

# I principi tossici del *Cortinarius orellanus* (Fr.) Fr.

Autor(en): **Testa, Emilio**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizerische Zeitschrift für Pilzkunde = Bulletin suisse de mycologie**

Band (Jahr): **60 (1982)**

Heft 11

PDF erstellt am: **11.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-937253>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## I principi tossici del *Cortinarius orellanus* (Fr.) Fr.

Il *C. orellanus* (Fr.) Fr. è un fungo sicuramente mortale per i mammiferi. La sua tossicità estremamente ritardata ricorda, in modo impressionante, quella specifica della triade delle amaniti mortali (*A. phalloides* (Vaill. ex Fr.) Secr., *A. verna*, Fr. ex Bul., *A. virosa* Fr.)<sup>1</sup>. La priorità assoluta di questa scoperta va scritta a S. Grzymala che nel 1952 identificava nel *C. orellanus* il responsabile di un avvelenamento di massa nel distretto polacco di Konin<sup>2, 3, 4</sup>

Negli anni successivi, sino ai tempi più recenti, ripetute intossicazioni isolate venivano segnalate in diversi Paesi europei: di conseguenza non solo la tossicità del *C. orellanus* non veniva più messa in dubbio, ma pericolosi, almeno in modo potenziale, per la presenza di principi attivi molto tossici, venivano considerati tutti i cortinari del gruppo delle *Dermocybe*<sup>5, 6</sup>. E questo non è tutto: l'analisi cromatografica infatti sembra indicare che principi tossici in quantità non definita sono pure contenuti nel *C. limoneus* (Fr. ex Fr.) Fr., nel *C. cotoneus* Fr. e nel *C. venetus* (Fr. ex Fr.) Fr.<sup>7</sup>.

Più recentemente anche il *C. speciosissimus* Kühn. e Romagn. era indicato da R. Azéma<sup>8</sup> quale responsabile di gravissimi avvelenamenti avvenuti nel 1972 in Finlandia e nel novembre 1980 in Scozia. Lo stesso fungo presenta un'elevata tossicità ritardata per i topi che, in un esperimento condotto da Hintikka, sono morti in sesta giornata. All'autopsia si è osservata una necrosi spinta dei tubuli renali<sup>9</sup>. Secondo Azéma ben sei cortinari sono oggi considerati sicuramente dotati di elevata tossicità: il *C. orellanus* (Fr.) Fr., il *C. orellanoides* R. Hry., il *C. speciosissimus* Kühn. e Romagn., il *C. splendens* R. Mry., il *C. vitellinus* Mos. (= *C. majusculus* Kühn).

Alla chiara situazione tossicologica del genere *Cortinarius* non fa peraltro riscontro un'analoga univocità di opinioni e risultati sui principi attivi tossici del *C. orellanus*. Il motivo di questa incerta situazione sta forse nella relativa, e in un certo senso fortunata, rarità del fungo: noi stessi non ne abbiamo avuti a disposizione negli anni settanta che pochi esemplari, spesso reduci da mostre micologiche e perciò in stato deplorabile.

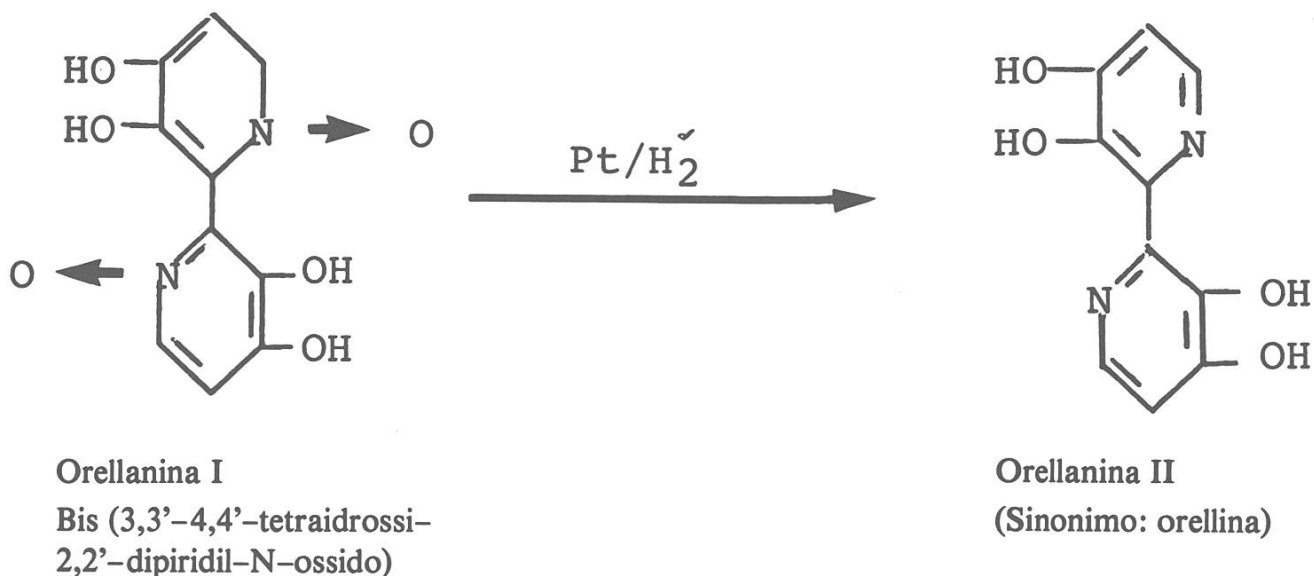
È nostra intenzione raccogliere in questa nota, nel modo più oggettivo, le notizie attualmente a noi note sui principi attivi del *C. orellanus* e ciò al solo scopo di fare il punto della situazione e stimolare ricerche sperimentali serie e condotte da esperti ricercatori.

Le indagini sui principi attivi sono state iniziate dallo stesso Grzymala che isolò un composto (o più probabilmente per sua stessa ammissione una miscela di composti) al quale assegnò il nome di orellanina<sup>10</sup>. Ottenuto per estrazione metanolica dal fungo essiccato, il «principio attivo» si dimostrava chimicamente stabile anche dopo prolungata ebollizione in acqua, possedeva una notevole attività riducente, era poco idrosolubile, tranne che in un ambiente alcalino. La miscela dei composti isolati si decomponeva, in modo violento, a 267 °C e aveva la proprietà di assorbire la luce ultravioletta a 240–300 e 340 nm.

I nostri tentativi di isolare questa «orellanina» da carpofori raccolti nel Cantone Ticino non hanno avuto successo: in modo particolare ci ha stupito l'assenza dell'assorbimento previsto nell'U.V., caratteristica questa troppo semplice per sfuggire a una indagine anche superficiale. Il nostro insuccesso può avere varie spiegazioni<sup>11</sup>. In primo luogo citiamo la difficoltà incontrata da Antkowiak e Gessner<sup>12</sup>, due ricercatori polacchi che stanno continuando l'opera pionieristica di Grzymala, nel riprodurre il lavoro di quest'ultimo. Parlando dell'orellanina di Grzymala scrivono «... his isolation procedure did not lead to the specimen of described purity ...».

Un'altra preziosa informazione di R. Azéma<sup>8</sup> ci dice che il *C. orellanus*, come pure il *C. speciosissimus*, crescono sempre su terreni acidi. Gli esemplari da noi raccolti nel Ticino meridionale provengono da zone calcari, dunque alcaline. E questa differenza può essere fondamentale per il tipo di composti presenti nei carpofori. Il fenomeno non è ignoto in botanica: la stessa pianta, in località diverse, può produrre principi chimici diversi. Il prodotto, isolato da Antkowiak e Gessner<sup>12</sup> impiegando un procedimento del tutto diverso da quello di Grzymala, è stato isolato come liofilizzato. Ovviamente il termine di «identico» coll'orellanina di Grzymala è, perlomeno semanticamente,

improprio. Sulla base degli spettri IR, NMR e di massa dovrebbe avere la struttura I; manca sino ad oggi la conferma della formula attraverso una sintesi chimica univoca<sup>13</sup>.



L'orellanina si trasforma mediante riduzione con Pt/H<sub>2</sub>, nell'orellanina II (chiamata anche orellina), composto questo che si forma anche per decomposizione a 150° e risulta pure lui non tossico. Anche se la sintesi confermerà, come crediamo, la struttura proposta da Antkowiak per l'orellanina, questo non scioglierà di per se, tutti gli interrogativi sui principi del *C. orellanus*: la problematica resta aperta. Ovviamente questa «Orellanina» non ha nulla a che vedere con la nostra Orellanina. Ricordiamo che con questo termine noi proponevamo di chiamare tutti i principi tossici del *C. orellanus*, che sono sicuramente più di uno, e ciò in attesa di una più precisa delucidazione delle loro strutture chimiche. Non capiamo perciò il senso dell'affermazione «... that orellanine did not undergo separation under the condition described by Testa and, therefore, the spots observed in his chromatograms must have been caused by other impurities not being constituents of orellanine»<sup>12</sup>. Il discorso potrebbe esser rovesciato: l'orellanina dei ricercatori polacchi potrebbe essere un semplice colorante, una impurezza, nel senso di Antkowiak. I principi attivi potrebbero essere i peptidi da noi descritti e forse anche i composti fluorescenti osservati negli estratti alcoolici e descritti da Gruber<sup>7</sup>.

Infatti – e questa è un'osservazione basilare – i prodotti isolati da Antkowiak dall'Orellanina (che dunque è una miscela di composti) per cromatografia preparativa su carta Whatman Nr. 3 non mostrano tossicità, né pronta né ritardata, quando somministrati per via orale. Gli Autori scrivono «... we could resolve in one experiment 25 mg of orellanina in Or<sub>I</sub>, Or<sub>II</sub> and Or<sub>III</sub>. The separated compounds have been toxicologically tested on mice. In all three cases application by stomachtube caused no illness symptoms and performed reactions showed no pathological changes»<sup>12</sup>. Solo una frazione (Or<sub>III</sub>), la cui struttura sembrerebbe essere quella dell'orellanina II in quanto spettrograficamente simile a questo derivato ottenuto per sublimazione sotto vuoto, provoca il decesso degli animali, ma anche in questo caso solo per somministrazione per via endoperitoneale e ipodermica. *E questo, rende improbabile che l'orellanina della scuola polacca sia il vero principio attivo responsabile delle intossicazioni da C. orellanus*. Il principio attivo, ricordiamo, deve mostrare una tossicità ritardata quando somministrato per os. Il solo dubbio ragionevole, nell'interpretazione dei risultati citati, è il seguente.

Potrebbe darsi che il quantitativo somministrato sia stato insufficiente e inferiore alla soglia critica secondo la definizione di R. Azéma «... A l'inverse des amanites mortelles, les cortinaires toxiques ne déclanchent le processus de l'empoisonnement que lorsqu'une certaine dose, que j'appellerai «dose critique», est atteinte»<sup>8</sup>. È invece escluso che l'assenza di fenomeni tossici sia legata alla specie animale scelta per le prove tossicologiche sulle frazioni dell'orellanina, il ratto, in quanto noi abbiamo constatato e descritto la tossicità ritardata del *C. orellanus* anche su questa specie animale.

L'orellanina di Antkowiak non è dunque il solo o il vero veleno originale e nemmeno l'insieme dei veleni del *C. orellanus*. In fondo questa è anche l'opinione espressa da M. Moser. Secondo l'eminento micologo l'orellanina e l'orellina non sono che dei prodotti di degradazione della vera «orellanina» la cui formula resta da stabilire.

I nostri studi<sup>11</sup>, purtroppo non proseguiti sin'ora per mancanza di materiale, hanno portato su un'altra direttrice, probabilmente parallela, ma certo non meno importante. Operando su estratti totali metanolici del fungo, tossicologicamente attivi per os, in quanto inducono, quando somministrati per questa via, morte ritardata negli animali d'esperienza, abbiamo identificato una serie di peptidi, secondo noi responsabili della tossicità del *C. orellanus* (*grzymalina*, *benzonina a e b*, *cortinarina*). Altri peptidi non meglio identificati sono stati visualizzati negli estratti attivi<sup>11</sup>. L'esigua disponibilità di carpofori ci ha impedito di portare avanti le indagini sperimentali che pensiamo di riprendere quando sufficiente materiale ci sarà fornito.

Recentemente A. Gérault<sup>14,15</sup> ha criticato i nostri risultati affermando di aver identificato la nostra orellanina in una sessantina di funghi presi a caso. Cosa questo significhi, a parte gli aspetti formali, è poco chiaro. Gérault non cita nemmeno uno dei presunti funghi presi a caso e ciò impedisce ogni e qualsiasi controllo. In particolare non sono forniti dati sperimentali atti a suffragare, se riproducibili, le affermazioni dell'Autore. Lo stesso<sup>14</sup> afferma poi che secondo le sue analisi, che speriamo vedere un giorno pubblicate, «Orellanine, *C. orellanoides* et *C. speciosissimus* ont la même composition chimique». Questa frase non significa molto. Vuol forse dire che i principi attivi sono gli stessi e, se si tratta di una miscela, come oggi è universalmente accettato, che essi sono presenti in egual rapporti? Di nuovo mancano dati sperimentali. È però certo, visto i differenti livelli di tossicità dei funghi citati – il *C. orellanus* è tossico anche a livello epatico<sup>11</sup> mentre il *C. speciosissimus* è solo nefrotossico<sup>16</sup> – che qualcosa di diverso ci deve pur essere.

Noi riteniamo non inverosimile la convinzione espressa da M. Moser nel corso di una conferenza tenuta nel 1979 alla Commissione Scientifica della Società Svizzera di micologia. Sicuramente riferendosi anche ai lavori della scuola polacca di Antkowiak, l'eminento micologo affermava che il *C. orellanus* e il *C. speciosissimus* contengono primariamente due tipi di veleni. Gli uni, quelli identificati dai polacchi, sono termostabili e insensibili alla luce solo allo stato naturale, nel fungo integro, e sono fortemente fotosensibili quando isolati come sostanze pure. Gli altri, quelli identificati da noi, sono veleni a struttura peptidica.

Moser afferma, in conclusione, che l'identificazione dei principi attivi del *C. orellanus* e dei funghi allo stesso correlabili richiede ancora un notevole sforzo sperimentale. Può darsi si tratti di composti peptidici legati in modo labile con una componente poliossi bis-piperidilica strutturalmente simile ai composti isolati degli Autori polacchi. O forse qualcosa di diverso che è sfuggito sin'ora alle ricerche sperimentali nostre, e di altri, ricerche troppo spesso condizionate dall'esiguità dei rifornimenti di carpofori freschi di *C. orellanus*.

## Nota

Attiriamo l'attenzione degli interessati agli aspetti più squisitamente medici delle intossicazioni da funghi del genere cortinario sulla pregevole tesi di A. Bornet, Intoxications par les champignons autres que l'amanite phalloïde, Ed. Quick, 1980, Zurigo, p. 50 a p. 65.



## Ringraziamento

L'autore ringrazia Alfredo Riva per la revisione della terminologia micologica delle specie citate.

Prof. Dr. Emilio Testa, 6833 Vacallo

## Riassunto

L'Autore ha raccolto e analizzato in modo critico le attuali conoscenze sui veleni del *C. orellanus* (Fr.) Fr. e di miceti analoghi tassonomicamente appartenenti al genere cortinario. Alla chiara situazione tossicologica non fa riscontro un'altrettanto univoca definizione dei principi tossici. Da una parte ricercatori polacchi (Antkowiak e coll.) ritengono che il veleno, chiamato da Grzymala orellanina, sia un derivato poliossidrilato dell' N,N-diossodipiridile isolato dai carpofori: la mancanza di tossicità per via orale di questo composto induce un certo scetticismo sul fatto che si tratti della autentica tossina del *C. orellanus*. D'altra parte i nostri lavori, temporaneamente interrotti per mancanza di consistenti rifornimenti di carpofori, hanno portato l'attenzione sui peptidi, tossici per via orale. La nostra proposta rimane quella di chiamare Orellanina l'insieme dei principi tossici, noti e ignoti del *C. orellanus*: Grzymalina, benzonina *a* e *b* e cortinarina sono i costituenti quantitativamente predominanti fra i peptidi dell'Orellanina. Appare infine evidente la necessità di riprendere e approfondire le indagini su tutti i principi tossici del *C. orellanus*, indagini che sono ben lugi dall'essere complete.

## Zusammenfassung

Der Autor fasst die vorläufigen Kenntnisse über die giftigen Wirkstoffe von *Cortinarius orellanus* (Fr.) Fr. und der mit ihm verwandten Arten der Familie Cortinariaceae zusammen und analysiert sie kritisch. Obwohl die toxikologische Lage klar und eindeutig ist, gibt es keine übereinstimmenden Ansichten über die eigentlichen Giftstoffe. Einerseits behaupten die polnischen Forscher Antkowiak und Mitarbeiter, dass es sich beim Orellanin nach Grzymala um ein polyhydroxyliertes Dipiperidyl-N,N-dioxyd handelt. Wenn es aus *C. orellanus* isoliert wird, zeigt es aber, wenn per os an Versuchstiere verabreicht, keine Giftigkeit. Ob dieses Produkt der eigentliche Giftstoff von *C. orellanus* sei, ist deshalb sehr fraglich. Andererseits haben unsere Arbeiten, die leider wegen Mangels an frischem Material nicht weitergeführt werden konnten, gezeigt, dass der Pilz einige für Tiere toxische peptidartige Wirkstoffe enthält. Wir schlagen deshalb vor, alle Giftstoffe, die in *C. orellanus* enthalten sind, gesamthaft als Orellanin zu bezeichnen; Grzymalin, Benzonin *a* und *b* und Cortinarin wären dabei die (quantitativ) wichtigsten Substanzen.

Im übrigen scheint es notwendig, die experimentellen Arbeiten wieder aufzunehmen, da unsere Kenntnisse über die Giftstoffe in *C. orellanus* noch längst nicht vollständig sind.

## Résumé

L'auteur a fait une recension et une analyse critique des connaissances actuelles sur les substances toxiques de *C. orellanus* (Fr.) Fr. et des champignons apparentés du genre *Cortinarius*.

Bien que le syndrome d'empoisonnement soit bien connu, les informations disponibles sur les principes actifs du *C. orellanus* ne semblent pas montrer une parfaite concordance.

D'une part, les chercheurs polonais (Antkowiak et coll.) ont isolé une substance analogue à l'orellanine de Grzymala et lui ont assigné une structure N,N-dioxyypyridil polyoxhydrilée. Le fait que ce produit ne soit pas toxique pour les animaux d'expérience suscite un certain scepticisme sur son identification avec le véritable poison du *C. orellanus*.

D'autre part nos travaux, qui n'ont pas été poursuivis pour l'instant, en raison du manque d'une quantité suffisante de carpophores, ont fixé notre attention sur des composés à structure peptidique qui se sont montrés toxiques, à prise orale, pour les animaux. Nous proposons que tous les poisons

que contient *C. orellanus* soient nommés globalement «orellanine» et que, pour les produits peptidiques quantitativement prédominants, on distingue la grzymaline, les benzonines a et b et la cortinarine.

Enfin il nous paraît nécessaire de renouveler et de poursuivre nos investigations expérimentales, car il est apparu que nos connaissances des poisons du *C. orellanus* sont bien loin d'être complètes. (F.B.)

#### Letteratura

- 1 T. Wieland e O. Wieland: Microbial Toxins VIII p. 249, Acad. Press 1972.
- 2 S. Grzymala: Roczniki PHZ 12, 491 (1961).
- 3 S. Grzymala: Mykol. Mitteilungsblatt 3, 1 (1959).
- 4 A. Skirgiello e A. Nespiak: Acta Soc. Bot. Pol. 27, 215 (1958).
- 5 M. Moser, Kleine Kryptogamenflora, Band II, Basidiomyceten II, G. Fischer Verlag, 1967.
- 6 R. Singer: The Agaricales in modern Taxonomy, 2. Ed. Cramer, Weinheim.
- 7 I. Gruber: Zeitschrift für Pilzkunde 35, 250 (1969).
- 8 R. Azéma: Bull. Romand de Mycologie 1981, 17.
- 9 Eeva-Liisa Hintikka: Karstenia 18, 40 (1978).
- 10 S. Grzymala: Bull. Soc. Myc. de France 78, 394 (1962).
- 11 E. Testa: Rassegna Micologica Ticinese Nr. 2, p. 89, (1970).
- 12 W. Z. Antkowiak e W. P. Gessner: Bull. Acad. Polonaise des Sciences 23 (9), 729 (1975).
- 13 W. Z. Antkowiak e W. P. Gessner: Riassunto Comunicazione del Congresso JUPAC, Meeting on Chemistry of Natural Products Golden Sands (Bulgaria) 1978, 45.
- 14 A. Gérard: Bull. Soc. Mycologique de France 97, 76 (1981).
- 15 A. Gérard: Bull. romand de mycologie, 1981, 19.
- 16 L. Nieminen et al.: The Nephrotoxicity of *C. speciosissimus* gathered in Finland. Research Centre/Läake Medipolar, University of Turku, Finland (1980).

### 14. Mykologische Dreiländertagung vom 5. bis 11. September 1982 in Jenbach/Tirol

Die Österreichische Mykologische Gesellschaft, das Institut für Mikrobiologie der Universität Innsbruck und der Verein für Pilzkunde Jenbach hatten zur 14. Mykologischen Dreiländertagung vom 5. bis 11. September 1982 nach Jenbach (Tirol) eingeladen.

Am Abend des Anreisetages, Sonntag, den 5. September, konnten der Präsident des Vereins für Pilzkunde Jenbach und Herr Prof. Dr. Moser, Präsident der Österreichischen Mykologischen Gesellschaft, als für die Organisation der Mykologischen Dreiländertagung in Jenbach Verantwortliche, im gesamten 220 Mykologen und Pilzfreunde zum Teil mit ihren Gattinnen aus 9 europäischen Ländern begrüßen.

Die Arbeitsräume für die Tagungsteilnehmer befanden sich im in der Ortsmitte von Jenbach gelegenen, neu gebauten Veranstaltungszentrum (VZ). Im Restaurant der Tagungsstätte (VZ) bestand auch die Möglichkeit, das Mittag- und Abendessen einzunehmen.

Für die Bereitstellung der für die Teilnehmer erforderlichen Unterkunft in Jenbach selbst und in der nächsten Umgebung zeichnete der Fremdenverkehrsverband verantwortlich.

Die am Anreisetag am Abend vorgesehene botanisch-geologische Einführung in die Exkursionsgebiete musste leider ausfallen, da der vorgesehene Referent am Erscheinen verhindert war. Herr Prof. Moser sprang in gewohnt überlegener Manier in die Bresche und orientierte die Tagungsteilnehmer in kurzen Zügen über das Inntal als Trennungslinie zwischen den nördlich gelegenen