

Veleno d'api

Stefan Bogdanov

Centro svizzero di ricerche apicole

Stazione di ricerca Agroscope Liebefeld-Posieux ALP, Liebefeld, CH-3003 Berna

Dimentica di sé l'ape respinge i suoi nemici: li punge e inietta un veleno (con una puntura inietta circa 0,1 mg di veleno, tale misura è riferita alla sostanza secca). Se il bersaglio è un uomo o un mammifero con tessuto elastico il pungiglione seghettato e l'apparato del pungiglione rimangono conficcati nella cute. Dopo 2 - 3 giorni l'ape muore in quanto, con il pungiglione, si strappa la sacca velenifera e parte degli intestini.



Foto 1

Foto: U. Müller

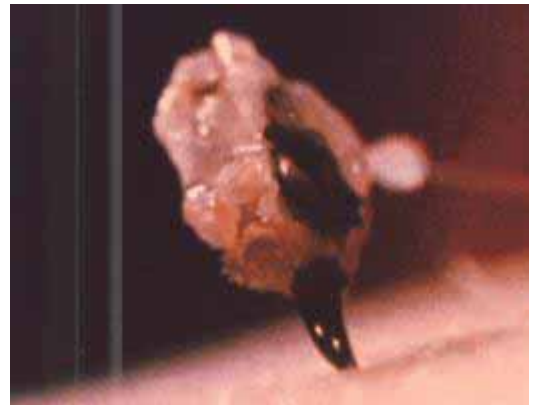


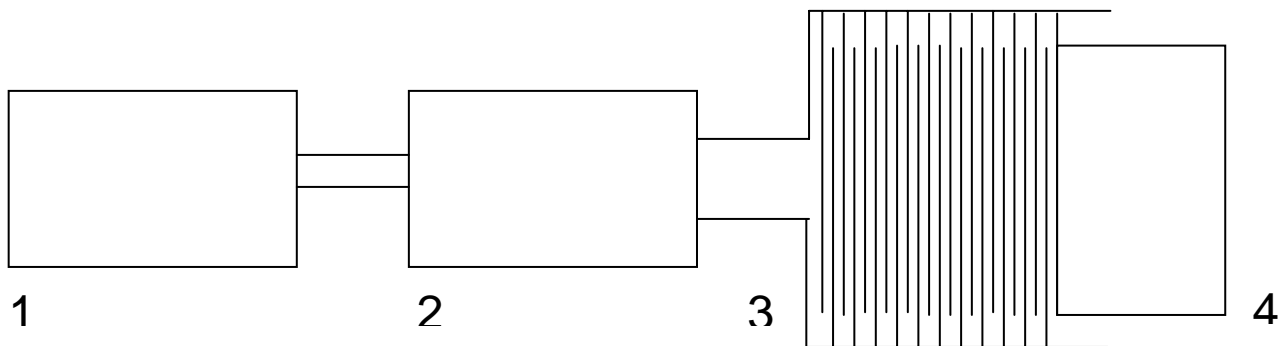
Foto 2

Foto: U. Müller

L'ape punge conficcando il pungiglione nella cute dell'uomo: ape intera (foto 1) e primo piano del pungiglione (foto 2).

Produzione e raccolta del veleno delle api

Le api producono il veleno nelle ghiandole velenifere dell'apparato del pungiglione. Le api iniziano a produrre veleno già a partire dai 3 giorni di vita, all'età di 2 - 3 settimane raggiungono il massimo della produzione. La produzione di veleno nelle api più vecchie è minore (Dotimas, Hider). Il quantitativo di veleno d'api raggiunge l'apice in primavera e in estate, ossia durante la stagione apicola. Un'ape produce in media 0,15 milligrammi di veleno (riferito alla sostanza secca) pronto all'uso. È molto difficile estrarre il veleno dalle singole api dato l'esiguo quantitativo prodotto. Quantitativi maggiori di veleno d'api possono essere ottenuti grazie a una speciale tecnica di raccolta (vedi fig. 3 - 5).

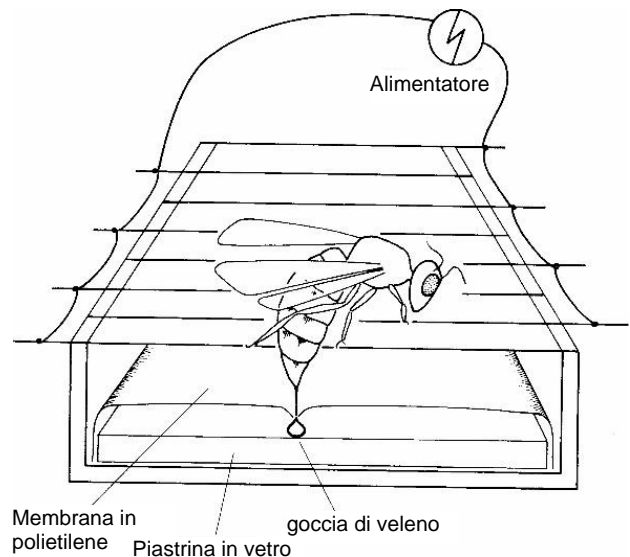


Disposizione delle diverse componenti nella raccolta di veleno d'api (schema secondo Müller, 1988)

La maggioranza degli apparecchi in commercio è composta da 4 elementi.

1. Batteria o accumulatore.
2. Apparecchio per trasformare la corrente continua in corrente alternata e con il quale è possibile regolare la frequenza e la durata degli impulsi.

3 e 4: scatola composta da una rete elettrica (3), da una piastrina in vetro (4) e da una sottile membrana in polietilene che viene tesa tra rete e piastrina. A dipendenza del modello, la scatola può avere la dimensione di un favo ed essere fissata all'interno o all'esterno dell'arnia. Le api toccano la rete elettrica che le infastidisce e le spinge a pungere la membrana facendo gocciolare il veleno sulla piastrina in vetro. Il veleno sulla piastrina viene fatto cristallizzare per un'intera giornata in un locale buio e ben ventilato. Una volta essiccato viene raschiato dal vetro e messo in un recipiente scuro. Il veleno d'api può essere stoccato a una temperatura tra i 0 e i 5°C per alcuni giorni prima di venir immagazzinato a -20°C onde conservarne la qualità migliore. Il veleno può essere stoccato addirittura per alcuni anni senza che si verifichi alcuna perdita di virulenza. Per l'impiego di veleno d'api nell'apiterapia si utilizza generalmente veleno d'api grezzo liofilizzato. Nell'allergologia si utilizza uno speciale veleno d'api purificato.



Schema secondo U. Müller, 1988

La tecnica per raccogliere il veleno d'api mediante elettroshock fu descritta per la prima volta da Markovic e Mollnar (1954). Esistono diversi modelli di apparecchi e installazioni (Benton *et al.*, 1963; Nowotnick, 1992; Nentshev, 1995; Krivtsov, 1995; Fakhimzadeh, 1998 e Simic, 1998). Le condizioni necessarie per raccogliere il veleno d'api variano a dipendenza dell'autore che descrive la tecnica. In generale la tensione è di 24 - 30 volt, la durata di impulso è di 2 - 3 secondi, la pausa è di 3 - 6 secondi e la frequenza d'impulso va dai 50 ai 1000 hertz. L'operazione non è pericolosa per le api le quali non vengono ferite durante la raccolta. Trascorse 3 ore di raccolta si possono ottenere circa 150 milligrammi di veleno d'api essiccato. Se tra aprile e ottobre si raccoglie veleno, 3 - 4 volte al mese per 3 ore, è possibile ottenere circa 4 grammi di veleno d'api essiccato (Krivtsov, 1995). L'attività di covata e la resa di miele si riducono però di circa il 10 - 15 per cento. Se la raccolta è meno frequente (ca. 3 - 4 volte per stagione), la produttività delle api non viene pregiudicata.

Il veleno d'api viene prodotto in primo luogo nell'Europa dell'Est, in estremo Oriente, in Nordamerica e in Sudamerica. In Svizzera non vi è alcuna produzione commerciale di veleno d'api. Non è noto a quanto ammonta la produzione di veleno d'api a livello mondiale. Per impieghi particolari in medicina e in biologia si possono ottenere singole componenti attive del veleno d'api con una procedura di separazione cromatografica (Dotimas e Hider, 1987) oppure mediante moderne tecniche di genetica molecolare (Müller, 1997).

Composizione del veleno d'api e esigenze di qualità

Il veleno d'api appena secreto è un liquido opalescente giallognolo sciropposo. È amarognolo, ha l'odore aromatico pungente del miele ed è a pH acido (tra 4,5 e 5,5). Il tenore d'acqua nel veleno d'api varia tra il 55 e il 70 per cento.

Il veleno d'api è una miscela estremamente complessa costituita soprattutto (80%) da proteine. Queste ultime sono sostanze ad alto (proteine) o a basso (peptidi) peso molecolare. I più importanti composti a basso peso molecolare sono le amine biogene e il feromone di allarme.

Tab. 1. Composizione del veleno d'api

Sostanza	Quantitativo in %	Sostanza	Quantitativo in %
Proteine		<i>Amine biogene</i>	
Fosfolipasi A	10 -12	Istamina	0,5 - 2
<i>Ialuronidasi</i>	1 - 3	Dopamina	0,2 - 1
<i>Fosfatasi, glucosidasi</i>	1 - 2	Noradrenalina	0,1 – 0,5
Peptidi		<i>Zucchero (glucosio, fruttosio)</i>	2
<i>Mellittina</i>	50 - 55	<i>Fosfolipidi</i>	5
<i>Secapina, peptide degranulante i mastociti</i>	1,5 - 4	<i>Aminoacidi</i>	
<i>Tertiapina, apamina, procamina</i>	2 - 5	<i>Sostanze volatili (feromone)</i>	4 - 8
<i>Altri piccoli peptidi</i>	13 -15	<i>Sostanze minerali</i>	3 - 4

Dati relativi alla sostanza secca secondo Dotimas, Hider (1987) e Skenderov, Ivanov (1983).

Il fattore più importante per una qualità ottimale del veleno d'api è una raccolta corretta (v. sopra). Le impurità di polline, di miele e di altre componenti della colonia devono essere evitate. Non esiste ancora alcuna norma internazionale per stabilire la qualità del veleno d'api. La norma figurante nel riquadro riportato di seguito viene utilizzata in aziende di produzione e in quelle farmaceutiche.

Norma di qualità per il veleno d'api (secondo Skenderov e Ivanov, 1983 e Müller, 1988)

Criteri di qualità

Esigenze

Proprietà organolettiche:	tipiche
2% di soluzione di veleno d'api:	estinzione con 420 nanometri, inferiore a 0,55
Tenore d'acqua:	inferiore a 2%
Sostanze insolubili in acqua:	inferiore a 0,8%
Zucchero:	inferiore a 6,5%
Attività biologica di ialuronidasi, fosfolipasi, mellittina, inibitore della proteasi:	corrispondono
Test radioimmunologico:	corrispondono
Tossicità:	LD50 3,7 0,6 mg/kg*

* - LD50 – Dose con la quale sopravvive il 50 per cento di topolini dopo iniezione intravenosa.

Effetti e applicazioni

Non esiste un altro prodotto apicolo con effetti biologici così molteplici come il veleno d'api. È da considerarsi, in assoluto, il prodotto più intensamente studiato nell'ambito della ricerca biologica e

medica. A livello mondiale è anche il prodotto che gode di maggiori riconoscimenti nella medicina tradizionale. Il veleno d'api o le sue componenti vengono impiegati nell'apiterapia, nell'allergologia (Müller, 1998) nonché nella biologia sperimentale (p.es. Bkaly, 1997). Negli Stati Uniti con "apiterapia" si intende in primo luogo una terapia effettuata con il veleno d'api. I vari effetti biologici e farmacologici sono riassunti nella tabella 2. Tratteremo gli effetti tossici in seguito. Per dettagli e ulteriori note bibliografiche si veda Skenderov e Ivanov (1983); Banks e Shipolini (1986), nonché Dotimas e Hider (1987). Gli effetti biologici del veleno d'api sono molteplici e in parte contrastanti. Al fine di ottenere effetti biologici specifici occorre impiegare singole componenti del veleno d'api. Anche per il veleno d'api, come per molti medicinali, oltre agli effetti terapeutici occorre considerare gli effetti collaterali. Rispetto all'effetto delle singole componenti, il veleno d'api grezzo

Tab. 2: effetti biologici del veleno d'api e delle sue componenti

Componenti	Effetto
Mellittina	Peptide biologicamente attivo e principio attivo più importante. Dosi elevate provocano infiammazioni, dolori e broncospasmi e diminuiscono la pressione arteriosa. La mellittina inibisce la coagulazione del sangue, è un efficace antibatterico, è un agente immunosoppressivo, protegge contro le radiazioni ed è efficace sul sistema nervoso centrale. Dosi esigue di mellittina agiscono come antinfiammatorio. Ha evidente attività citotossica ed ha un effetto emolitico.
Fosfolipasi A_2	Enzima che distrugge i fosfolipidi e danneggia la membrana cellulare dei globuli, riduce la pressione arteriosa e inibisce la coagulazione del sangue. La fosfolipasi è il più importante allergene e dunque la componente più nociva del veleno d'api.
Ialuronidasi	Enzima responsabile della penetrazione del veleno nei tessuti, dilata i vasi sanguigni e aumenta la permeabilità dei tessuti che di conseguenza causa un aumento del flusso sanguigno. È un allergene.
Fosfatasi acida	Allergene
Apamina	Peptide biologicamente attivo, è una neurotossina, stimola la liberazione del cortisone nel corpo e agisce come antinfiammatorio, aumenta la capacità immunologica e nel contempo è un agente immunosoppressivo.
Peptide degranulante i mastociti	Peptide, agisce analogamente all'apamina, degranula i mastociti liberando amine biogene e provoca dolori.
Inibitore della proteasi	Inibisce l'attività di diverse proteasi (p.es. la tripsina, la chimotripsina, la plasmina e la trombina), agisce come antinfiammatorio e antiemorragico.
Adolapina	Antinfiammatorio, antireumatico, analgesico.
Istamina	Dilata i vasi sanguigni e aumenta la permeabilità capillare. È un allergene.
Dopamina, nor-adrenalina	Neurotrasmettitori che agiscono sul comportamento e sulla fisiologia dei sensi.
Feromone di allarme	Mette in stato di allerta la colonia.
Veleno d'api completo*	Causa un'accelerazione del battito cardiaco e l'insorgenza di problemi respiratori. Inibisce l'azione dell'enzima ialuronidasi (principale responsabile della distruzione degli elementi che costituiscono la parete dei vasi), riduce l'efficacia di sostanze tossiche che provocano uno stato infiammatorio, riduce il tasso di colesterolo. Il ventaglio terapeutico è molto più ampio rispetto a quello delle singole componenti.

*soltanto effetti che non sono riconducibili alle singole componenti

ha una tossicità molto inferiore (Skenderov, Ivanov, 1983). Singole componenti del veleno d'api hanno effetti tossici se la dose impiegata è 20 – 50 volte superiore a quella prescritta, mentre il veleno d'api ha effetti tossici se la dose somministrata è 200 – 500 volte superiore alla dose terapeutica.

Il riquadro rappresenta un breve riassunto sulla scorta dei dati estrapolati dalle opere di Dotimas, Hider (1987) e di Skenderov, Ivanov (1983)

Reazioni alle punture d'api e alle allergie al veleno d'api

Punture d'api: reazioni nelle persone non allergiche

L'effetto biologico più manifesto del veleno d'api nell'uomo è legato alla puntura che provoca la tumefazione cutanea locale e dolore.

Cosa fare in caso di puntura d'api? Di solito una puntura d'api causa "soltanto" gonfiore che può venir immediatamente trattato con misure comuni (v. riquadro).

Non va sottovalutato il pericolo di gravi reazioni tossiche a partire da circa 50 punture nei bambini e da 100 - 500 punture negli adulti. In questi casi è necessario il ricovero in ospedale.

Punture pericolose: attorno all'occhio e alla bocca

Le punture attorno agli occhi, sulle tempie o direttamente nell'occhio sono sempre pericolose e richiedono quindi l'immediato intervento medico, non da ultimo perché provocano forti dolori e gonfiori.

Come trattamento preliminare, si consiglia di risciacquare l'occhio con abbondante acqua corrente fredda finché il dolore diminuisce.



Foto U. Müller

Foto 3: Gonfiore causato da puntura d'ape attorno all'occhio

Le punture particolarmente pericolose sono quelle su lingua o nella faringe: nel giro di pochissimo tempo la vittima può infatti rischiare di morire per asfissia a causa del rapido rigonfiamento della mucosa. In questi casi l'aiuto può venir prestato unicamente dal medico, che va chiamato seduta stante. Fino al suo arrivo, succhiare qualche cubetto di ghiaccio oppure ingerire sorsate di bevande refrigerate, onde rallentare il rigonfiamento.

Punti da un'ape? Ecco cosa fare

Asportare il pungiglione: in caso di puntura d'ape, il pungiglione resta conficcato nella pelle insieme alla vescichetta del veleno. Per prima cosa occorre asportare il pungiglione, spingendolo delicatamente verso l'alto con l'unghia. Non afferrare il pungiglione con due dita, perché in tal modo c'è il rischio di riversare tutto il contenuto della vescichetta nell'epidermide.

Raffreddare: in seguito, occorre raffreddare la zona punta – sede di bruciore, prurito e dolore - tramite impacchi freddi di acqua e aceto (1/3 aceto e 2/3 acqua), oppure con i cosiddetti "coldpack", con cubetti di ghiaccio, spray raffreddante o alcol. Si consiglia anche di applicare qualche fettina di cipolla fresca o un po' di tintura di propoli. Tenere a riposo la parte del corpo colpita, possibilmente in posizione rialzata.

Visita medica: in caso di gonfiore eccessivo o forti dolori oppure qualora nei giorni successivi la puntura dovessero manifestarsi dolori molto forti o strisce rosse sottocutanee, occorre consultare il medico. Di norma i comuni disturbi da puntura scompaiono rapidamente (a distanza di 1 - 3 giorni) e la lesione guarisce velocemente.

(Müller, 1988)

L'apicoltore si tutela contro le rivendicazioni di responsabilità civile nel caso di punture d'api stipulando un'assicurazione di responsabilità civile, inclusa, ad esempio, nell'abbonamento alla rivista apicola "Schweizerische Bienen-Zeitung".

Punture d'api e allergia al veleno d'api

Le punture d'api possono rivelarsi molto pericolose per chi è allergico all'apina. Circa il 5 per cento della popolazione svizzera denota reazioni allergiche alle punture d'insetti come ad esempio api, vespe, calabroni o bombi (Müller, 1998). Vi sono vari gradi di reazioni allergiche e in casi estremi una puntura d'ape può provocare anche la morte. In Svizzera una media di 1 - 2 persone all'anno muore a causa di una puntura d'ape o di vespa (Sasvary e Müller, 1994). Gli apicoltori sono particolarmente esposti alle punture d'api. Le probabilità che un apicoltore sviluppi un'allergia al veleno d'api sono maggiori se è raramente bersaglio di punture. Infatti si è constatato che la sensibilizzazione alle punture è strettamente collegata al numero di una particolare classe di anticorpi (le immunoglobuline di tipo E, IgE) che tende a decrescere con il passare del tempo. Se un soggetto viene punto e nel giro di 2 - 3 mesi è punto nuovamente, ha una probabilità altissima di sviluppare una reazione. Se invece è bersaglio di punture simultanee o successive in un breve periodo di tempo, la probabilità decresce. Gli apicoltori vittime di oltre 200 punture all'anno non sviluppano praticamente alcuna allergia (Eich-Wanger e Müller, 1998).

Tra le reazioni allergiche alle punture d'api vi sono le estese reazioni locali e le reazioni comuni.

Estese reazioni locali: non sono contigue alla regione interessata dalla puntura, tendono piuttosto ad estendersi oppure a coinvolgere l'intera estremità. Tali gonfiori possono essere molto dolorosi e durare per lungo tempo (oltre 24 ore).

Reazioni comuni: i primi sintomi compaiono già pochi minuti dopo che il soggetto è stato punto. I sintomi principali sono: arrossamenti nella regione colpita e prurito. Possono seguire brividi, vomito, nausea, difficoltà respiratorie, nonché notevole gonfiore in viso. Il caso peggiore si verifica quando vi è choc anafilattico, ossia un blocco della circolazione sanguigna che mette il soggetto in grave pericolo di vita.

In caso di punture tutti coloro che sono allergici al veleno d'api devono avere i medicinali prescritti dal medico a portata di mano (v. riquadro sottostante). Se la reazione ai medicinali dovesse tardare vi è ancora tempo a sufficienza per recarsi da un medico. Dato che i sintomi a gravi reazioni allergiche compaiono già dopo pochi minuti occorre somministrare un medicamento con efficacia immediata (v. riquadro).

Terapia d'emergenza per allergici

- In caso di puntura d'ape ingerire immediatamente le compresse prescritte dal medico.
- Tenere a portata di mano l'adrenalina (Epipen ®), che va iniettata subito per via intramuscolare o sottocutanea alle prime reazioni generiche di allergia, come arrossamento, gonfiore, prurito, brividi, vomito, nausea o difficoltà respiratorie.
- Qualora vi sia il seppure minimo sospetto di reazione di tipo allergico, occorre chiamare il medico di pronto intervento onde evitare inutili complicazioni o, in casi estremi, addirittura la morte.
- A titolo di trattamento preliminare (sino all'arrivo del medico), occorre far coricare il paziente in stato di choc e tenerlo al caldo con una coperta. Se si verifica arresto respiratorio o cardiaco, finché arriva il medico si consiglia a coloro che hanno adeguate conoscenze (acquisite al corso samaritani) di procedere alla respirazione bocca a bocca o al massaggio cardiaco. Qualsiasi altro intervento va lasciato al medico.

Fonte: Müller (1988); Reimers e Müller (1998)

Desensibilizzazione

Per chi è allergico al veleno delle api esiste la possibilità di farsi desensibilizzare presso tutti gli ospedali universitari svizzeri. Il centro all'avanguardia nel campo della desensibilizzazione da punture di insetti è la Clinica medica dell'ospedale Ziegler di Berna condotta dal professor Müller. Affinché sia efficace, la desensibilizzazione va portata avanti per 3 – 5 anni. La percentuale di successo di una desensibilizzazione è dell'80 per cento per quel che riguarda il veleno d'api e di circa il 95 per cento per il veleno delle vespe (Reimers e Müller). Agli apicoltori allergici è vivamente consigliata. Rispetto ad altri soggetti allergici al veleno d'api, gli apicoltori hanno mostrato una percentuale di successo maggiore per quel che riguarda la desensibilizzazione (Eich-Wanger, Müller, 1998). Le persone allergiche in età avanzata sono particolarmente a rischio e sono vivamente invitate a farsi desensibilizzare.

Per informazioni più esaustive relative alle allergie al veleno d'api e alla desensibilizzazione si prega di consultare l'opera di Müller (1988) e, per informazioni più recenti, quella di Reimer e Müller (1998). Eich-Wanger e Müller (1998) si sono occupati segnatamente delle allergie al veleno d'api presso gli apicoltori.

Bibliografia

- Banks B.E.C., Shipolini R.A., (1986) Chemistry and pharmacology of honey-bee venom. in: Venoms of the Hymenoptera (Piek, T., Editor). Academic Press, London, 330-416.
- Benton A. W., Morse R.A., Stewart J. D. (1963) Venom collection from honey bees, Science 142, 228-230.
- Bkaily G., Simaan M., Jaalouk D., Pothier P. (1997) Effect of apamin and melittin on ion channels and intracellular calcium of heart cells, Bee Products. Properties, Applications, and Apitherapy Symposium Tel Aviv, 203-211
- Dotimas E.M., Hider R.C., (1987) Honeybee venom, Bee World 68 (2) 51-70.
- Eich-Wanger C., Muller U.R., (1998) Bee sting allergy in beekeepers, Clinical and Experimental Allergy 28 (10) 1292-1298
- Fakhim-Zadeh K., (1998) Improved device for venom extraction., Bee World 79 (1) 52-56

- Krivtsov, N., Lebedev, V. (1995) Bienenprodukte, Niva Verlag, Russland (Russ.)
- Markovic, O., Mollnar, (1954) L., Isolation of and determination of bee venom, *Chemicke Zvesti*, 8, 80-90
- Müller U.R., (1988) Insektenstichallergie. Klinik, Diagnostik und Therapie, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- Müller U., Fricker M., Wymann D., Blaser K., Cramer R. (1997) Increased specificity of diagnostic tests with recombinant major bee venom allergen phospholipase A2, *Clinical and Experimental Allergy*, 27 (8) 915-920
- Nencev, P., Pihov, I. and Andonova, S. (1995) Yielding Bee Venom, Videofilm, Schweizerisches Zentrum für Bienenforschung, 3003 Bern
- Nowotnick K., (1992) Bienengift - Anwendung und Gewinnung, *Allg. Dtsch. Imkerztg.* (4) 12-14.
- Reimers A., Müller U. (1998) Bienen- und Wespengiftallergie, *Der informierende Arzt*, 19, 602-608
- Sasvary T., Müller U. (1994) Todesfälle an Insektenstiche in der Schweiz 1978 bis 1987, *Schweiz.Med.Wochenschr.*, 124, 1887-1894
- Schmidt J.O und Buchmann, S. (1992) Other products of the Hive, bee venom, in: *The Hive and the Honey Bee* (Graham, J.M., Editor) Dadant & Sons, Hamilton, IL, 1209-1269.
- Simics M., (1998) Commercial bee venom collection, *Bee Biz* 7, 19-20
- Skenderov, S. und Ivanov, T. (1983) Bienenprodukte Zemizdat Verlag, Sofia (Bulg.)