

Mykotoxiny

prof. MUDr. Rudolf Štětina, CSc.

Katedra toxikologie

Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Hradec Králové

Základní charakteristika

Mykotoxiny jsou sekundární metabolity hub, stejně jako jiné produkty, jako na příklad antibiotika, alkaloidy aj. Sekundární metabolity jako takové nejsou esenciální pro růst hub, jejich syntéza je řízena speciálními enzymy sekundárního metabolismu. Tyto enzymy mohou být ovládány podobnými mechanizmy jako enzymy primárního (esenciálního) metabolismu. Typickými induktory syntézy mykotoximů u hub jsou např. kovy (Zn, Cd) indukují syntézu AFB₁ u *Aspergillus parasiticus*).

Účinky mykotoxinů

Akutní a chronická toxicita.

- Různé MT mají specifické účinky na různé orgány. Aflatoxiny a ochratoxiny jsou hepatotoxické, přičemž ochratoxiny jsou rovněž nefrotoxické. K nefrotoxickým mykotoxinům patří rovněž citrinin. Některé trichothecenové mykotoxiny jsou toxické pro trávicí trakt a vyvolávají zvracení (vomitoxin).
- Pro studium účinku mykotoxinů byla využívána řada biologických modelů, zásadní význam mají ovšem nálezy získané na laboratorních zvířatech.

Účinky mykotoxinů

Cytotoxicita.

- Mykotoxiny vyvolávají v buňkách řadu biochemických změn, kterové vyývají speciické pro daný mykotoxin. Některé MT specificky inhibují syntézu DNA (AFB₁), některé syntézu RNA (patulin), některé syntézu bílkovin (ochratoxin A). Účinky mykotoxinů na kultury lidských a savčích buněk se mohou značně lišit podle toho, zda jsou buňky schopny aktivovat mykotoxiny na jejich reaktivní metaboity. Typickým případem je AFB₁. Tento mykotoxin je sám o sobě nereaktivní a netoxický. V buňkách (zejména hepatocytech) je však cytochrom P450 –dependentními oxidázami aktivován na AFB₁-8,9-epoxid, který je velice reaktivní a váže se na buněčné makromolekuly. Vazba tohoto metabolitu na guanin v DNA je příčinou jeho mutagenity a karcinogenity.

Účinky mykotoxinů

Imunosupresivní účinky

- V roce 1913 byla na Sibiři pozorována intoxikace označená jako alimentární toxická aleukie (ATA), vyznačující se progresivní leukopenií, granulopenií a s a mortalitou až 60%. Funkce imunitního systému byla silně potlačena. Příčinou tohoto onemocnění lidí i hospodářských zvířat byla konzumace zplísňeného obilí, infikovaného houbami kmene *Fusarium* produkujícími epoxytrochotheseny.

Teratogenita

- AFB₁ a ochratoxin A vyvolávají u experimentálních zvířat (potkanů) resorpci embryí. Teratogenicita ochratoxinu A je přičítána jeho schopnosti inhibovat proteosyntézu.

Účinky mykotoxinů

Mutagenita.

- Mykotoxiny které reagují s DNA mají mutagenní a karcinogenní vlastnosti. Nejtypičtějším zástupcem je AFB₁ a sterigmatocystin-O. mezi další mutagenní a karcinogenní mykotoxiny patří patulin, kyselina penicilová, rubroskyrin, luteoskyrin, rugulosin a některé další.

Další účinky.

- Mykotoxiny mohou mít i jiné účinky. Jsou známy i účinky anabolické a astrogenní, které má např. zearalenon. Některé mykotoxin mohou vyvolat i vznik diabetu, což je vlastnost kys. tereové.

Toxické účinky aflatoxinu B₁

- **Toxické účinky u lidí byly popsány při intoxikaci lidí v Indii po požití silně kontaminované rýže (až 15 mg/kg). Příznaky otravy se projevovaly žloutenkou, horečkou , ascitem otoky nohou , zvracení. Fatální případy se objevovaly po požití 2-6mg denně po dobu 1 měsíce. Tehdy zemřelo 106 ze 397 intoxikovaných lidí, muži byli k intoxikaci citlivější. Patologické nálezy byly podobné jako u experimentálně intoxikovaných opic, c výskytem centrilobulární nekrózy v játrech.**
- **AFB1 však není sám o sobě toxický, je účinný až po metabolické aktivaci mikrosomálními cytochrom p450 dependentními oxidázami na aktivní metabolit AFB1 –8,9-oxid. Tato epoxidová forma aflatoxinu B1 je velmi reaktivní a váže se na buněčné makromolekuly, bílkoviny, RNA a DNA.**

Srovnání LD₅₀ AFB₁ pro různé species

Druh	LD₅₀ perorální podání, mg/kg
Káčata	0,36-0,73
Potkani samci	7.2
Potkani samice	17,9
Myši	60
Křeček	10,2
Morče	1,2-4
Pavián	2
Makak	7,8

STERIGMATOCYSTIN

PRODUCTION – *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. bipolaris* ,

OCCURENCE - Africa

TOXICITY –

IN HUMANS – intoxications in Africa, disturbance of liver function, cirrhosis

RATS – LD₅₀ 160mg/kg p.o., 60 mg /kg i.p.

mutagenic in *Salmonella typhimurium*

Carcinogenic in rats – induction of hepatocellular carcinoma

Stetigmatocystin

- **Toxický pro řadu species**
- **Poškozuje játra a ledviny, vyvolává cirhózu**
- **Inhibuje syntézu DNA a buněčné dělení**
- **Mutagenní a karcinogenní látka**
- **LD₅₀ pro potkany 120 mg/kg**
- **Podobné účinky verzikolorin**

OCHRATOXIN A

PRODUCTION *Aspergillus ochraceus*, *Penicillium verucosum*

OCCURENCE Up to 1000 µg/kg, grains, cofee beans, all over the world

TOXICITY

IN MAN Fatal renal disease in Balcan countries, Balcan nefropathia

IN RATS- 210 µg/kg (max toler. Dose) renal cell adenomas,
developmental toxicity- 5 mg/kg i.p. to pregnant females – foetal malfomations.

MOUSE- 40 mg/kg - 44 "weks, hepatocellular tumours, renal adenomas

MUTAGENIC OR CARCINOGENIC EFFECTS

Induction of DNA breaks in cultured Chinese hamster cells, induction of mutations

MECHANISMS OF ACTION, METABOLISM

4-hydroxyochratoxin A- formed by cyt P450 enzymes

Ochratoxiny A, C

- **Producent - *Aspergillus ochraceus***
- **Jižní Afrika- kontaminované kukuřice**
- **Nefrotoxické účinky u ovcí, ale i lidí – Dánsko, balkánská endemická nefropatie.**
- **Teratogenní, karcinogenní pro myši-**
- **reverse toxického účinku fenylalaninem**

Trichotheceny

- **Typický zástupce – T- toxin :**
- **Nálezy u exp. zvířat i u lidí:**
- **Hemoragie střev, buněčná nekroza aktivně se dělících buněk thymu, ovarií, sleziny, varlat.**
- **Zvracení**
- **Destrukce kostní dřeně**
- **Meningeální hemoragie, krvácení do střev a plic**

DEOXYNIVALENOL (VOMITOXIN)

PRODUCTION: *Fusarium graminearum, semitectum, culmorum*

OCCURENCE: maize, rice, barley, North America, Europe, Japan, Africa China

TOXICITY:

IN MAN: China , India, acute mycotoxicosis in 1984 and 1988, Several hundred cases, latent period 5 –30 min., nausea vomiting, abdominal pain, diarrhoea, headache, no deaths

IN RODENTS: i.p. administration 10-1000mg/kg – extensive necrosis of GIT, bone marrow and lymphoid tissues.

MUTAGENIC OR CARCINOGENIC EFFECTS

No mutagenicity in *Salmonella typhimurium*, no induction of chromosome aberrations in CHO cells.

MECHANISMS OF ACTION, METABOLISM

Rodents – metabolised to de-epoxynivalenol

FUMONISIN B₁ AND B₂

PRODUCTION: *Fusarium moniliforme*

OCCURENCE: Maize, incl. Europe

TOXICITY:

IN MAN-no data available

HORSES- Equine hepatoencephalomalacia after 0.125 mg/kg/day i.v. for 9 days

Neurotoxicoses, oedema of the brain, tetanic convulsions on 8th day

RAT-hepatoma cells in vitro, LD₅₀ 2 – 10 µg/ml

MUTAGENIC OR CARCINOGENIC EFFECTS

Not mutagenic in *S. typhimurium* TA100, no UDS induction

FUSARIN C- Induction of DNA breaks, mutagenmic in *S. Typhimurium*, aberration of chromosomes in V 79 Chinese hamster cells

NIVALENOL

PRODUCTION: *Fusarium nivale*

OCCURENCE: maize, rice, Canada, Europe, Japan, Korea

TOXICITY:

IN MICE: 30mg/kg diet 2 years – no tumours

30 mg/kg bw. 24 days – erythropenia, leukopenia.

IN RATS: Change in proliferating cels of smal intestine, germ centers of lymph nodes, spleen, thymusn and bone marrow.

MUTAGENIC OR CARCINOGENIC EFFECTS

Slight induction of chromosome aberrations in CHO cells.

MECHANISMS OF ACTION, METABOLISM

Rodents – metabolised to de-epoxynivalenol, inhibition of proteosynthesis

FUSARENON X

PRODUCTION: *Fusarium* together with nivalenol and zearalenon

OCCURENCE: maize, rice, many countries

TOXICITY:

IN MICE: diarrhoea, vomiting, hypoaemia of the intestine, skin irritation, necrosis of the epidermis

IN RATS: diet 7 mg/kg – 2 years – chronic bronchopneumonia, no tumours, 50% survival

MUTAGENIC OR CARCINOGENIC EFFECTS

No mutagenicity in *Salmonella typhimurium*, low induction of DNA breaks in cultured human cells.

MECHANISMS OF ACTION, METABOLISM

Rodents – inhibition of protein and DNA synthesis.

T-2 TOXIN

PRODUCTION: *Fusarium sporotrichoides*

OCCURRENCE: grains, production up to 1 g/l, Europe, Africa

TOXICITY:

IN MAN: ATA- alimentary toxic aleukia, tolerance level 0.1 mg/kg T-2 toxin

1st stage: hyperaemia of the oral mucosa, fever, nausea, vomiting, oesophagitis, gastritis, gastroenteritis

2nd stage: leukopenia, granulopenia,

3rd stage: hemorrhagic diathesis, necrotic laryngitis, total closure of the larynx, marked leukopenia, platelet diminution, anemia, anorexia.

4th stage: recovery, susceptible to infections mortality rates 50%

Toxicity for rat hepatoma cells 1-5 ng/ml

MICE: pulmonary adenomas (20%) hepatocellular adenomas, hyperplasia of forestomach.

Alimentární toxická aleukie

Stadia nemoci

- 1) lokální iritace sliznice ústní dutiny, slabost, horečka, poruchy spánku
- 2) leukopenie, granulopenie
- 3) petechie, kožní vyrážky po celém těle
- 4) sekundární infekce

Patulin

- **Nestabilní za alkalických podmínek**
- **Má širokospektré antibiotické účinky**
- **Karcinogenní, mutagenní látka**
- **Inhibuje syntézu DNA a RNA u savčích buněk**
- **Inhibuje membránovou ATPázu, transport Na**

Citrinin

- **Pen. Citrinum**
- **Toxický pro bakterie, inhibuje syntézu RNA, DNA, proteosytézu**
- **Vyvolává patologické změny v primárních tubulech ledvin**

Zearalenon

- **Fusaria, , kukuřice , ječmen, oves**
- **Estrogenní a anabolické účinky**
- **Málo toxický**

Cytochalasin B, E

Toxické , úmrtí za 2 – 18 hodin

Hromadění tekutiny v peritoneální a pleurální dutině

Asi účinkuje přímo na stěny kapilár

Smrt způsobena šokem

Nekroza jater, ledvin, sleziny