

Toxicidad de las Microcistinas

- Efectos en la salud humana y animal
- Mecanismos de acción
- Definición de valores guía en agua
- Destino ambiental

Las microcistinas son las cianotoxinas más comúnmente encontradas en floraciones de aguas dulces.



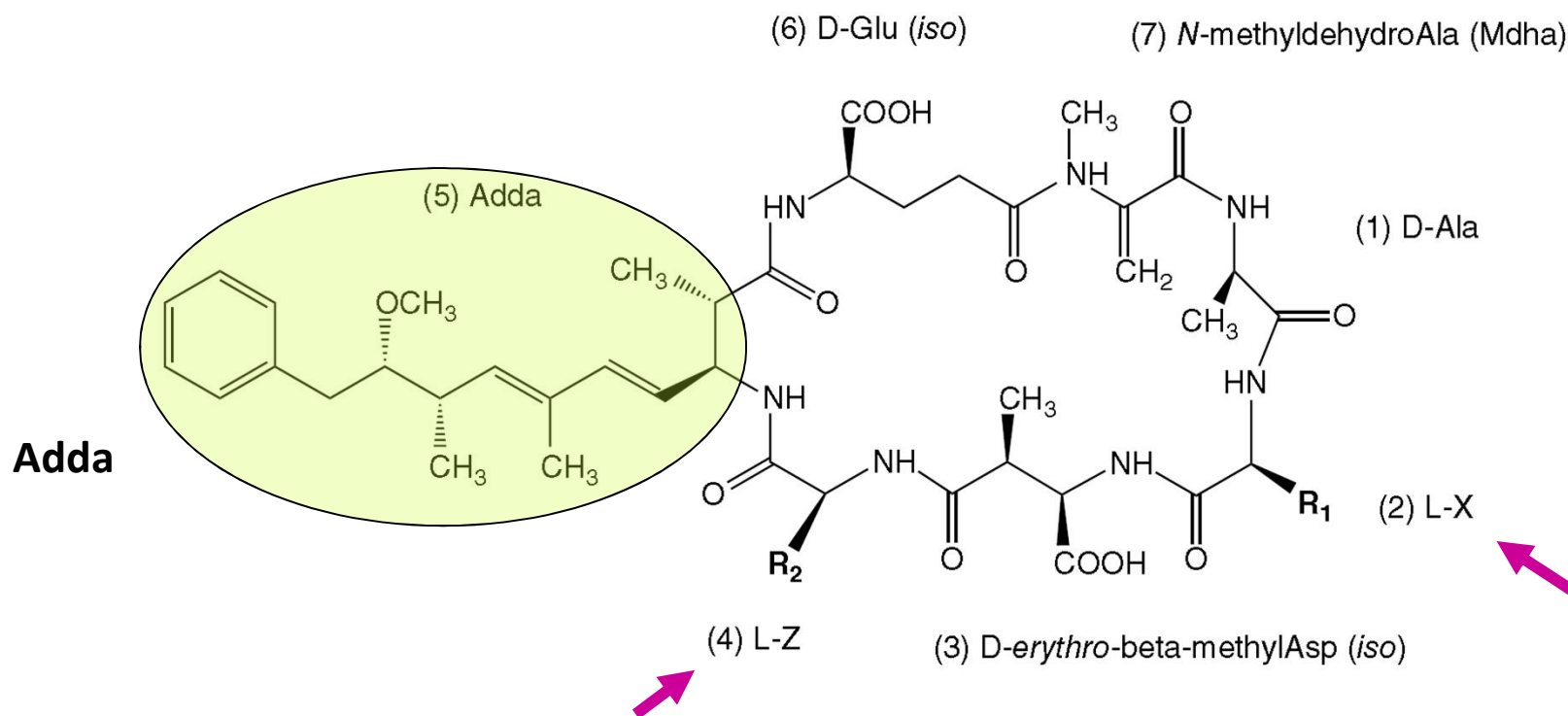
Figure 11.2 Countries where at least one ISI publication documented the occurrence of microcystin-producing cyanobacteria

- 23 géneros de cianobacterias y 47 especies producen MCs

Handbook of cyanobacterial monitoring and cyanotoxin analysis / editors, Jussi Meriluoto, Lisa Spoof and Geoffrey A. Codd. Wiley. 2017.

- **Se pueden encontrar en concentraciones elevadísimas en el agua**
- **Producen el tipo de intoxicación más frecuente**

Heptapéptidos cíclicos: microcistinas (MCs)



Ciclo(-D-Ala¹-L-X²-D-MeAsp³-L-Z⁴-Adda⁵-D-Glu⁶-Mdha⁷)

246 variantes (2017)

Mayor frecuencia y toxicidad: MC-LR: X = Leu, Z = Arg

Numerosas especies producen 4 variantes, algunas cepas mas de 40!

Algunos reportes de intoxicaciones de ganado



- Blue-green algae (*Microcystis aeruginosa*) hepatotoxicosis in dairy cows Galey FD, et al. Am J Vet Res. 1987.

20 / 60 vacas de un tambo : anorexia, trastornos mentales, deshidratación.

Agua del abrevadero: floración *Microcystis aeruginosa*.

9/ 20 vacas murieron

Administración intra-ruminal de floración húmeda a novilla

Angus sana (125 kg): necrosis hepática y muerte,

DL50 ip (floración seca) ratones: 10 mg / kg peso.



- Blue-green algae toxicosis in cattle

Puschner B. et al, J Am Vet Med Assoc. 1998;213(11):1605-7, 1571.

24 /175 novillos murieron después de ingerir agua de charca con floración *Microcystis*, en Colorado.

Autopsia: **degeneración y necrosis del hepatocito.**

Agua del abrevadero: ***Microcistina-LR (HPLC)*.**

Hígado grande, friable y azulado, con disociación, degeneración y necrosis del hepatocito.

Toxicidad Microcistinas en perros



- **Clinical and pathologic findings of blue-green algae (*M. aeruginosa*) intoxication in a dog.** DeVries SE *et al*, [J Vet Diagn. Invest.](#) 1993;5(3):403-8.

En **1 hora** un perro sano (35 kg) mostró letargo y vómitos después de ingerir agua de un charco de marea, insuficiencia hepática fulminante y fue sacrificado 52 horas después.

Necropsia: hígado grande, friable y de color rojo oscuro.

Histopatología: disociación, degeneración y necrosis de hepatocitos.

Agua: *Microcystis aeruginosa*,

Administración intraperitoneal-ratones (floración liofilizada): necrosis hepática.



- **Investigation of a *M. aeruginosa* cyanobacterial freshwater harmful algal bloom associated with acute microcystin toxicosis in a dog.** van der Merwe, et al, *J. of Vet Diagn Invest.* 2012. 24(4) 679 –687.

Diagnóstico: envenenamiento agudo por microcistinas, floración de *M. aeruginosa*, Milford Lake Kansas, verano de 2011.

Agua: Concentraciones de MCs (ELISA) **máx. 126,000 ng /mL.**

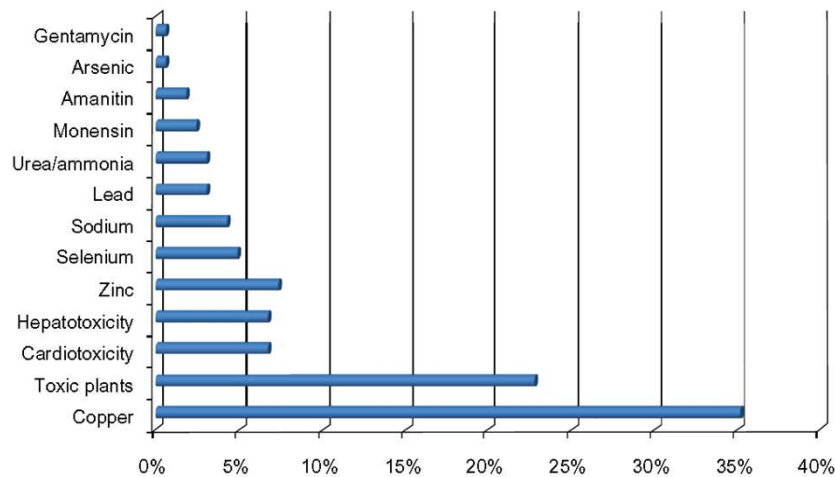
Se **determinó MC en vómito e hígado por ELISA y se confirmó por LC/MS.**

Necropsia e histopatología: necrosis hepática aguda masiva, difusa y hemorragia, así como necrosis aguda del epitelio tubular renal.

El avance de las metodologías analíticas facilita la confirmación de los casos de intoxicaciones.

Sólo en el 13,5% de las intoxicaciones de ganado en California se pudo establecer diagnóstico.

Retrospective study of cattle poisonings in California: recognition, diagnosis, and treatment. Varga, A., Puschner, B.,
Veterinary Medicine: Research and Reports
2012:3 111–127.



Sobreexposición a minerales, metales y plantas venenosas fueron las intoxicaciones diagnosticadas más frecuentemente en California (1199 casos estudiados, 2000-2011)



Las MCs producen diarrea, debilidad, palidez de membranas mucosas, shock (30 minutos- horas) y muerte en horas o días.

Los sobrevivientes pueden desarrollar fotosensibilización hepatogénica.

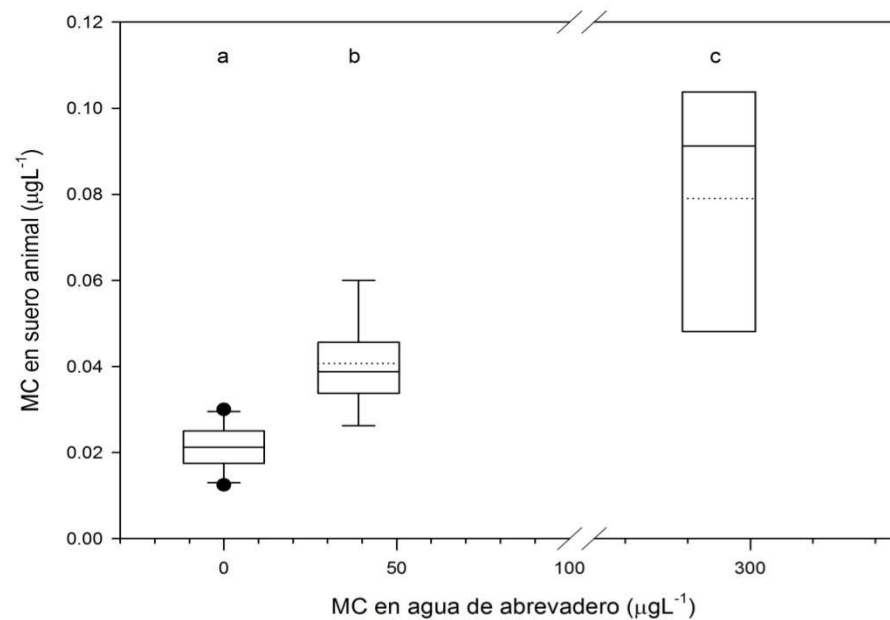
Qué nos dicen las intoxicaciones de animales?

- Se han reportado numerosos **envenenamientos animales**, algunos estudiados detalladamente, otros son anecdóticos.
 - Necropsia
 - Histopatología
 - Identificación de cianobacterias y análisis en toxinas en agua y alimentos
 - Administración del bloom a animales sanos y a ratones
 - Pruebas clínicas enzimas hepáticas etc
 - Análisis de toxinas en fluidos corporales, heces
 - Análisis de toxinas en tejidos
- Demuestran efectos bajo condiciones ambientales naturales, asimilares en parte a los estudios epidemiológicos humanos.

Sin embargo, las conclusiones de estos casos o los estudios animales salvajes no se pueden extrapolar directamente a las poblaciones humanas.

En Uruguay

Cianotoxinas en abrevaderos: peligrosidad y efectos negativos para el ganado. Tesis de Maestría en Ciencias Ambientales Elizabeth Font Iribarne-2016



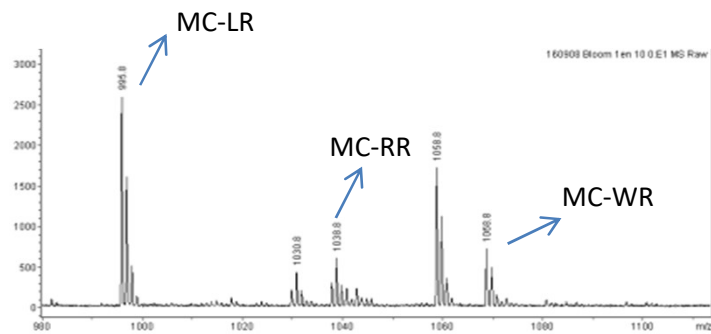
Box plot de MC en suero en relación a la MC en agua. Las cajas indican percentiles 5% y 95%, la línea horizontal continua negra la mediana y la línea horizontal punteada la media.

A valores mayores de MC en suero ($0,08 \mu\text{gL}^{-1}$) todas las medidas de GOT y GGT aparecen por encima del valor superior de referencia, indicando afectación hepática.

Bioensayos: *Cnesterodon decemmaculatus*-floración *Microcystis* sp.

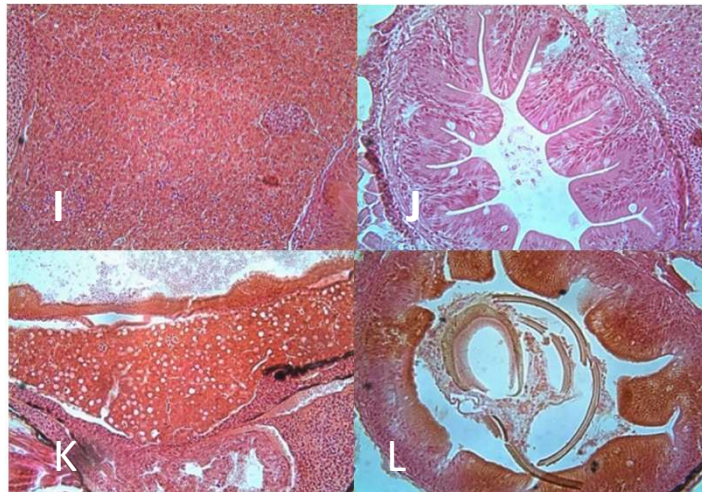
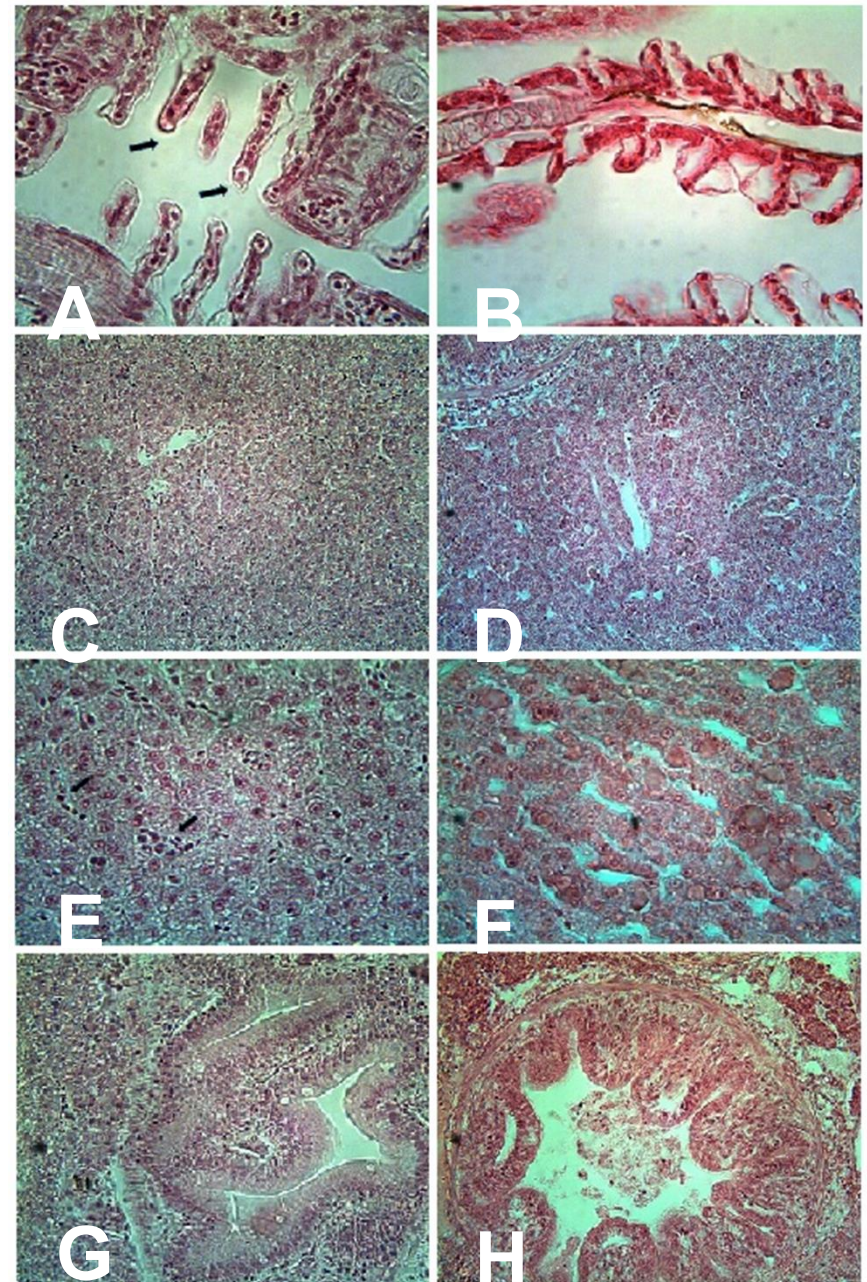


Madrecitas de agua



Espectro de MALDI-TOF de la floración

Dosis: T1 56; T2 600; T3 6000 ng/mL MCs



Histopatología (A-H) e Inmunohistoquímica con nanobody anti-MC, Grupo T2. Inmunohistoquímica Arriba (I-J) tejidos control. Abajo Expuestos (K-L) Hígado (izq) e intestino (der).

Fuentes de Exposición Humana

- Consumo de agua potable
- Uso recreacional de los lagos y de los ríos [oral, cutánea]
- Duchas [inhalación, cutánea]
- Agua de hemodiálisis (i/v)
- Alimentos o Tabletas algales [oral]



Posible exposición en sólo una pequeña población

Casos de Toxicología Humana

Agua recreacional---1959: Canadá: A pesar de muertes de ganado y de las advertencias contra uso recreacional, algunos se expusieron y nadaron en lago con floración de cianobacterias.

13 personas se enfermaron (dolores de cabeza, musculares, náusea, diarrea).

En las excretas de un paciente: numerosas células de *Microcystis* y algunos trichomes *Anabaena circinalis*.

Agua potable---1931: USA: Una floración intensa de *Microcystis* en los ríos Ohio y Potomac causó enfermedades a entre 5000 y 8000 personas cuya agua potable provenía de estos ríos. El tratamiento por precipitación y filtración y la desinfección con cloro no fue suficiente para eliminar las toxinas.

1993: China: La incidencia del cáncer de hígado fue atribuida a las fuentes de agua y era más alta en poblaciones que ingerían aguas superficiales infestadas de cianobacterias que en poblaciones que ingerían aguas subterráneas (Yu, 1995).

1988: Brazil: Después de la inundación de la presa de Itaparica en el estado de Bahía, aprox. 2000 casos de gastroenteritis en 42 días, 88 resultaron fatales: presencia de cianobacterias en el agua potable en las áreas afectadas

1996: Brasil; Aguas de hemodialisis/Caruaru- 126 pacientes muy afectados (casi 60 muertos)

En aguas recreativas en Argentina y Uruguay

An Acute Case of Intoxication with Cyanobacteria and Cyanotoxins in Recreational Water in Salto Grande Dam, Argentina

Leda Giannuzzi*, Daniela Sedan, Ricardo Echenique, Dario Andrinolo

Mar. Drugs **2011**, *9*, 2164-2175.

Recreational Exposure during Algal Bloom in Carrasco Beach, Uruguay. A Liver Failure Case Report

Flavia Vidal, Daniela Sedan, Daniel D'Agostino, María Lorena Cavalieri, Eduardo Mullen, María Macarena Parot Varela, Cintia Flores, Josep Caixach, Dario Andrinolo

Toxins (Basel) **2017**, *9*, 267.

La evidencia epidemiológica es fundamental

Para estudios de poblaciones humanas ha demostrado asociaciones entre los síntomas de envenenamiento o lesiones y la presencia de cianotoxinas en agua potable u otras fuentes de agua.

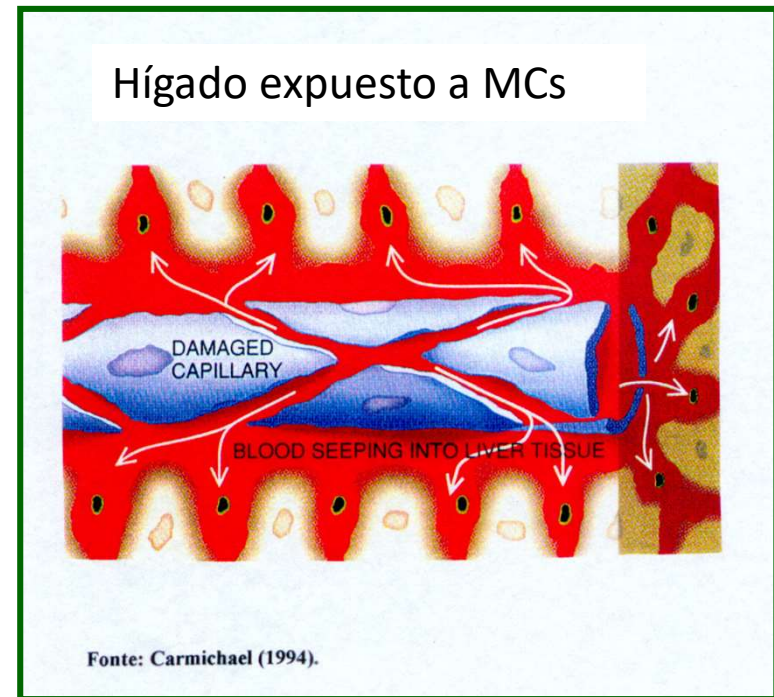
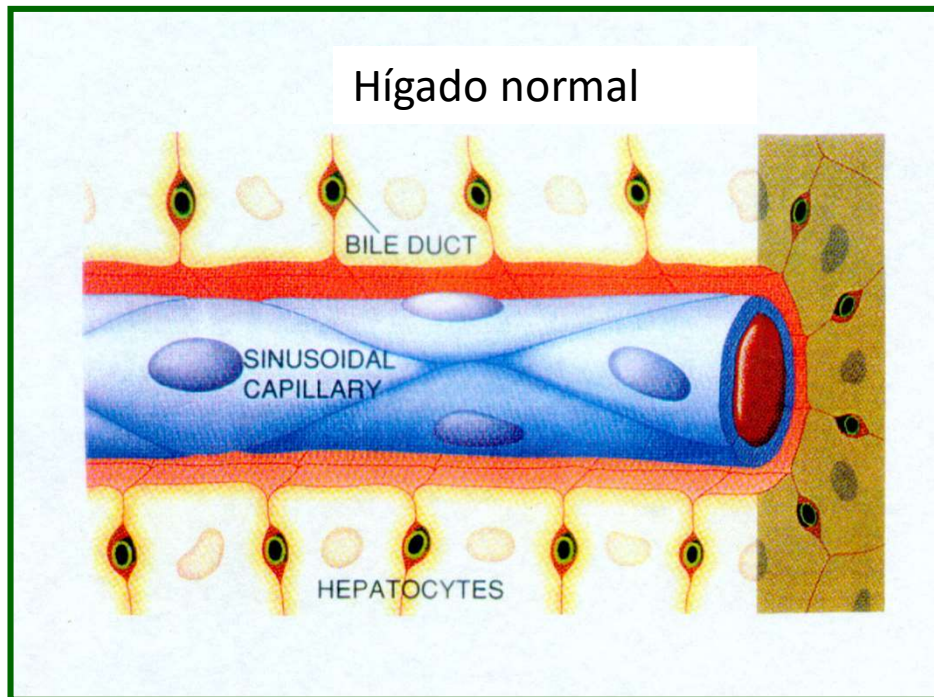
- Este tipo de evidencia depende de una buena definición del caso, buena caracterización de la exposición y de un sistema de información que permita que estos datos se comparen.
- La mayoría de los casos humanos atribuidos a las cianotoxinas se han estudiado retrospectivamente y los datos epidemiológicos son incompletos, especialmente con respecto a la exposición (recuento, tipo y concentración de cianotoxinas), casi nunca están disponibles.

¿Qué nos dicen las ratas y los ratones?

Las microcistinas causan muerte por hemorragia del hígado en el plazo de algunas horas luego de recibir dosis agudas por diversas vías.

- Aunque no se realicen en condiciones de la exposición natural los estudios de toxicidad en animales de laboratorio son importantes porque se conducen ***bajo condiciones controladas.***
- Aportan evidencia muy fuerte del papel de cianotoxinas en envenenamientos humanos y animales y proporcionan información comparativa de su toxicidad.

Microcistinas: Hemorragia intrahepática

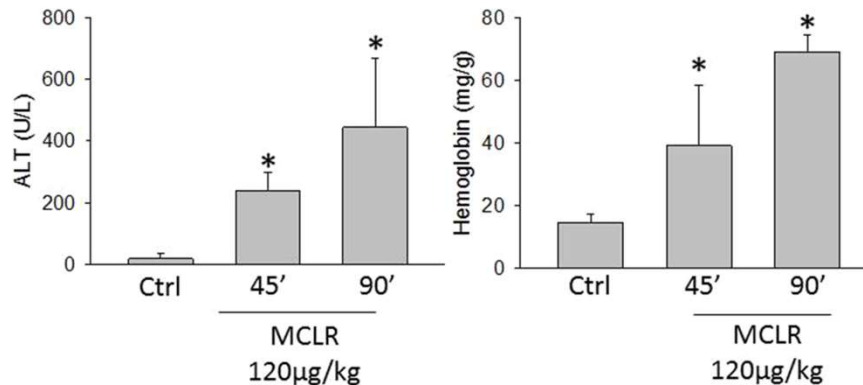
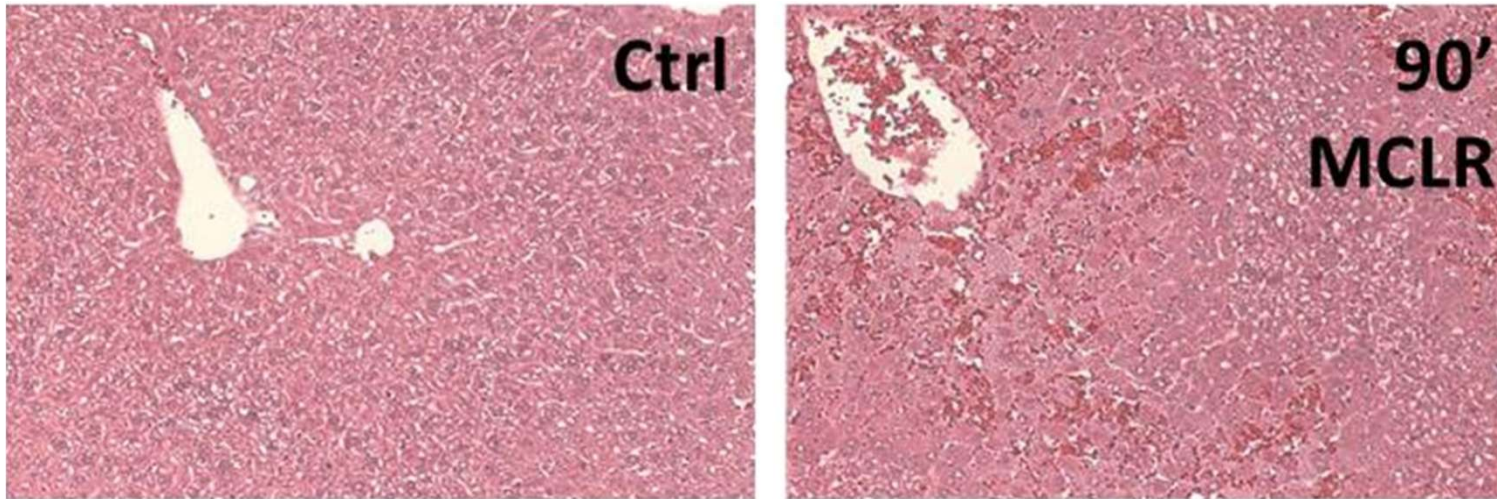


Las microcistinas y nodularinas pueden causar la muerte por hemorragia intrahepática en algunas horas por dosis agudas.

Carmichael, 1994

- Interrupción de la estructura del hepatocito (daños en el citoesqueleto)
- pérdida de la estructura sinusoidal
- aumento en el peso del hígado por hemorragia intrahepática
- paro cardíaco y muerte.
- Otros órganos afectados: riñones, pulmones, intestinos

MC-LR induce rápida destrucción del hígado



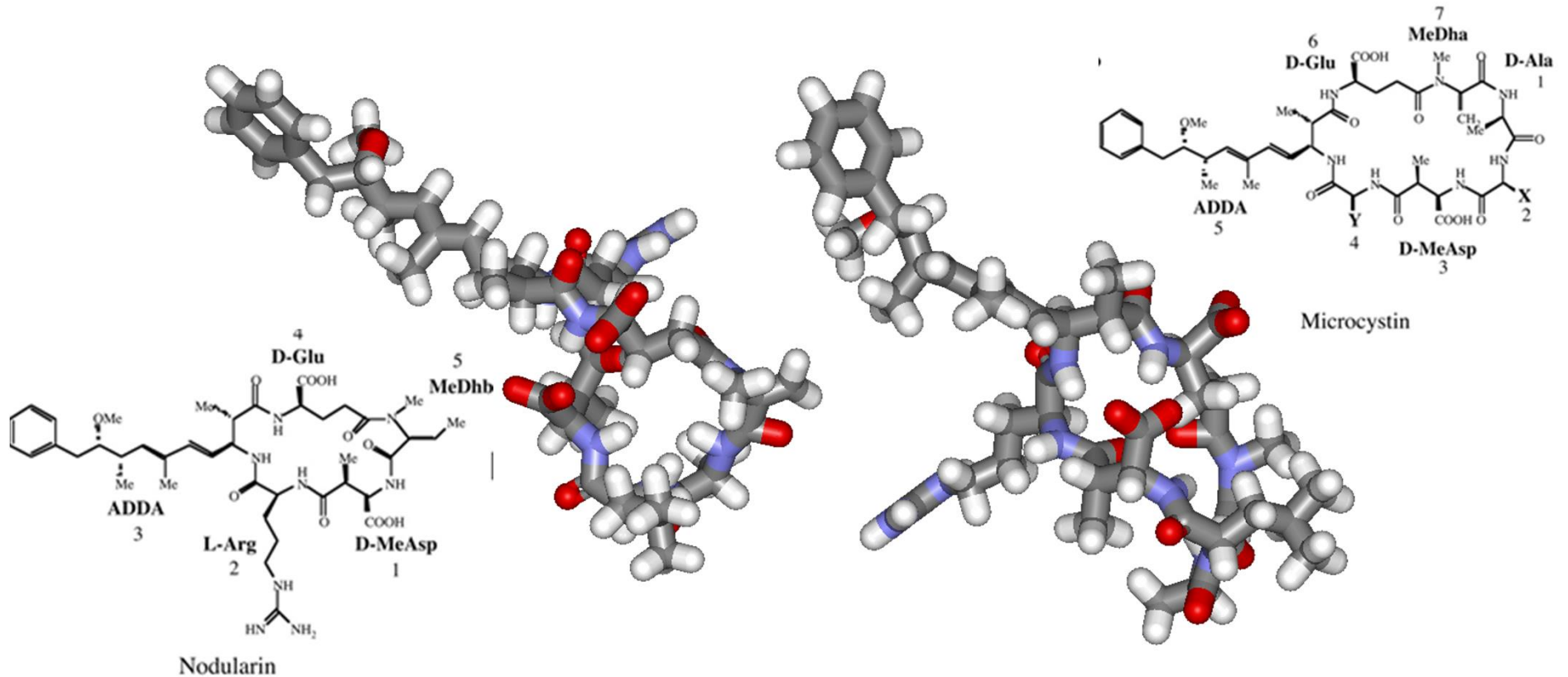
Microcystin-LR induced liver injury in mice and in primary human hepatocytes is caused by oncotic necrosis

B,L. Woolbright et al, 2017.
Toxicol 125 (2017) 99-109

Ratones C57BL / 6J . 120 µg / kg de MC-LR administrados por vía intraperitoneal, o PBS como control (Ctrl) , tinción hematoxilina y eosina. Se evaluó la ALT (Ala-transaminasa) para medir muerte celular y hemoglobina hepática para medir la hemorragia

La elevación de la ALT junto con un aumento de los niveles de hemoglobina en el hígado y las evaluaciones histológicas indican que el tratamiento con MC-LR produce una necrosis hemorrágica rápida y progresiva en el ratón.

Estructura y Toxicidad: Microcistinas y Nodularinas



Microcistinas y nodularinas adoptan una “estructura química” similar, ver especialmente el grupo Adda , que es crucial para la interacción con proteína-fosfatasa.

Las microcistinas forman un enlace covalente entre el residuo de Mdha y la proteína-fosfatasa (residuos de **cisteína**).

Estructura y Toxicidad

- Microcistinas y nodularinas son **altamente tóxicas**, en un rango comparativamente estrecho

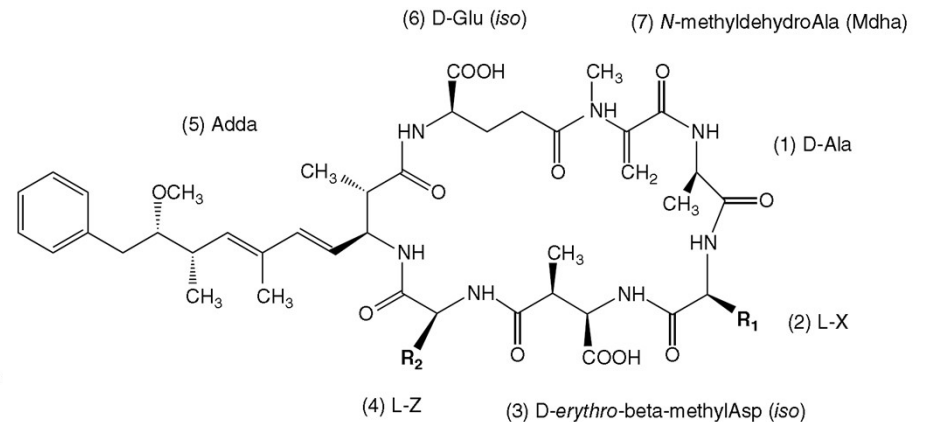
DL 50 ratón (ip): 50-300 $\mu\text{g kg}^{-1}$ peso.

DL 50 MC RR: 600 $\mu\text{g kg}^{-1}$ peso

(aprox.10 veces menos tóxica que MC LR).

DL 50 MCLR oral: 5000 $\mu\text{g kg}^{-1}$ peso

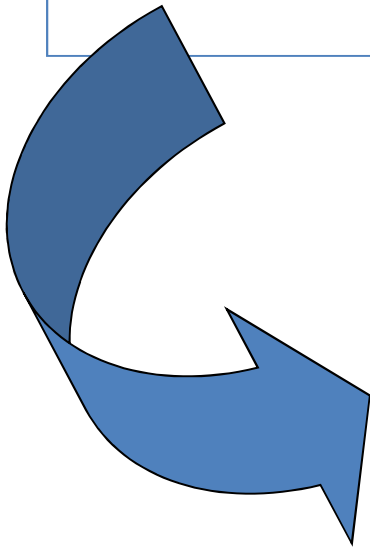
100 veces más elevada.



- **Solamente se han identificado algunas variantes no tóxicas.**
 - Modificaciones estructurales a la región del Adda-glutamato (e.g., isomerización del Addadieno, o acilación del glutamato, hace las microcistinas y las nodularinas no tóxicas).
 - Las MCs y nodularinas lineales presentan menos del 1% de la toxicidad de los compuestos cíclicos.

Captación de Microcistinas

Los microcistinas son péptidos solubles en agua y polares que no pueden penetrar directamente las membranas lípidicas de las células animales.



Para expresar sus efectos tóxicos, las células deben captar las toxinas a través de transportadores específicos de membranas:

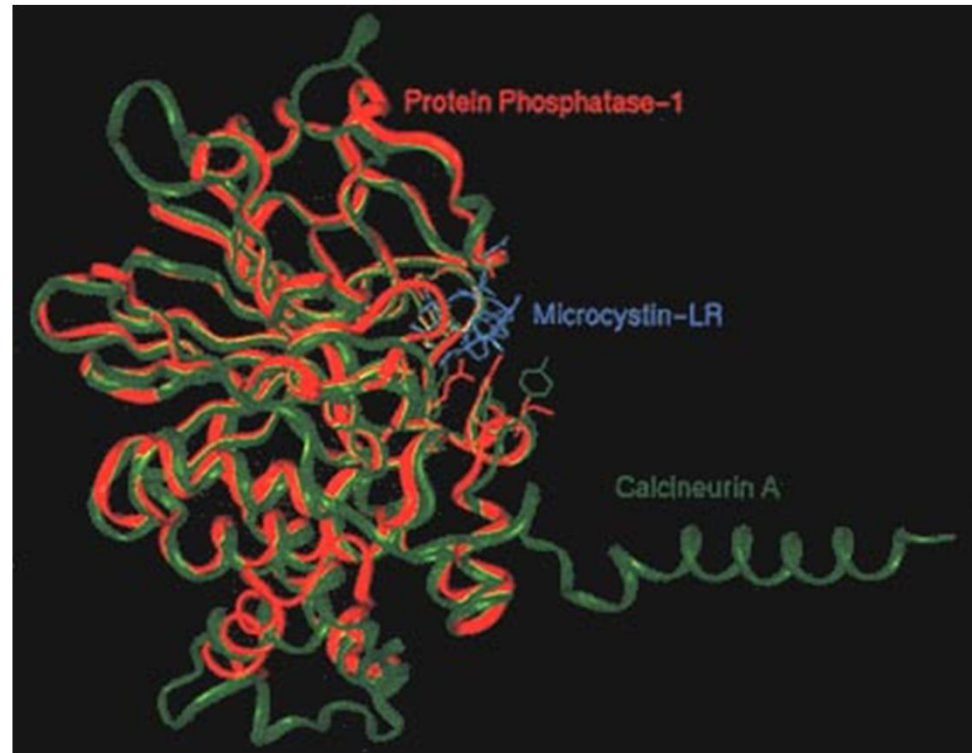
Transportadores OATP del hígado (Organic Anion Transporting Polypeptides) y

otros transportadores de ácidos biliares multiespecíficos (**hígado**, tracto g.i., riñón, testículos, **cerebro!**).

Los hepatocitos concentran la microcistinas en el hígado

- Después de la inyección (iv ó ip) a dosis subletales de MCs radiomarcadas en ratones y ratas, el **70% de la toxina** se localiza rápidamente en el hígado.
- La MC-LR se **une a Proteína fosfatasas 1 y 2A** en el **citósol** del hepatocito.

¿Por qué son tóxicas las Microcistinas?

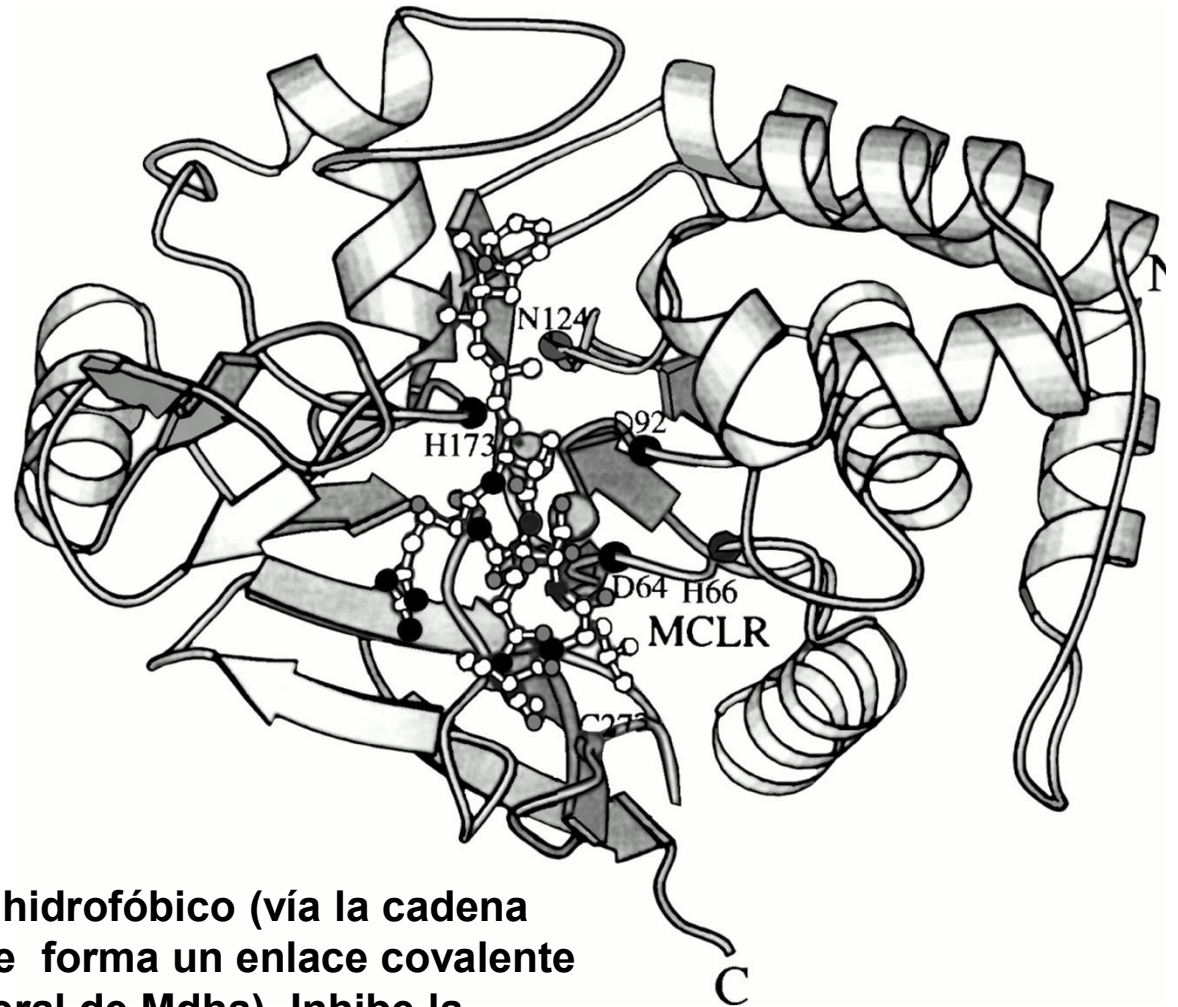
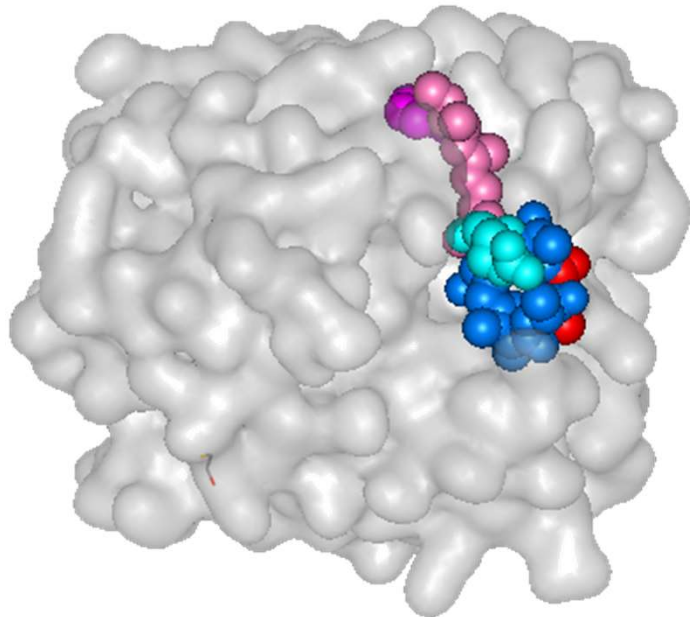


Proteína fosfatasas eucarióticas

Serina / Treonina fosfatasas 1 (PP1) y 2A (PP2A) son enzimas reguladoras clave, que controlan múltiples procesos celulares. Actúan en oposición a las quinasas, que agregan grupos fosfato a las proteínas.

Inhibición de protein fosfatasas

**Proteína fosfatasa 1 (PP1)
humana complejo con
Microcistina LR**



MCLR interacciona con el surco hidrofóbico (vía la cadena lateral de Adda) y posteriormente forma un enlace covalente con la Cys 273 (vía la cadena lateral de Mdha). Inhibe la actividad de PP1 directamente bloqueando la unión del sustrato al sitio catalítico..

Barford et al. (1998) Annu. Rev. Biomol. Struct. 27:133-64

Las microcistinas inhiben Proteína Fosfatasas

- En muy baja concentración (nM) la MC LR inhibe fuertemente proteína fosfatasas 1 y 2A de plantas y mamíferos, que actúan sobre un alto número de proteínas:



Producen hiper-fosforilación de proteínas y una interrupción masiva de mecanismos celulares importantes.

metabolismo,
transcripción y traducción de genes,
progresión del ciclo celular,
reordenamiento del citoesqueleto,, estabilidad de proteínas, movimiento celular y apoptosis.....

La unión de las MCs a proteína fosfatasas es covalente y altamente específica.

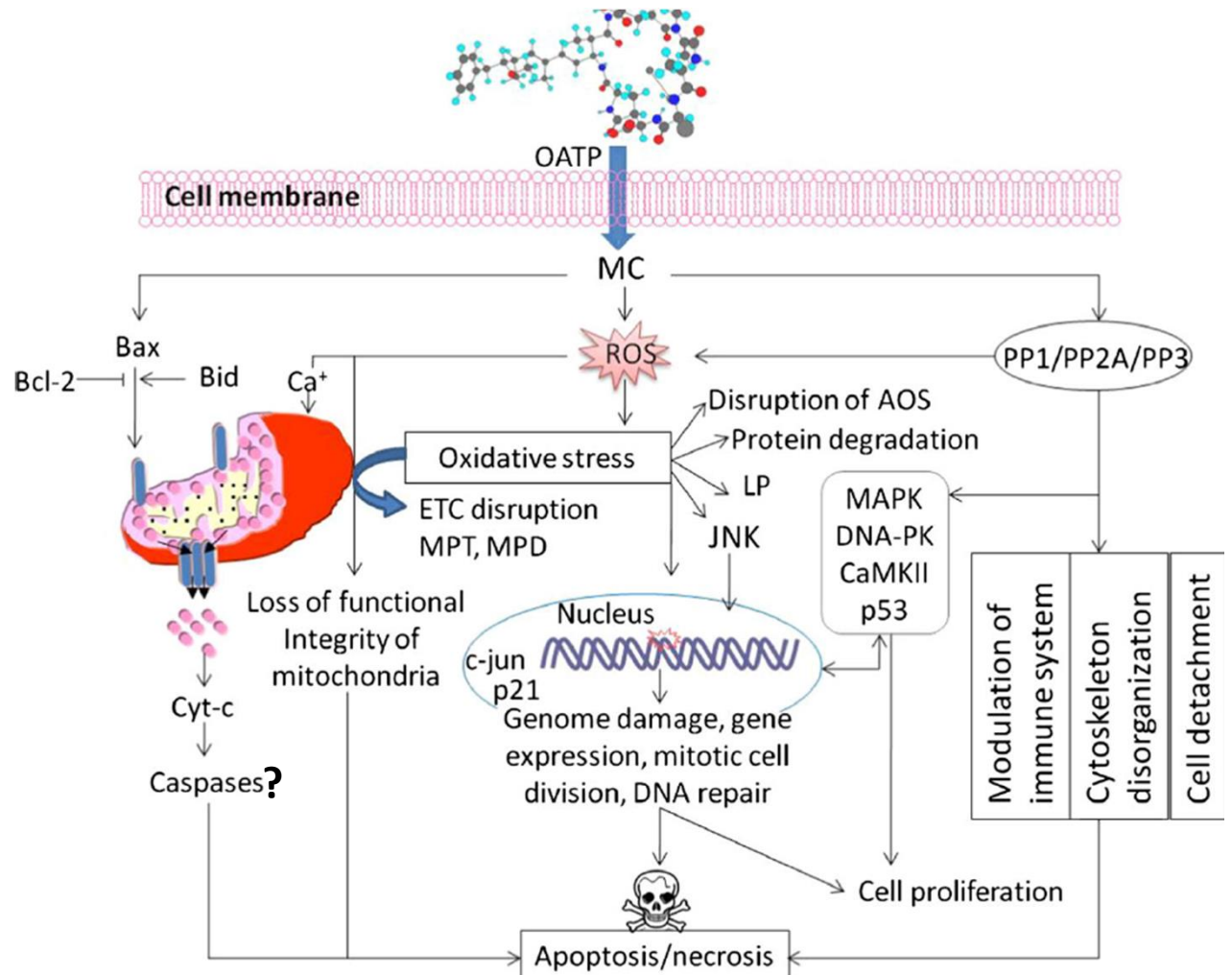
¿Por qué son tóxicas las Microcistinas?

- La Microcistina-LR es un inhibidor potente de proteína fosfatasa eucarióticas 1 y 2A de Serina o Treonina in vitro e in vivo.

- En células de hígado, los filamentos intermedios del citoesqueleto son hiperfosforilados, pierden su arquitectura normal y lleva a hemorragia hepática y muerte.

- La mayor fosforilación de proteínas blanco, puede dañar el genoma, modificar expresión génica, producir señalización excesiva y proliferación de la célula, su transformación y promoción de tumores.

- Producen estrés oxidativo y daños a las mitocondrias, posible activación de caspasas y apoptosis.



The cyanotoxin-microcystins: current overview

Rajesh P. Rastogi et al, Rev Environ Sci Biotechnol (2014) 13:215–249

Potencial Para la Exposición Crónica a Microcistinas

- Las floraciones y las espumas cianobacterianas son generalmente fuentes de exposición aguda a MCs, pero
- Puede haber muchas floraciones cada año, y
- Las MCs pueden persistir después de que la floración haya terminado, y las instalaciones de tratamiento convencionales del agua potable pueden no remover todas las toxinas antes de que se consuma el agua...
- Se puede ingerir MCs de otros alimentos (pescado, tabletas algales.....)

Efectos crónicos

- Las experiencias con animales demuestran lesiones de hígado por exposición oral continuada a las microcistinas en baja dosis.
- La posible carcinogénesis y la promoción del crecimiento del tumores necesitan evaluación cuidadosa; ambos efectos se han demostrado en experiencias con animales. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha clasificado a **Microcistina-LR como un posible carcinógeno humano (Grupo 2B)**.
- En humanos estudios en Serbia 2013 –cancer de hígado primario
 - correlación positiva estadísticamente significativa para comunidades que tomaban agua potable obtenida de reservorios que contenían blooms en Serbia entre 1999-2008 (10 años) con respecto a comunidades que usaban agua potable tratada con ozono.

Estándares de Exposición

- La OMS ha adoptado un valor provisional de 1.0 μg por litro para microcistina-LR en agua potable.
- Los datos son escasos para derivar un valor guía para otras cianotoxinas a excepción de MC-LR (incluyendo otras MCs, recordar que hay más de 240 variantes).

Cálculo de Estándares

Evaluación de riesgos de la exposición:

Los estudios de toxicidad de -Microcistina-LR en ratones se pueden utilizar para estimar el riesgo real de exposición a las floraciones cianobacterianas.

Evaluación de la respuesta en función de las dosis: estudios de toxicidad en ratones (u otros animales) con MC-LR.

Gestión de riesgos:

Se calcula un estándar que corresponde a la máxima concentración permitida (MAC) de MC-LR en agua potable.

Dos estudios para evaluación de riesgo de microcistinas en agua potable

1. Se administró **MCLR por la sonda** de alimentación a ratones en niveles de 0, 40, 200 y 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso/día por 13 semanas (15 hembras y 15 machos por dosis)

- 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$: no se observaron efectos;
- 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$: cambios leves del hígado en algunos animales;
- 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$: cambios del hígado en todos los animales

El nivel de Ningún-Efecto Adverso Observable (NOAEL) se fijó en 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso/día (Fawell et al., 1994)

2. Se administró extracto de *M. aeruginosa* (> 7 variantes MC, YR preliminarmente mayoritaria) en agua potable a grupos de 5 cerdos durante 44 días a niveles equivalentes a : 280, 800 o 1310 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (Falconer et al., 1994).

LOAEL estimado: 280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$

Factores de la Incertidumbre-1

1. **Un factor de 10** se utiliza generalmente para la extrapolación del Nivel más bajo de efecto adverso observable (**LOAEL**) al nivel de ningún efecto observable del (**NOEL**).
2. **Un factor de 10, extrapolación Interspecies (ratón-humano).**
3. **Poblaciones susceptibles: un factor de 10** para incluir el individuo más sensible de una población.
Los animales de laboratorio se espera que tengan una respuesta bastante homogénea a los tóxicos.
4. **Extrapolar datos de exposición aguda a crónica: se utiliza un factor de la incertidumbre de 10.**
5. Otro factor de la incertidumbre del 10 se puede utilizar para ocuparse de **un conjunto de datos inadecuado.**

Cálculo del Estándar Microcistina-LR

- NOAEL = 40ug/Kg peso corporal/día (ratón) , Fawell, 1994.
- 3 factores 10X = 1000
- 0.80 para considerar otras posibles fuentes de exposición.

(1) $40/1000 = 0.04 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$.

(2) $(0.04 (\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}) \times 60 (\text{kg}) / 2 \text{ L}/\text{día} = 1,2 \mu\text{g MC LR}/\text{Litro}$
 $\times 0.8 (\text{otras fuentes}) = 1.0 \mu\text{g}/\text{L}$.

(3) Valor guía OMS: 1.0 $\mu\text{g MC LR}/\text{L}$ (MC libre+intracelular).

Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Addendum to Vol. 2. World Health Organization, Geneva, 1998.

Valor Guía Canadá: (70 kg, 1,5 L/día)=1.5 $\mu\text{g} /\text{L}$

Concentración máxima aceptable (MAC) para MC-LR en agua potable. Se considera que esta directriz protege la salud humana contra la exposición a otras MCs que también pueden estar presentes.

(Consideraron también otros estudios)

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-cyanobacterial-toxins-microcystin-lr.html>

Revisión del Valor Guía OMS

- «Se espera que las evaluaciones de riesgo actualizadas se incorporen en el segundo apéndice de la 4ª edición del GDWQ, o la quinta edición, y en una edición revisada de la publicación de la OMS Cianobacterias tóxicas en el agua».

http://www.who.int/water_sanitation_health/water_quality/guidelines/chemicals/microcystin/en/

(página revisada 13/5/2018)

2015 Drinking Water Health Advisories for Two Cyanobacterial Toxins

Summary

EPA has issued 10-Day Drinking Water Health Advisories (HAs) for the cyanobacterial toxins microcystins and cylindrospermopsin.

EPA recommends HA levels at or below 0.3 micrograms per liter for microcystins and 0.7 micrograms per liter for cylindrospermopsin in drinking water for children pre-school age and younger (less than six years old). For school-age children through adults, the recommended HA levels for drinking water are at or below 1.6 micrograms per liter for microcystins and 3.0 micrograms per liter for cylindrospermopsin. Young children are more susceptible than older children and adults as they consume more water relative to their body weight.

Heinze (1999)

Estudio 28-días en ratas, agua potable con MCLR.

LOAEL MC LR: 50 µg/Kg/día

What is a health advisory?

The Safe Drinking Water Act provides the authority for EPA to publish health advisories for contaminants not subject to any national primary drinking water regulation. Health advisories describe non-regulatory concentrations of drinking water contaminants at or below which adverse health effects are not anticipated to occur over specific

La EPA consideró que existen datos adecuados de efectos sobre la salud para desarrollar un Alerta de Salud para microcistinas y cilindrospermopsina, pero encontró que los datos son inadecuados para desarrollar un Alerta de Salud para anatoxina-a.

Directrices OMS para el manejo seguro en aguas recreativas

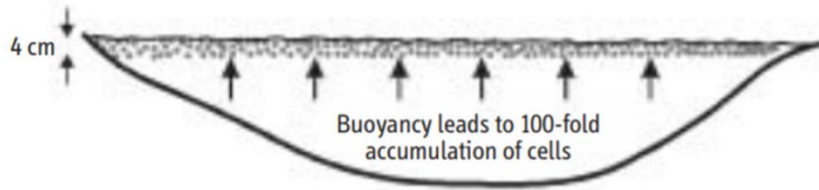
Nivel de cuidado o Situación	Cómo se definió el nivel guía	Riesgos de salud
Baja Probabilidad relativa de efectos adversos a la salud		
20 000 células/mL o 10 µg clorofila/L o 2-4 µg MC/L (blooms muy tóxicos, 10 µg MC/L)	<ul style="list-style-type: none"> • Del estudio epidemiológico sobre el baño de seres humanos 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos adversos sobre la salud a corto plazo: irritación de la piel, enfermedades gastrointestinales
Probabilidad Moderada de efectos adversos a la salud		
100 000 células/mL o 50 µg clorofila/L o 20 µg MC/L (para blooms altamente tóxicos aprox. 50 µg g MC/L)	<ul style="list-style-type: none"> • Del valor guía provisional para MC-LR en agua potable y datos sobre otras cianotoxinas 	<ul style="list-style-type: none"> • Algunas especies cianobacterianas tienen potencial para causar enfermedades a largo plazo • Efectos adversos sobre la salud a corto plazo: irritación de la piel, enfermedades gastrointestinales
Alta Probabilidad de efectos adversos a la salud		
Formación de manchas en áreas donde el contacto corporal o riesgo de ingesta o aspiración puede ocurrir	<ul style="list-style-type: none"> • Derivado de intoxicaciones orales letales en animales • Historiales reales de casos de enfermedades humanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Potencial para intoxicaciones agudas • Algunas especies de cianobacterias tienen potencial para causar enfermedades a largo plazo. • Efectos adversos sobre la salud a corto plazo: irritación de la piel, enfermedades gastrointestinales.

Niveles de riesgo - observación visual



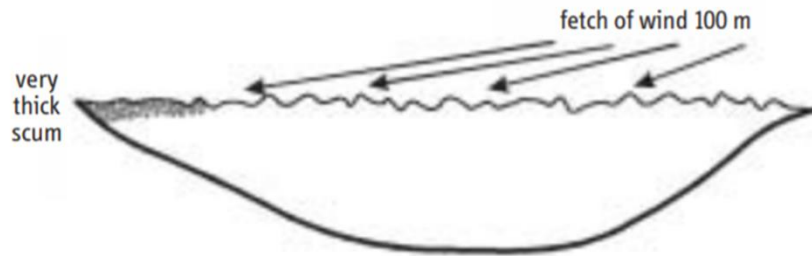
- moderate risk level:**
- 50 µg/l chlorophyll-a
 - or 100 000 cells/ml
 - possibly 20 µg/l of microcystin in top 4 m of water body

Presencia dispersa



- 100-fold accumulation to high risk level scum:**
- 5 000 µg/l chlorophyll-a
 - or 10 000 000 cells/ml
 - possibly 2 000 µg/l of microcystin in top 4 cm of water body

Espuma cianobacteriana



- 1000-fold accumulation if wind sweeps scums from 100 m into 10 m:**
- 50 000 µg/l chlorophyll-a
 - or 100 000 000 cells/ml
 - possibly 20 000 µg/l of microcystin concentrated in one bay of the water body

Pirez et al, 2013

Chorus Bartram, 1999

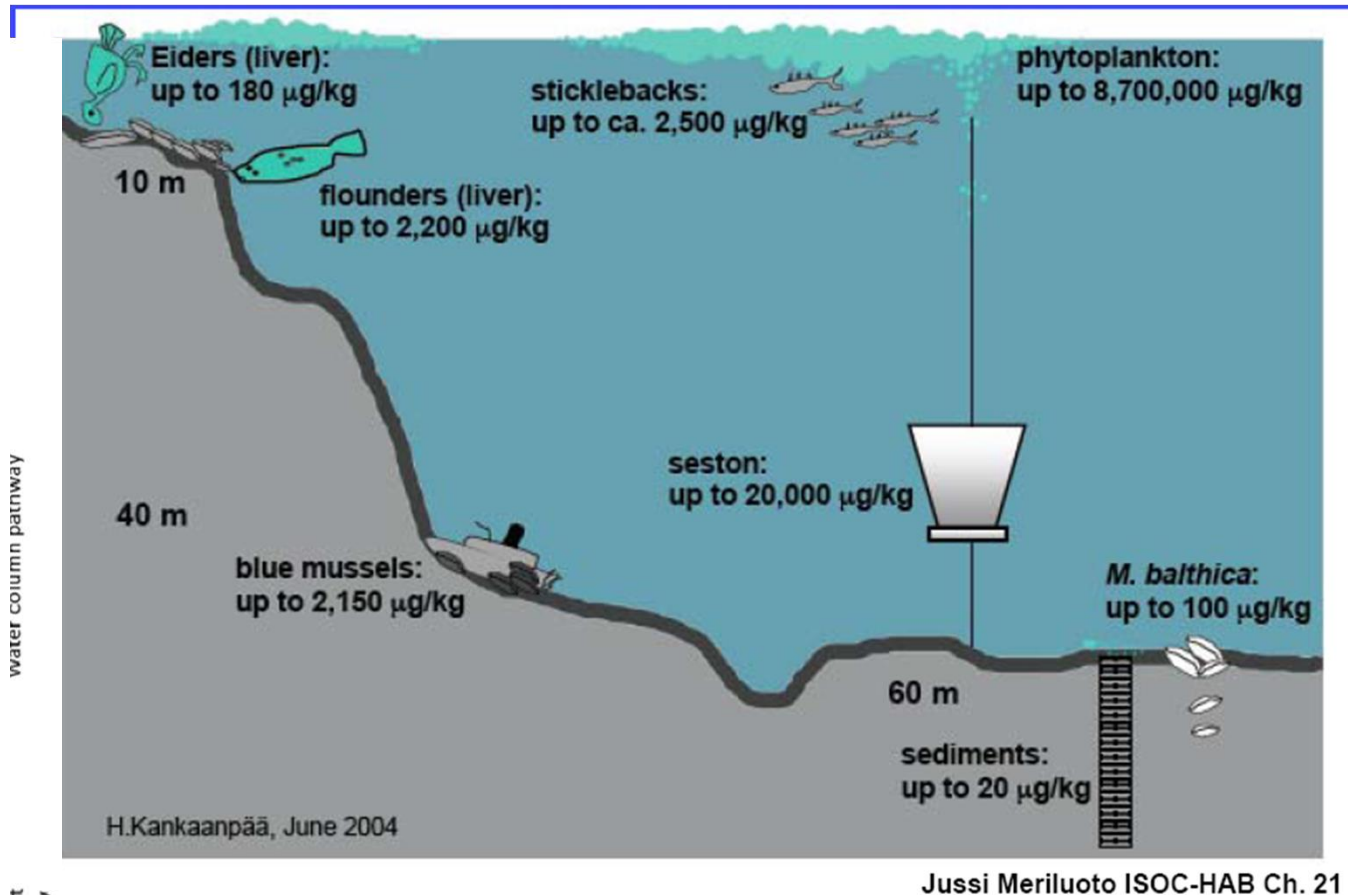
Destino de las MC en el ambiente

- Partición de MC entre células y agua
 - Estable en células intactas
 - Fase del cultivo:
 - log (10-20% extracelular)
 - MC libre aumenta en fase estacionaria y de muerte
 - **Lisis** natural por virus, bacterias, hongos o causas mecánicas
- Adsorción a sedimentos y suelos
 - MC soluble
 - Células intactas
- Dilución y Biodegradación: bacterias acuáticas y de sedimento

Degradación MCs en el ambiente

- Las microcistinas intracelulares, se degradan muy lentamente.
- Cuando se liberan al ambiente por senescencia o muerte son removidas lentamente por fotólisis y biodegradación.
 - En plena luz solar y presencia de:
 - ficobiliproteínas $T_{90} = 2$ a 6 semanas (dependiendo de la conc. pigmentos)
 - Ác. Húmicos (2-16mg/L de carbono orgánico disuelto se degradan 40%/día)

Bioacumulación: vertebrados e invertebrados acuáticos, peces, etc



- Crecimiento lento del zooplancton y afectación de hígado en peces
- Mejillones no se afectan mucho

Muy elevados niveles en seston (Sól. Susp. orgánicos e inorgánicos) fitoplancton, zooplancton y mejillones.

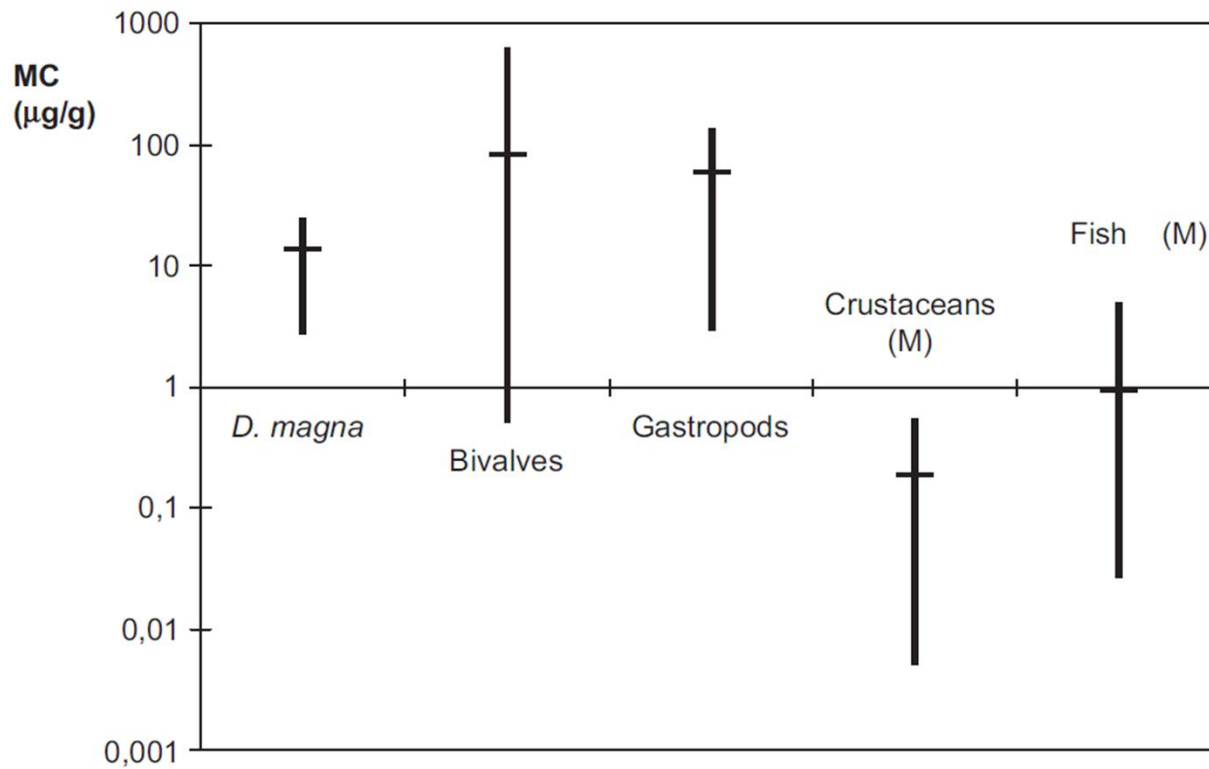
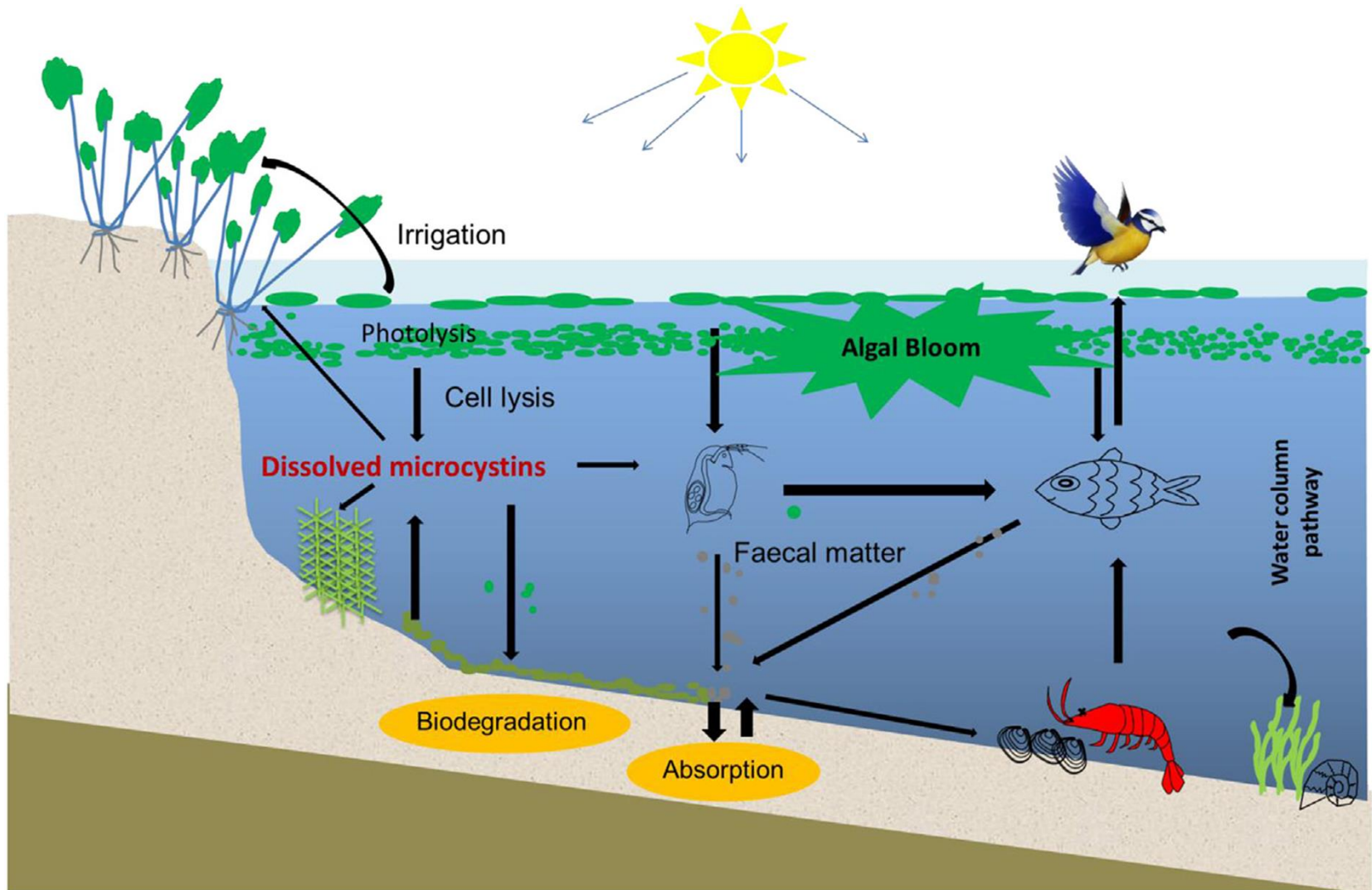


FIGURE 1. Average, maximum, and minimum concentration of MC in different animal species in laboratorial and field conditions (data from Tables 1 to 5) (horizontal bar represents average and M, muscle).

Martins & Vasconcelos, 2009

Destino ambiental de las MCs en sistemas acuáticos



Adaptado de Song et al, 2015 en Pham&Utsumi, 2018

Gracias!

Contaminación de Microcystin en pescados de la laguna de Jacarepagua (Rio de Janeiro, el Brasil): implicación ecológica y riesgo para la salud humano.

Magalhaes VF, RM de Soares, Azevedo SM.

Universidade del federal hace Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, el Brasil.

Este presente de papel resulta de un estudio de tres años que demuestre la bioacumulación de microcystins por los pescados y índices del potencial de ingestión del microcystin de los seres humanos. El estudio fue realizado en una laguna costera baja en la ciudad de Rio de Janeiro (laguna de Jacarepagua). Los pescados (rendalli de la Tilapia) fueron recogidos cada 2 semanas del agosto de 1996 al noviembre de 1999. Microcystins era analizado por HPLC en fitoplacton, higado de pescados y visceras mientras que el tejido del músculo de pescados era analizado por el análisis inmunosorbant ligado enzima (ELISA). Las muestras del fitoplacton, dominadas por el género Microcystis, fueron confirmadas para contener microcystins, al igual que los higados de pescados, las visceras y el tejido del músculo. Durante el período entero del estudio, incluyendo épocas de las densidades de la floración del agua baja, el tejido del músculo de pescados contuvo concentraciones de microcystins cerca o sobre del límite recomendado para la consumición humana (0.04 días del microg x kilogramo (- 1)). Nuestros resultados demuestran que los microcystins pueden acumular en el tejido de los pescados usado para la consumición humana. Los índices de ingestión exceden de rutina las pautas de TDI como fijan por el WHO para el agua potable. El gravamen apropiado de la epidemiología y de riesgo debe ser emprendido para poder tomar un TDI aceptable y decisiones apropiadas de la gestión de riesgos para la consumición humana de los pescados que se cosechan de las floraciones cyanobacterianas que contienen cyanotoxinas.

Ciantoxinas en la dieta humana:

Aporte de pescados y mariscos

Table 1
Cyanobacterial toxins in human diet, examples taken from literature

Organism	Organ(s)/tissue	Toxin conc. ($\mu\text{g g}^{-1}$)	References
Fish			
<i>Odontesthes bonariensis</i>	Muscle	0.05/0.34	Cazenave et al., 2005
<i>Hypophthalmichthys molitrix</i>	Muscle	0.00025–0.097	Chen et al., 2005
<i>Cyprinus carpio</i>	Muscle	0.038	Li et al., 2004
<i>Tilapia rendalli</i>	Muscle	0.002–0.337	Magalhaes et al., 2001
Unidentified fish spp.	Muscle	0.04	Magalhaes et al., 2003
<i>Oreochromis niloticus</i>	Muscle	0.102	Mohamed et al., 2003
<i>Hypophthalmichthys molitrix</i>	Muscle	0.0016	Shen et al., 2005
<i>Platichthys flesus</i>	Muscle	0.0005–0.1	Sipia et al., 2006
<i>Rutilus rutilus</i>	Muscle	0.0004–0.2	Sipia et al., 2006
Unidentified fish spp.	Muscle	0.0007–0.021	Van Buynder et al., 2001
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Muscle	0.035	Wood et al., 2006
Mussels			
<i>Anodonta woodiana</i>	Foot/muscle	0.009/0.026	Chen and Xie, 2005a
<i>Hyriopsis cumingii</i>	Foot/muscle	0.022/0.039	Chen and Xie, 2005a
<i>Cristaria plicata</i>	Foot/muscle	0.01/0.023	Chen and Xie, 2005a
<i>Lamprotula leai</i>	Foot/muscle	0.021/0.058	Chen and Xie, 2005a
<i>Anodonta woodiana</i>	Whole	0.064	Chen and Xie, 2005a
<i>Hyriopsis cumingii</i>	Whole	0.188	Chen and Xie, 2005a
<i>Cristaria plicata</i>	Whole	0.096	Chen and Xie, 2005a
<i>Lamprotula leai</i>	Whole	0.131	Chen and Xie, 2005a
Unidentified mussels	Whole	0.247	Saker et al., 2004
Unidentified mussels	Whole	2.5	Van Buynder et al., 2001
Crayfish			
Unidentified crab spp.	Muscle	0.103	Magalhaes et al., 2003
<i>Procambarus clarkia</i>	Muscle	0.005/0.010	Chen and Xie, 2005b
Shrimps			
<i>Palaemon modestus</i>	Muscle	0.006/0.026	Chen and Xie, 2005b
<i>Macrobrachium nipponensis</i>	Muscle	0.004/0.012	Chen and Xie, 2005b
<i>Palaemon modestus</i>	Whole	0.114	Chen and Xie, 2005b
<i>Macrobrachium nipponensis</i>	Whole	0.051	Chen and Xie, 2005b
Unidentified prawns	Flesh	0.205	Saker et al., 2004
Unidentified prawns	Flesh	0.005–0.022	Van Buynder et al., 2001

Toxicidad Aguda de Toxinas

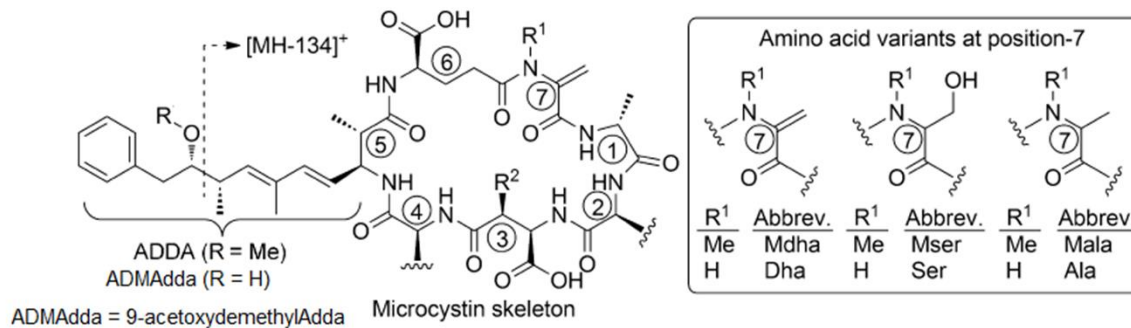
TABLE 8.1. CYANOBACTERIAL TOXINS AND THEIR ACUTE TOXICITY^a

Cyanotoxins	LD ₅₀ (i.p. mouse) ^b of pure toxin (µg/kg)	Taxa known to produce the toxin(s)	Mechanism of toxicity
Protein phosphatase blockers (cyclic peptides with the amino acid ADDA)			
Microcystins in general (~60 known congeners)	45→1000	<i>Microcystis, Planktothrix, Oscillatoria, Nostoc Anabaena, Anabaenopsis Hapalosiphon</i>	all block protein phosphatases by covalent binding and cause haemorrhaging of the liver; cumulative damage may occur
Microcystin-LR	60 (25–125)		
Microcystin-YR	70		
Microcystin-RR	300–600		
Nodularin	30–50		
Neurotoxins			
Anatoxin-a (alkaloid)	250	<i>Anabaena, Oscillatoria, Aphanizomenon, Cyndrospermum</i>	blocks post-synaptic depolarization
Anatoxin-a(s) (unique organophosphate)	40	known only from two species of <i>Anabaena</i>	blocks acetylcholinesterase
Saxitoxins (carbamate alkaloids)	10–30	<i>Aphanizomenon, Anabaena, Lyngbya, Cyndrospermopsis raciborskii</i>	block sodium channels
Cytotoxin			
Cyndrospermopsin (alkaloid)	2100 in 1 day 200 in 5–6 days	<i>Cyndrospermopsis raciborskii</i>	blocks protein synthesis; substantial cumulative toxicity

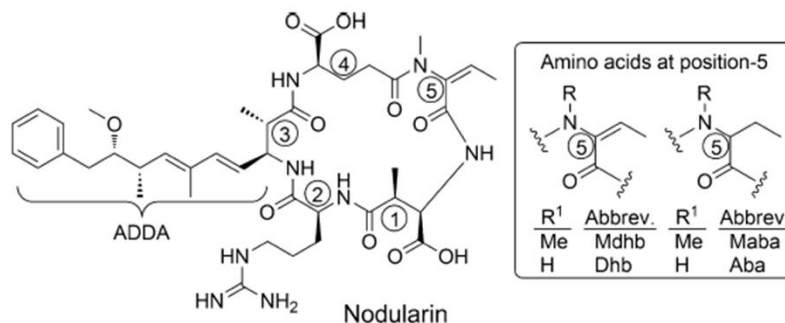
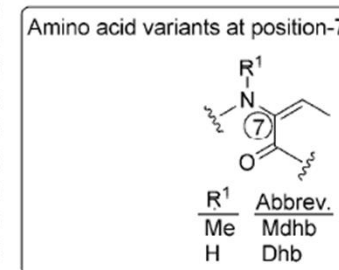
^a derived from Turner et al., 1990; Kuiper-Goodman et al., 1999; Sivonen & Jones, 1999.

^b LD₅₀ = lethal dose₅₀ (the dose of a chemical that will, on average, kill 50% of a group of experimental animals); i.p. = intraperitoneal.

Principales variaciones en la estructura de nodularinas y microcistinas



	②	④	⑦	R ¹	R ²	[MH] ⁺ m/z
1	MC-LR	Leu	Arg	Mdha	Me	995.5
2	MC-YR	Tyr	Arg	Mdha	Me	1045.5
3	MC-RR	Arg	Arg	Mdha	Me	1038.5
4	MC-LA	Leu	Ala	Mdha	Me	910.5
5	MC-LF	Leu	Phe	Mdha	Me	986.5
6	MC-LY	Leu	Tyr	Mdha	Me	1002.5
7	MC-LW	Leu	Trp	Mdha	Me	1025.5
8	[Dha ⁷]MC-LR	Leu	Arg	Dha	H	981.5
9	MC-RY	Arg	Tyr	Mdha	Me	1045.5
10	[Asp ³]MC-RY	Arg	Tyr	Mdha	Me	1031.5
11	[Asp ³]MC-LY	Leu	Tyr	Mdha	Me	988.5
12	[Asp ³]MC-LR	Leu	Arg	Mdha	Me	981.5
13	MC-LY(OMe)	Leu	MeOTyr	Mdha	Me	1032.5
14	MC-LL	Leu	Leu	Mdha	Me	952.5
15	[Dha ⁷]MC-YR	Tyr	Arg	Dha	H	1031.5
16	[Asp ³ , Mser ⁷]MC-RY	Arg	Tyr	Mser	Me	1049.5
17	[Asp ³ , Dha ⁷]MC-RY	Arg	Tyr	Dha	H	1017.5
18	[Asp ³]MC-RF	Arg	Phe	Mdha	Me	1015.5
19	[Asp ³ , Mser ⁷]MC-LY	Leu	Tyr	Mser	Me	1006.5
20	[Asp ³]MC-YY	Tyr	Tyr	Mdha	Me	1038.5
21	[Asp ³ , Dha ⁷]MC-LY	Leu	Tyr	Dha	H	974.5
22	[Asp ³]MC-HilY	Hil	Tyr	Mdha	Me	1002.5
23	[Asp ³]MC-LF	Leu	Phe	Mdha	Me	972.5



Acumulación de MCs en almejas

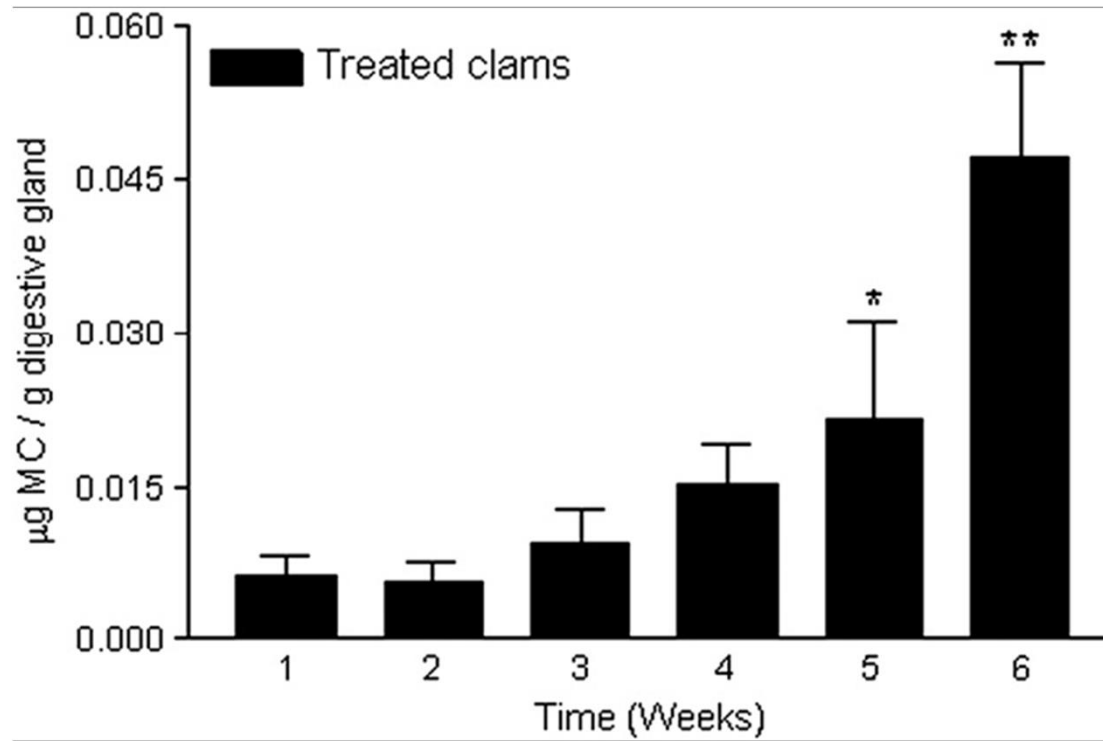


Fig. 1. Microcystin content in digestive gland *Diplodon chilensis patagonicus*. Significant differences between treated clams exposed Significant differences respect to week 1, are indicated by asterisks: * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$.

Sabatini *et al*, 2011 *Ecotoxicology and Environmental Safety* 74 , 1188–1194.