



Botulinum neurotoxin (BoNT)



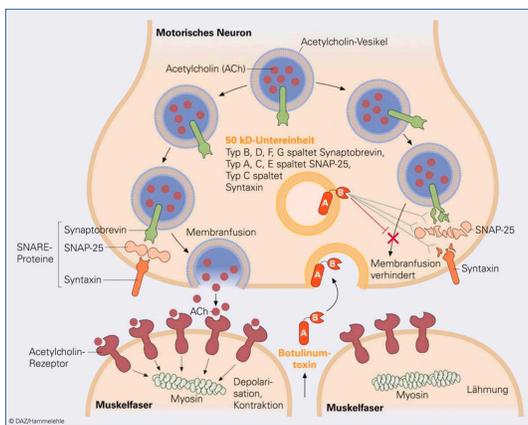
Allgemeines

Das Botulinum Neurotoxin ist ein Toxin, welches vorwiegend vom anaeroben, sporenbildenden Bakterium *Clostridium botulinum* produziert wird. Das Bakterium ist ubiquitär als Spore in der Erde und in marinen Sedimenten zu finden. Der Name wird vom lateinischen Wort *botulus* «Wurst» abgeleitet. Diese Herleitung stammt aus früheren Zeiten, als Vergiftungen häufig mit Wurst oder Wurstkonserven in Verbindung gebracht werden konnten.

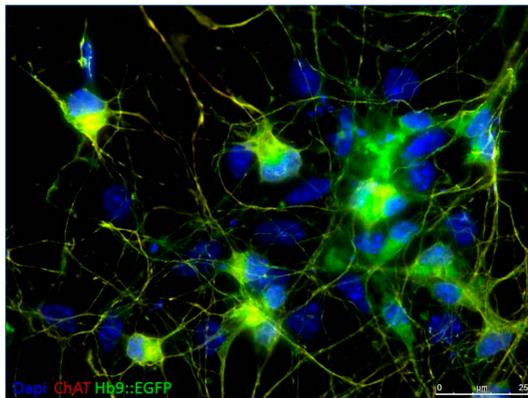
1980 wurde in Studien das Toxin erstmals zur Behandlung von Strabismus (Schielen) bei Patienten eingesetzt und 1989 wurde das erste Präparat (Botox®) von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) für die Behandlung am Menschen zugelassen.

Chemische Struktur und Eigenschaften

Es sind sieben unterschiedliche Toxin-Serotypen (BoNT/A – G) bekannt von denen BoNT/A, B, E und F humanpathogen sind. Das Toxin besteht aus einer schweren sowie einer leichten Kette, wobei Erstere für die Bindung an die motorischen Neuronen und die Einschleusung der leichten Kette in die Zelle verantwortlich ist. Die leichte Kette «schneidet» daraufhin gewisse Zielproteine und es kommt zur Hemmung der Acetylcholin-Ausschüttung. Dies wiederum führt zu einer Lähmung des betroffenen Muskels.



Kristallstruktur von BoNT/B: Die schwere Kette (HC) ist mittels einer Disulfidbrücke mit der leichten Kette (LC) verbunden.



Wirkungsmechanismus des Botulinum Neurotoxins: Die schwere Kette (A) bindet an das motorische Neuron und schleust die leichte Kette (B) ins Innere der Zelle.

Toxizität

Das Botulinum Neurotoxin ist die giftigste bekannte Einzelsubstanz für den Menschen und es wird geschätzt, dass bereits 70µg (0.00007g) oral eingenommenes Toxin tödlich sind. Intravenös appliziert reichen bereits 80ng um einen 80kg schweren Menschen zu töten (0.00000008g). Deswegen besitzt BoNT ebenfalls eine Bedeutung als biologische Waffe.

Analytik

Es existieren unterschiedliche Nachweismethoden. Dazu zählen immunologische Methoden (ELISA) oder mittels Massenspektroskopie (MALDI-TOF). Diese besitzen jedoch einige Nachteile, deshalb bleibt die Standardmethode immer noch der Mouse LD50-Test mit einer Sensitivität von $\approx 5\text{pg}$. Zellbasierte Methoden bergen ein grosses Potential und könnten als zukünftige Alternative dienen.

Das Labor Spiez setzt viel auf die Erforschung alternativer Nachweismethoden.