoning)

Osservazioni in Italia

- Trieste (*Alexandrium catenella, lusitanicum*)
- Emilia-Romagna, Adriatico (*Alexandrium minutum, tamarense*)
- Tirreno settentrionale (*Alexandrium tamarense, Gymnodium*)
- Golfo di Napoli (*Alexandrium minutum, tamarense*)

Intossicazione paralitica o PSP (Paralytic Shellfish Poisoning)

Composti responsabili: saxitossina (STX) e
21 analoghi

Isolata nel 1957 dal mollusco *Saxidomus
giganteus* raccolto in Alaska

Caratteristiche chimico-fisiche: idrosolubili,
termostabili, stabili in ambiente acido

Intossicazione paralitica o PSP (Paralytic Shellfish Poisoning)

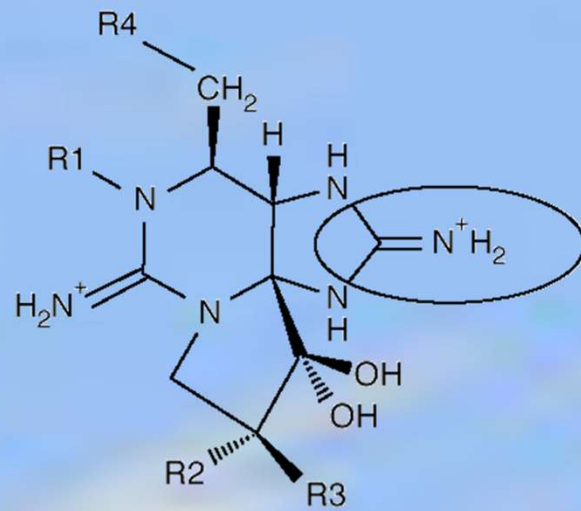
I° gruppo: tossine carbammate (tossicità alta)

II° gruppo: tossine decarbammate (tossicità
intermedia)

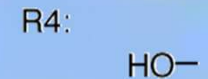
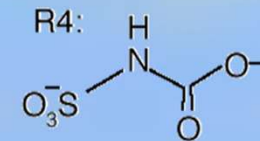
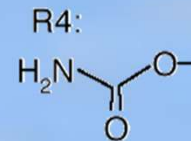
III° gruppo: N-solfocarbammati (tossicità bassa)

Tossine decarbammate per metabolismo delle altre
due da parte dell'organismo

Struttura chimica: tetraidropurina con due gruppi guanidinici



<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>	<u>Carbamate Toxins</u>	<u>Sulfamate Toxins</u>	<u>Decarbamoyl Toxins</u>
H	H	H	STX	B1	dc - STX
OH	H	H	NEO	B2	dc - NEO
OH	H	OSO ₃ ⁻	GTX I	C3	dc - GTX I
H	H	OSO ₃ ⁻	GTX II	C1	dc - GTX II
H	OSO ₃ ⁻	H	GTX III	C2	dc - GTX III
OH	OSO ₃ ⁻	H	GTX IV	C4	dc - GTX IV



Struttura chimica delle saxitossine.

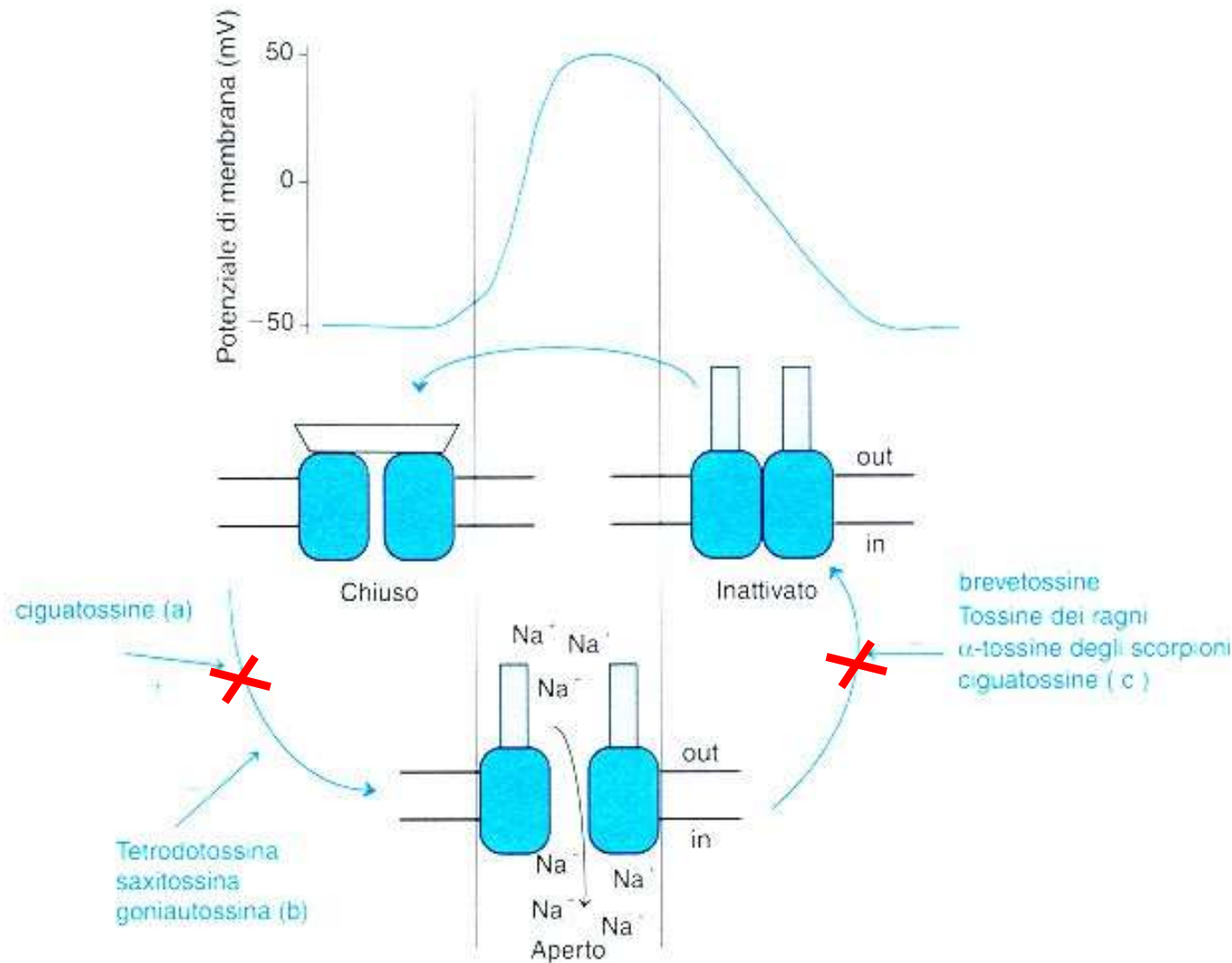
Intossicazione paralitica o PSP (Paralytic Shellfish Poisoning)

Meccanismo d'azione

Blocco canali del sodio voltaggio-dipendente
selettivamente e con alta affinità

Blocco trasmissione impulsi nervosi nei nervi
periferici e nei muscoli scheletrici

Paralisi respiratoria e morte



Meccanismi coinvolti nella modulazione dei canali del sodio
 voltaggio dipendenti per azione di tossine animali e marine
 a-b = blocco di potenziale d'azione
 c = prolungamento di potenziale d'azione

Intossicazione paralitica o PSP (Paralytic Shellfish Poisoning)

Sintomatologia

Formicolio labbra, lingua ed estremità delle dita



Intorpidimento dita, braccia, gambe e schiena



Astenia muscolare, incapacità a mantenere la
stazione eretta



Paralisi respiratoria

Morte 2-12h (8-10%)

Intossicazione paralitica o PSP (Paralytic Shellfish Poisoning)

- Dose letale: 1-2 mg
- Terapia: non esistono antidoti
lavaggio gastrico, somministrazione di
bicarbonato

Intossicazione paralitica o PSP (Paralytic Shellfish Poisoning)

Legislazione italiana

80 μ g/100g

Intossicazione diarroica DSP (Diarrhetic Shellfish Poisoning)

Organismo produttori: dinoflagellati

Prorocentrum reticulatum,
fortii, lima

Dinothysis

Organismi vettori: mitili

Intossicazione diarroica DSP (Diarrhetic Shellfish Poisoning)

Habitat

Dinophysis, Prorocentrum in Giappone

Prorocentrum, Dinophysis coste atlantiche
Europa (Olanda, Scandinavia, Mediterraneo,
Mari italiani)

Intossicazione diarroica DSP (Diarrhetic Shellfish Poisoning)

Epidemiologia

- 1976 Giappone
- 1981 Spagna
- 1983 Francia
- 1984 Scandinavia
- 1989 coste Adriatico (Emilia Romagna)

Intossicazione diarroica DSP (Diarrhetic Shellfish Poisoning)

Composti responsabili

Tossine acide: acido okadaico e derivati
(responsabili della DSP)

Tossine neutre: pectenotossine (PTXs) (un solo caso segnalato)

Yessotossina e suoi derivati (YTXs) (nessun caso segnalato)

Intossicazione diarroica DSP (Diarrhetic Shellfish Poisoning)

- Struttura chimica: polieterei ciclici
- Caratteristiche fisiche: liposolubili

Intossicazione diarroica DSP (Diarrhetic Shellfish Poisoning)

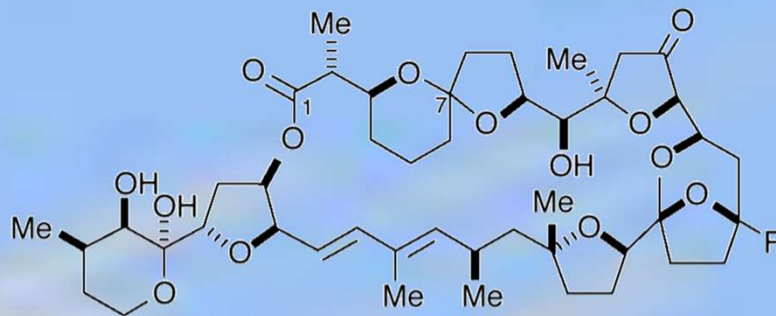
Tossine acide (Acido okadaico e derivati)



	R1	R2	R3
AO	H	H	CH ₃
DTX1	H	CH ₃	CH ₃
DTX2	H	H	CH ₃
DTX3	acyl	CH ₃	CH ₃
7-O-acylOA	acyl	CH ₃	H
7-O-acylDTX2	acyl	H	CH ₃

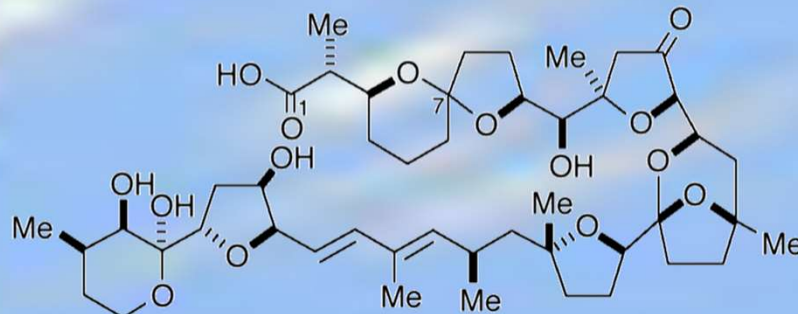
Intossicazione diarroica DSP (Diarrhetic Shellfish Poisoning)

Tossine neutre (Pectenotossine PTXs)



R	C-7
PTX1: CH ₂ OH	<i>R</i>
PTX2(1): CH ₃	<i>R</i>
PTX3: CHO	<i>R</i>
PTX4: CH ₂ OH	<i>S</i>
PTX6: COOH	<i>R</i>
PTX7: COOH	<i>S</i>

macrolide

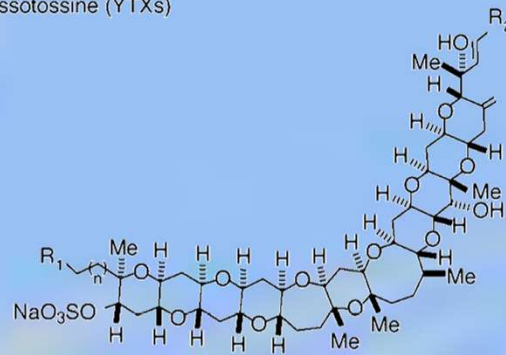


C-7
PTX2SA (2): <i>R</i>
7- <i>epi</i> -PTX2SA (3): <i>S</i>

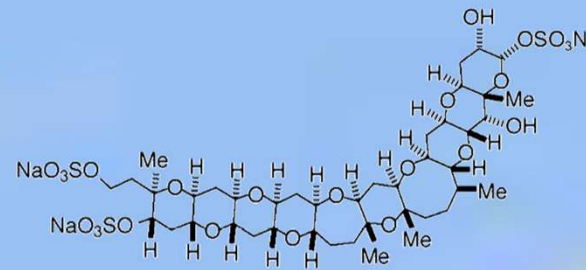
seco acid

Intossicazione diarroica DSP (Diarrhetic Shellfish Poisoning)

Yessotossine (YTXs)



Adriatoxin (ATX)



yessotoxin (YTX)

45-hydroxyessotoxin (hydroxyYTX)

45, 46, 47-trinoryessotoxin (norYTX)

2-homoyessotoxin (homoYTX)

2-homo-45-hydroxyessotoxin (hydroxy-homoYTX)

44-carboxyessotoxin (carboxyYTX)

R ₁	R ₂	n
OSO ₃ Na		1
OSO ₃ Na		1
OSO ₃ Na		1
OSO ₃ Na		2
OSO ₃ Na		2
OSO ₃ Na		1

Struttura chimica delle tossine DSP (diarrhetic shellfish poisoning).

Intossicazione diarroica DSP (Diarrhetic Shellfish Poisoning)

Meccanismo d'azione

Inibizione attività proteinfosfatasi (PP2A)

Promozione fosforilazione proteine controllanti
secrezione sodio

Aumento fosforilazione elementi che regolano
permeabilità ai soluti

Accumulo fluidi nel lume intestinale

Stimolazione diretta muscolatura liscia (intestinale)³⁷

Intossicazione diarroica DSP (Diarrhetic Shellfish Poisoning)

Sintomatologia (0,5-12h)

Diarrea profusa, nausea, vomito, dolori
addominali (30')

Risoluzione in 3gg

Intossicazione diarroica DSP (Diarrhetic Shellfish Poisoning)

Limiti di tolleranza

CE 15.3.2002

160 μg eq. di acido okadaico/kg parte
edibile;

per acido okadaico, DTX e pectenotossine

Intossicazione diarroica da azaspiracido

Organismi produttori: dinoflagellati

Organismi vettori: mitili

Intossicazione diarroica da azaspiracido

Habitat

Baia Killary (Irlanda), Giappone

Intossicazione diarroica da azaspiracido

Epidemiologia

1995 Paesi bassi

Giappone

Europa compresa Italia (Irlanda)

Intossicazione diarroica da azaspiracido

Composto responsabile: azaspiracido
(AZA) e analoghi (AZA2-AZA5)

Isolato nel 1999 in Giappone

Intossicazione diarroica da azaspiracido

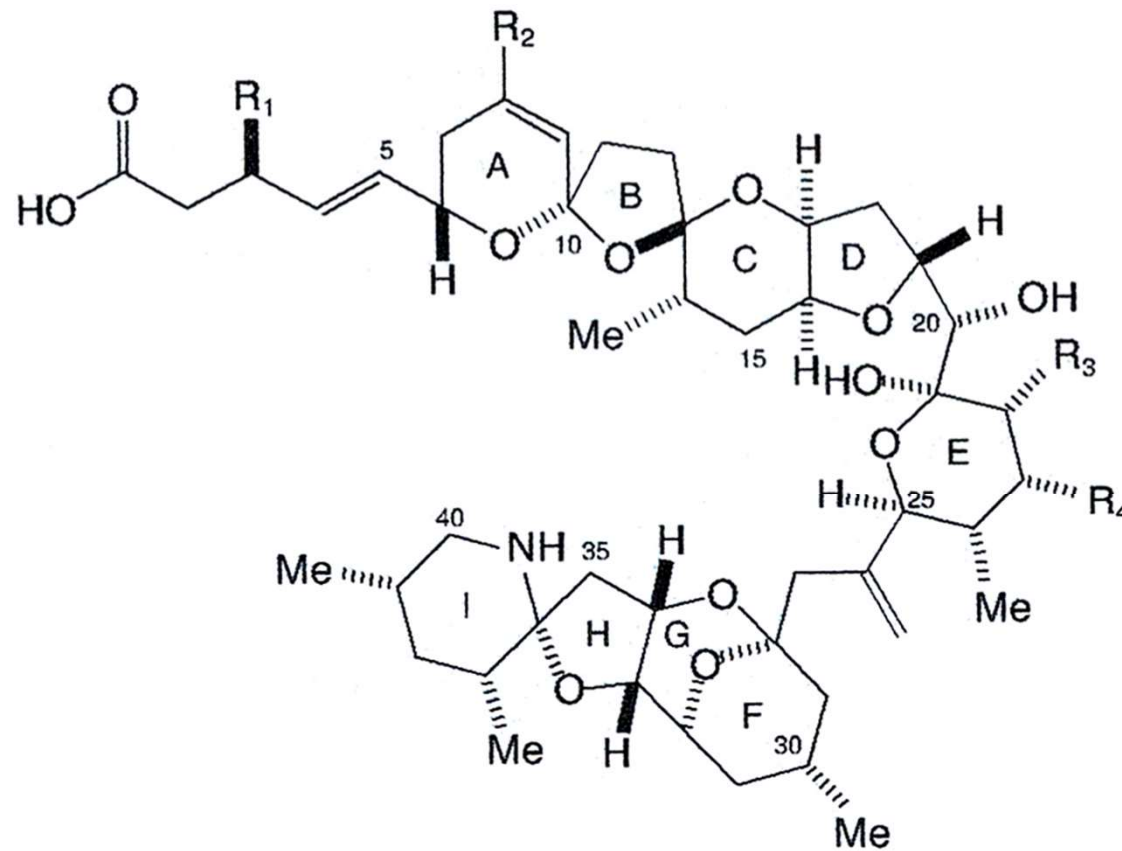


Fig. 3. - Struttura chimica degli azaspiracidi (AZAs).

Intossicazione diarroica da azaspiracido

Sintomatologia

Forti disturbi gastrointestinali

Intossicazione diarroica da azaspiracido

Limiti di tolleranza

CE 15.3.2002

160 μg eq./kg parte edibile

Intossicazione neurotossica NSP (Neurotoxic Shellfish Poisoning)

Organismi produttori: *Gymnodinium breve*

Organismi vettori: molluschi bivalvi (vongole)

Intossicazione neurotossica NSP (Neurotoxic Shellfish Poisoning)

Habitat

Gymnodinium breve

America settentrionale, Nuova Zelanda,
golfo del Messico (caratteristiche
"maree rosse")

Osservazioni: Giappone, Mediterraneo,
Adriatico settentrionale, golfo di Olbia

Intossicazione neurotossica NSP (Neurotoxic Shellfish Poisoning)

Epidemiologia

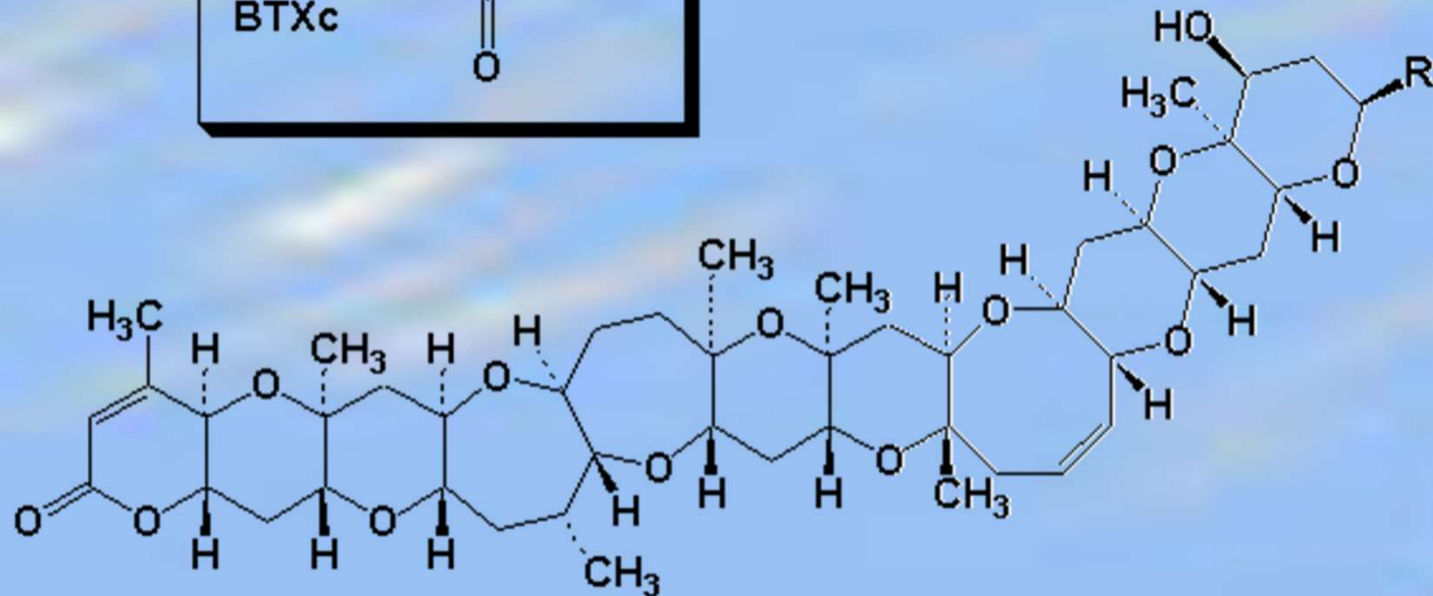
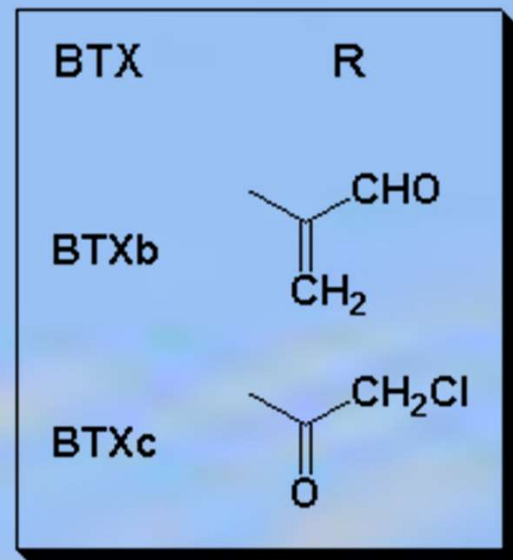
1880 alcuni casi Golfo del Messico

Intossicazione neurotossica NSP (Neurotoxic Shellfish Poisoning)

Composto responsabile: brevetossine (BTx-B)
e analoghi

Struttura chimica: 11 anelli eterociclici
contenenti ossigeno, terminante con un
lattone insaturo e una aldeide insatura

Intossicazione neurotossica NSP (Neurotoxic Shellfish Poisoning)



Intossicazione neurotossica NSP (Neurotoxic Shellfish Poisoning)

Meccanismo d'azione

Azione depolarizzante



Apertura canali di membrana permeabili al Na^+



Aumento flusso Na^+ verso l'interno

Intossicazione neurotossica NSP (Neurotoxic Shellfish Poisoning)

Meccanismo

Apertura canali di membrana permeabili a Na^+

↓
Rilascio acetilcolina

↓
Contrazione muscolatura liscia tracheale

Intossicazione neurotossica NSP (Neurotoxic Shellfish Poisoning)

Sintomatologia

Intossicazione neurotossica non paralitica

Forti irritazioni congiuntiva e mucose, in particolare nasali, tosse secca, rinorrea

Midriasi, lieve diarrea, alterata percezione caldo e freddo

Remissione in 2-3 gg

Intossicazione neurotossica NSP (Neurotoxic Shellfish Poisoning)

Variante respiratoria

Inalazione di aerosol contenente cellule o
frammenti o brevetossine disciolte

Intossicazione neurotossica NSP (Neurotoxic Shellfish Poisoning)

Epidemiologia

Florida

Golfo del Messico

Carolina del Nord

Spagna settentrionale

Giappone

Adriatico

Intossicazione con amnesia ASP (Amnesic Shellfish Poisoning)

Organismi produttori: diatomee
(*Nitzschia pungens*, *Pseudonitzschia australis*)

Organismi vettori: molluschi, pesci
(acciughe)

Intossicazione con amnesia ASP (Amnesic Shellfish Poisoning)

Habitat

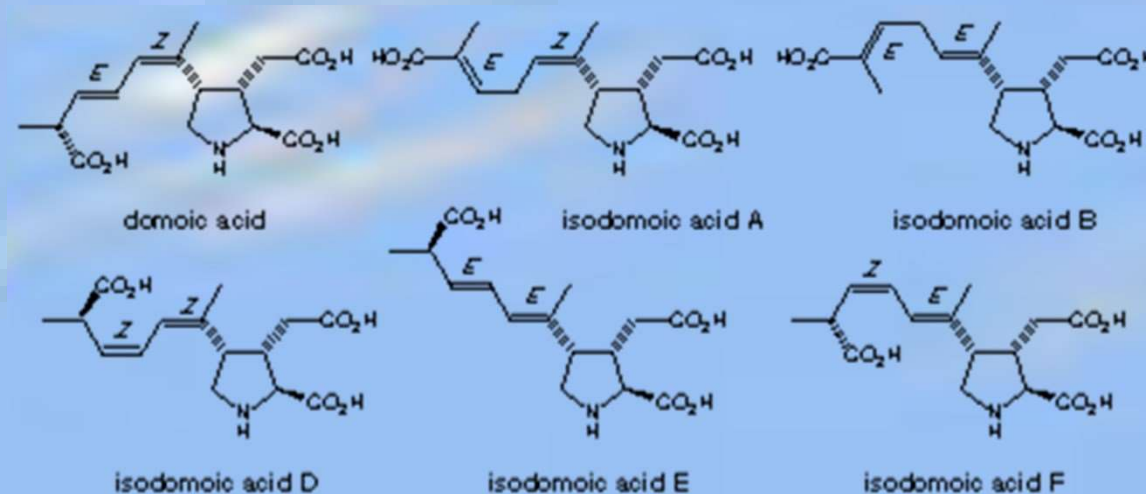
Nitzschia pungens: Baia di Cardigan
(Canada)

Pseudonitzschia australis: California,
Stato di Washington, Canada, Australia,
Nuova Zelanda

Intossicazione con amnesia ASP (Amnesic Shellfish Poisoning)

Composto responsabile: acido domoico e analoghi

Struttura chimica: amminoacido, analogo dell'acido glutammico e kainico



Intossicazione con amnesia ASP (Amnesic Shellfish Poisoning)

Meccanismo d'azione: azione sui
recettori dell'acido glutammico
(neurotrasmettitore del sistema
nervoso centrale)

Intossicazione con amnesia ASP (Amnesic Shellfish Poisoning)

Sintomatologia:

disturbi gastroenterici (nausea,
vomito, diarrea)

disturbi neurologici (confusione
e perdita di memoria)

Intossicazione rara

Decessi in Canada

Intossicazione da venerupina VSP

Organismi produttori: *Prorocentrum*
minimum

Organismi vettori: ostriche (*Crassostrea*
gigas) e vongole (*Venerupis*
semidecussata)

Intossicazione da venerupina VSP

Habitat

Prorocentrum minimum: Giappone,
Mar Baltico, Portogallo, Norvegia,
Adriatico

Intossicazione da venerupina VSP

Epidemiologia

1968 Giappone

1979 Norvegia

Intossicazione da venerupina VSP

Sintomatologia

Nausea, vomito, diarrea, cefalea,
agitazione



Epatopatia, coma epatico



Morte (33%)

Intossicazione ciguaterica CFP (Ciguatera Fish Poisoning)

Definizione

1800

Antille spagnole responsabile "cigua"
mollusco genere *Cittarium*

Intossicazione ciguaterica CFP (Ciguatera Fish Poisoning)

Organismi produttori:
Gambierdiscus

Organismi vettori:
pesci (barracuda,
pesci chirurgo)



Intossicazione ciguaterica CFP (Ciguatera Fish Poisoning)

Habitat

Costiere tropicali e
subtropicali (Caraibi
ed isole del Pacifico)



Intossicazione ciguaterica CFP (Ciguatera Fish Poisoning)

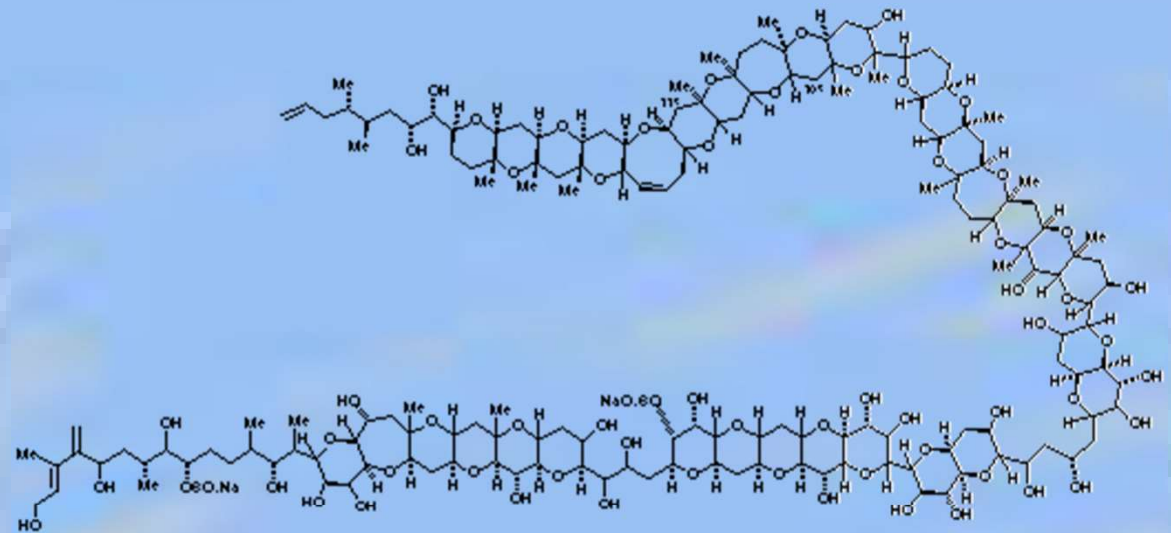
Composti responsabili:

ciguatossina

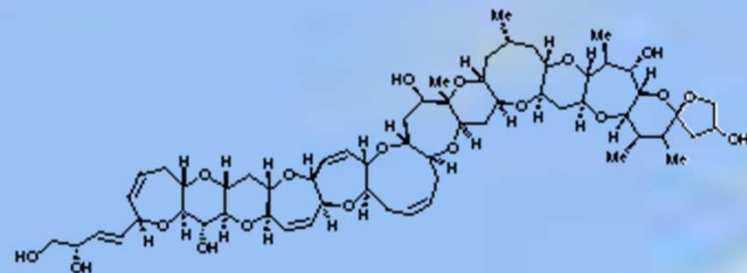
(composto ammonico
quaternario),

maitotossina

(idrosolubile) ed
analoghi



マイトキシンの構造



シガトキシンの構造

Intossicazione ciguaterica CFP (Ciguatera Fish Poisoning)

Meccanismo d'azione

- Depolarizzazione per aumento della permeabilità al sodio delle membrane eccitabili
- Blocco della colinesterasi

Intossicazione ciguaterica CFP (Ciguatera Fish Poisoning)

Sintomatologia

Vomito, diarrea, dolori addominali,
disturbi neurologici

Remissione in 24/48h

Intossicazione da pesce palla

Takifugu rubripes

Habitat

Giappone, Centro America

Pesce comunemente
consumato in Giappone



Intossicazione da pesce palla

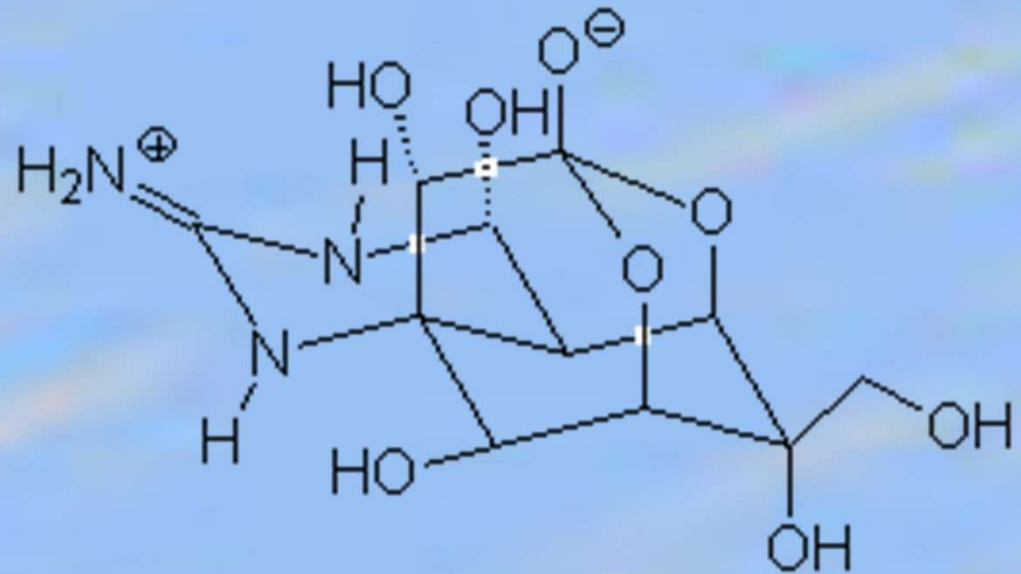
Epidemiologia

Giappone: annuale (intossicate in media 150 persone con circa 50% di decessi)

Intossicazione da pesce palla

Sostanza responsabile: **tetrodotossina**

termostabile



Intossicazione da pesce palla

Meccanismo d'azione: blocco
trasmissione nervosa nei muscoli
scheletrici

Intossicazione da pesce palla

Sintomatologia

Inizio 10'-45'

Parestesie lingua e mucosa orale,
vomito, vertigini, debolezza



Paralisi



Arresto cardiocircolatorio (6-21 h)

Ittiotossine

Condizioni di sviluppo

- Salinità inferiore 24‰
- elevata concentrazione nutrienti
- mare calmo
- azione delle maree
- venti blandi

Ittiotossine

Allarme mondiale

- Aumento numero specie riconosciute dannose
- Aumento fenomeni fioritura algale

Cause

- Eutrofizzazione artificiale (immissione effluenti urbani, industriali, zootecnici, e agricoli)
- Migrazione specie algali marine (particolarmente nelle acque di zavorra di nave da carico = 300 milioni di cisti di dinoflagellati in una sola nave)

