





## Irodalmi áttekintés

# Fumonizin mikotoxinok átalakulása az emésztés során, toxikus hatásuk, valamint biológiai hatástalanításuk

VARGA-SZATMÁRI Viktória<sup>1,2\*</sup> , VARGÁNÉ VISI Éva<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Élettani és Takarmányozástani Intézet, Élettani és Állategészségügyi Tanszék, Agrár Biotechnológia és Precíziós Nemesítés az Élelmiszerbiztonságért Nemzeti Laboratórium, Kaposvár, 7400 Guba S. u. 40.

<sup>2</sup>HUN-REN-MATE Mikotoxinok az Élelmiszerláncban Kutatócsoport, Kaposvár, 7400 Guba S. u. 40.

### **ABSTRACT - Fumonisin mycotoxins: the effect of digestion on the different forms. Toxic effects and biological detoxification. - Review**

**Author:** Viktória VARGA-SZATMÁRI<sup>1,2</sup>, Éva VARGÁNÉ VISI<sup>1</sup>

**Affiliation:** <sup>1</sup>Department of Physiology and Animal Health, Institute of Animal Physiology and Nutrition, Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Agrobiotechnology and Precision Breeding for Food Security National Laboratory, Guba S. Str. 40, Kaposvár, H-7400, Hungary; <sup>2</sup>HUN-REN-MATE Mycotoxins in the Food Chain Research Group, Guba S. Str. 40, Kaposvár, H-7400, Hungary

Mycotoxin contamination can occur at almost all levels of food production, processing, storage and distribution, and causes significant economic damage in animal husbandry, animal and crop production. Ingestion of foodborne mycotoxins can cause numerous diseases and health impairments. This review presents the different forms of fumonisin that can occur in foods and feeds, as well as the possible effects of digestion on these forms. The description of the toxicity of fumonisins includes the biochemical background, the different degree of toxicity of individual fumonisin metabolites, and the caused detrimental health effects on different species. The biological detoxification of mycotoxins has an advantage over physical and chemical methods with respect to nutrient losses, therefore this review focuses on the biological processes that can lead to the elimination of fumonisins. The presented methods involve bacterial binding and degradation that can promote the detoxification of fumonisins consumed with food or feed.

**Keywords:** fumonisin, gastrointestinal tract, food matrix, digestion, bioaccessibility

## BEVEZETÉS

A penészgomba populációk szaporodásuk azon fázisában, mikor képződésük és pusztulásuk egyensúlyba kerül, szekunder anyagcseretermékeket hoznak létre. Egyes penészgomba fajok szekunder anyagcseretermékként mikotoxinokat is termelhetnek. A mikotoxinok kialakulásához nem elégséges csupán az adott faj genetikai potenciálja, hanem az alábbi környezeti feltételeknek is teljesülniük kell: 1. megfelelő hőmérséklet, 2. megfelelő nedvességtartalom, 3.

\*CORRESPONDING AUTHOR

Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Élettani és Takarmányozástani Intézet

✉ 7400 Kaposvár, Guba Sándor utca 40., ☎ +36 (20) 246-8814

E-mail: [varga-szatmari.viktoria@phd.uni-mate.hu](mailto:varga-szatmari.viktoria@phd.uni-mate.hu)

elegendő oxigén, 4. megfelelő és elegendő mennyiségű szubsztrát, 5. szükséges relatív páratartalom. A biogazdálkodás térhódítása és a növényvédőszerrel egyre hangsúlyosabb kiszorulása növeli a penészgombák túlélési esélyeit, ezáltal a mikotoxinok termelődése sem kerül kellő mértékben visszaszorításra. Ezen felül egyes rovarok hozzájárulnak a penészgombák terjesztéséhez, melynek következtében a növények nagyobb arányban fertőződhetnek (Freire és mtsai, 2017; Kovács, 2019). A mikotoxinok kis molekulatömegük miatt kifejezett antigénhatással nem rendelkező toxikus vegyületek. Elviselik a magas hőmérsékletű (100-110 °C) hőkezelést, nem bomlanak le a főzés, melegítés során. Kémiai stabilitásuknak köszönhetően az élelmiszerek tárolása és feldolgozása során sem bomlanak le (Dawlal és mtsai, 2019). A gyomornedv sósavtartalmának ellenállnak, a szervezetben akkumulálódhatnak. A placentán átjutva a magzatra is veszélyt jelentenek ezek a metabolitok, valamint tejjel kiválasztódva az újszülött egészségét is károsítják. A FAO adatai szerint a világ gabonatermelésének körülbelül 25%-át az FB1 szennyezettségnek leginkább kitett gabonák - az árpa, búza és kukorica - adják, melyek nem csak a humán táplálkozásnak, hanem az abrakfogyasztó haszonállatok (sertés, baromfi, kérődzők) takarmányainak alapját is képezik. Súlyos esetben a szennyezett tételek fogyasztásra, takarmányozásra már nem alkalmasak, ezért azok növelik az élelmiszervesztés mértékét. Továbbá kiemelendő tény, hogy a mikotoxinok által kiváltott betegségek gyógykezelési költségei növekvő tendenciát mutatnak. A mikotoxinnal szennyezett élelmiszer vagy takarmány elfogyasztása a gyomor-bélrendszeri traktust érinti elsőként. A bélrendszer normál működése, a szervezet teljes egészére hatással van (emésztés, abszorpció, helyi immunválasz, mikrobiom összetétele). Az emésztőtraktus egyik feladata a patogén kórokozók és toxinokkal szembeni védekezés. A fumonizinek és származékaik a vékonybélből szívódnak fel, a véráramon keresztül számos szervhez (máj, vese, tüdő, nyelőcső, agy) eljutnak és kifejtik káros hatásukat. Mindezekből következik, hogy a mikotoxinok jelenlétével és a mikotoxinok és származékaik okozta megbetegedések (mikotoxikózisok) veszélyével fokozottan számolni kell a jövőben, amennyiben nem teszünk hatékony lépéseket annak érdekében, hogy termelődésüket visszaszorítsuk, vagy mennyiségüket a kontaminálódott táplálékban csökkentjük.

Az 1960-as évek óta a mikotoxinok mintegy 400 féle változatát fedezték fel (Liu és mtsai, 2022). Világszinten a táplálékban leggyakrabban előforduló mikotoxinok az *aflatoxinok* (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2, AFM1); a *zearalenon* (ZEA); az *ochratoxinok*; a *fumonizinek* (főként FB1, FB2, FB3, FB4); a *trichotecének* (főként DON, T-2, HT-2) és a *patulin* (PAT) (Liu és mtsai, 2022).

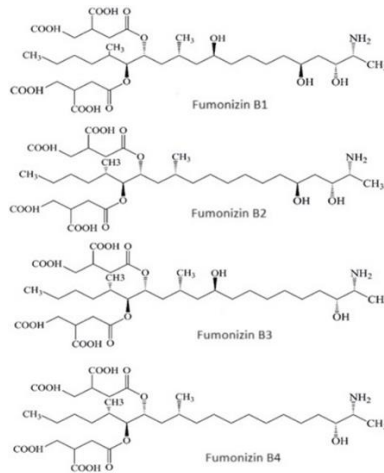
## A FUMONIZINEK SZERKEZETE ÉS ELŐFORDULÁSI FORMÁI A TÁPLÁLÉKBAN

A fumonizinek a poliketidek csoportjába tartozó természetes bioaktív anyagok, amelyeket különböző mikroorganizmusok termelnek és a gazdaszervezetre nézve káros hatással rendelkeznek (Ridley, 2009; Braun és mtsai, 2017). A fumonizineket főként a *Fusarium* penészgombafajok termelik, elsősorban a *F. verticillioides* és a *F. proliferatum*, de a fekete *Aspergillus* és néhány *Tolypocladium* penészgomba faj esetében is megfigyelték már a fumonizinek termelődését (Frisvad és mtsai, 2007; Mogensen és mtsai, 2010). A fumonizineknek többféle szerkezeti formája ismert, a szakirodalom négy fő fumonizinanalog csoportot különböztet meg (A, B, C, P), melyek közül a legelterjedtebb a fumonizin B1, B2, B3 és B4. A B-csoporton belül a fumonizin B1 fordul elő a leggyakrabban (Kovács, 2019). A fumonizin B-csoportot képviselő vegyületek közül az FB1-3 előfordulási aránya kukoricában a következőképpen alakul: FB1:FB2:FB3 – 12:4:1 (Li és mtsai, 2024). A FB4 a többihez képest nagyon kis mennyiségben fordul elő. Magyar kutatók írták le először, hogy egyes *F. verticillioides* törzsek képesek termelni zsírsavval acilezett fumonizineket (*O*- és *N*-acil-FB1 származékok) is, amelyek jóval toxikusabbak, mint maga az FB1 toxin (Bartók és mtsai 2010; 2013; Csenki és mtsai, 2023).

A fumonizinek szerkezetileg hidroxí-eikozán származékok észterei (Kovács, 2019). A 20 szénatomos aminopentol alapvázhoz két propán-1,2,3-trikarbonsav oldallánc kapcsolódik észterkötéssel, illetve egy szabad aminocsoporttal is rendelkeznek (Braun és mtsai, 2017). Az FB analógok szerkezetükben csak kis mértékben térnek el egymástól. A FB1 toxin három hidroxilcsoportot, az FB2 és FB3 toxinok kettőt (az egyik hidroxil-csoport helyzetében különböznek egymástól), míg a FB4 csak egyetlen hidroxilcsoportot tartalmaz (1. ábra)

A fuzárium fajok számos szántóföldi kultúrnövényen elszaporodhatnak, ezek közül a kukorica és a búza a legjelentősebbek. Jelenlétük befolyásolja a növény növekedését és a termésmennyiséget. A fuzárium gomba a növény fejlődésének minden szakaszában képes megtámadni a gyökeret, szárát és a kálászt, mialatt a penészgomba már elkezd a mikotoxin termelését. A növények betakarítása, szárítása, tárolása során is folytatódik a mikotoxinok kialakulása, ezzel szennyezve az élelmiszer-, és takarmány-alapanyagot (Iqbal és mtsai, 2021). A fertőzött növény a penészgombával szembeni védekezés során képes a mikotoxinok szerkezetét módosítani, az így keletkező vegyületeket „maszkolt” mikotoxinoknak nevezzük (Rychlik és mtsai, 2014). A „maszkolt” mikotoxin kémiai módosítás révén jön létre xenobiotikumok hatására. A folyamat következtében a mikotoxinok számos folyamat (konjugáció, hidrolízis, redukció,

oxidáció) eredményeként a növény számára kevésbé toxikus molekulákká alakulnak át, mint amilyen az eredeti forma volt. A módosítás elősegíti a növénynek, hogy ezeket az átalakított metabolitokat a vakuólumokba zárja, majd ezen molekulák jellemzően egyesülnek a növényi sejtfal komponensekkel (Freire és mtsai, 2017). A glikozilálással megvalósuló konjugáció a növény számára védelmet nyújt, azonban az ember és az állatok szervezetében az emésztőrendszerben az endogén enzimes és/vagy a mikrobiális folyamatok dekonjugációt eredményezhetnek, azaz a glikozidkötés hidrolízisével felszabadulhat az eredeti forma, ezáltal „aktiválódik” a mikotoxin (Rychlik és mtsai, 2014; Jin és mtsai, 2021).



1. ábra. A fumonizin B1-4 analógok kémiai szerkezete (Kostic és mtsai, 2019)

A mikotoxinok többféle formában fordulnak elő a táplálékban, amelynek azért van jelentősége, mivel az egyes formák biológiai hozzáférhetősége (bio-assessibility) és toxicitása eltérhet egymástól. Rychlik és munkatársai csoportosítása szerint (2014) a szabad, módosítatlan forma (1) mellett jelen lehetnek mátrixhoz fizikailag vagy kémiaiilag kötött formában (2), valamint módosított formában (3) egyaránt. A módosítás lehet biológiai eredetű (3a) (pl. „maszkolt” mikotoxinok a növények esetében) vagy tisztán kémiai eredetű (3b). Utóbbi esetben a kémiai reakciókat az alapanyagok feldolgozása során alkalmazott lépések (pl. termikus eljárások) eredményezik. Emésztés során, illetve az emésztőrendszerben zajló mikrobiális folyamatok révén a módosult formák részben visszaalakulhatnak az eredeti szabad (1) formává.

A mátrixhoz kötött mikotoxinok (2) egy része az élelmiszer- vagy takarmánymátrixban fizikailag körbezárva helyezkedik el, míg más részük kovalens kötéssel kapcsolódik a makromolekulákhoz. A fumonizin mikotoxinok a trikarballilsav-részek funkciós csoportjai révén képesek kovalensen kapcsolódni a szénhidrátokhoz és fehérjékhez (Shier és mtsai, 2000, Seefelder és mtsai, 2003). A mátrixhoz kötött mikotoxinok jelentős része felszabadulhat az emésztés során, mikor a fizikai barriert képző makromolekulák hidrolizálnak az endogén enzimek hatására. A keményítőhöz kötött fumonizin mikotoxinok szabad fumonizinekké alakulhatnak az emésztés során (Humpf és Voss, 2004). A táplálékban a kötött formában jelen lévő FB1 mikotoxint főként kukoricából készült ételekben mutatták ki, azonban a mátrixhoz kötött forma jelen volt ezen kívül kukoricapehelyben, sörben, borban, rizsben, szójában, szárított gyümölcsökben, diófélékben és kutyatápanyagban is (Manyes és mtsai, 2013; Tan és mtsai, 2022; Yang és mtsai, 2023). A mátrixhoz kötött forma azt takarja, hogy a mikotoxin és a tápanyagkomponensek együttesen egy komplexet alkotnak. A mikotoxinok elsődlegesen nagyobb makromolekulákhoz kötődnek (fehérje, keményítő, cellulóz, hemicellulóz) (Tan és mtsai, 2022). A kötés módjának abból a szempontból van jelentősége, hogy a bevitt követően a mátrixból milyen ütemben szabadulnak fel a mikotoxinok az emésztés során, illetve a makromolekulához már nem kötődő forma milyen további átalakulásokban tud részt venni pl. hidrolízis, acilezés, mivel ez befolyásolja az eredeti forma biológiai hozzáférhetőségét.

A biológiailag módosított mikotoxinok (3a) úgy jönnek létre, hogy a mikroszkópikus penészgombák által képzett eredeti mikotoxin-szerkezet módosul, mikor a mérgegyanyag bekerül egy másik biológiai rendszerbe (növények, állatok, gombák vagy mikrobák) és a mérgegyanyagot felvevő szervezet megpróbálja azt detoxifikálni. Például egyes növények képesek a zearalenont és a dezoxinivalenolt glikozid képzéssel átalakítani, amely a növény számára detoxifikációt jelent, azonban a növényt táplálékként felvevő szervezetben ez a módosulat hidrolízis során visszaalakulhat az eredeti formává (Rychlik és mtsai, 2014; Jin és mtsai, 2021).

A kémiai módosított mikotoxinok (3b) esetében az áll az átalakulás hátterében, hogy az élelmiszer vagy takarmány előállításánál alkalmazott termikus és egyéb kezelések a mikotoxinok kémiai szerkezetének változását eredményezik. A fumonizin B1 szabad aminocsoportja képes reagálni a redukáló cukrokkal a Maillard reakcióban, így termikus műveletek esetében N-(1-dezoxi-D-fruktóz-1-il)-fumonizin B1, valamint N-(karboximetil)-fumonizin B1 származékok keletkeznek (Humpf és Voss, 2004; Falavigna és mtsai, 2012). Az

élelmiszerek lúgos kezelése (*Humpf és Voss, 2004*) során a fumonizin B trikarballilsav-részei hidrolizálhatnak (*Du és mtsai, 2017*).

A (3b) csoporthoz abban hasonlít a (2) csoport, hogy a mátrixhoz kötött mikotoxinok esetében is kialakulhat kémiai kötés a mikotoxin és a biomolekulák között, azonban a (2) csoport esetében a mikotoxin makromolekulához kapcsolódik, így a táplálék alap-mátrixához „rögzül”, míg a (3b) csoportba tartozó reakcióknál módosul(nak) a mikotoxinok funkciós csoportja(i), ez azonban nem jár makromolekuláris kötődéssel. A kémiai módosulás mindkét esetben (2 és 3b) többnyire az alapanyag feldolgozása során, emberi beavatkozás eredményeként jön létre. Ezzel szemben a (3a) csoport esetében a mikotoxin kémiai szerkezete egy biológiai rendszerben, enzimek által katalizált reakciók révén módosul.

## A FUMONIZINEK LEHETSÉGES ÁTALAKULÁSAI AZ EMÉSZTÉS SORÁN

Az emésztőrendszerben végbemenő folyamatok elősegíthetik a mikotoxinok szabad formájának kialakulását. A mátrixhoz kötött, vagy módosított formában jelen lévő fumonizin emésztés során való felszabadulása, illetve eredeti formába való visszaalakulása állhat annak a tapasztalatnak a háttérében, hogy a természetesen szennyezett táplálékmátrixból emésztést követően jelentősen több fumonizint mutatnak ki, mint emésztés előtt. Egy referenciaanyagban – in vitro emésztést követően – a FB1-3 összege 8010 µg/kg volt, míg a referenciaanyag forgalmazója által deklarált FB1 (2406 µg/kg) és FB2 módosulat (630 µg/kg) összege csupán 3036 µg/kg volt (*Dall’Asta és mtsai, 2009*). Ugyanezen szerzők kukoricalisztben RIMV modellben végzett emésztést követően a fumonizin koncentrációt 30-50%-kal nagyobbra mérték, mint az emésztés előtt. Ennek háttérében feltehetőleg az állt, hogy a fehérjék és a szénhidrátok által megkötött FB molekulák jelentős hányada a makromolekulák hidrolízise során felszabadult a táplálékmátrixból. A hidrolízis a FB esetében nem következett be, mivel a chimusban nem mutattak ki sem részlegesen, sem teljesen hidrolizált FB származékot (*Dall’Asta és mtsai, 2009*). Az alábbiakból az következik, hogy az emésztési folyamatok a mátrixhoz kötött formák szabadabbá válását eredményezhetik, de nem zárható ki a módosított pl. maszkolt formák felszabadulása sem. Összességében elmondható, hogy az emésztés olyan átalakulásokat eredményezhet az egyes formák arányában, amely megnövelheti a FB toxikus hatását.

A mikotoxinok biológiai hozzáférhetőségét (bioaccessibility) az határozza meg, hogy mekkora hányaduk van jelen, illetve alakul át felszívódásra alkalmas formába, miközben áthalad a gyomor-bél traktuson (*Versantvoort és mtsai,*

2004; *González-Arias* és *mtsai*, 2013). Egy részük eredendően szabad formában van jelen, míg egy másik részük az emésztés során a makromolekulák hidrolízisét követően válik szabaddá, illetve egy további hányaduk mikrobiális folyamatok következtében szabadul fel. A mikotoxinok vizes oldatának biológiai hozzáférhetősége gyakorlatilag 100 százalékának tekinthető. A táplálék mátrixok különbözősége hatást gyakorolhat a mikotoxinok biológiai hozzáférhetőségére, azaz különböző táplálékfajták esetében adott mikotoxin mennyiségből eltérő hányad válhat felszívódásra alkalmassá (*González-Arias* és *mtsai*, 2013).

A mátrixhatás, azaz a fumonizinek kötődése egyes tápanyagkomponensekhez, tehát hatást gyakorolhat a biológiai hozzáférhetőségre. Egy finomra és durvára darált kukoricaliszt *in vitro* emésztési vizsgálata során a fumonizinek eltérő biológiai hozzáférhetőségét figyelték meg. A modell a monogasztrikus állatok emésztőrendszerét imitálta, annak érdekében, hogy a száj, gyomor és vékonybél fázisban az emésztés alatti biokémiai folyamatokat és a tápanyagok biológiai hozzáférhetőségét tanulmányozni lehessen (*Versantvoort* és *mtsai*, 2004). A kutatás rámutatott arra, hogy a fumonizinek körülbelül 90%-a a vékonybélben szívódik fel, 10 % pedig a gyomorban és a vastagbélben. Továbbá kiemelték azt, hogy a biológiai hozzáférhetőséget számos tényező befolyásolja (kezelés, élelmiszer típusa, szerkezete, és más vegyületekkel való kölcsönhatása). Az *in vitro* emésztés során a finomra őrölt kukoricalisztból kisebb arányban (27%) szabadult fel a fumonizin, mint a durvára őrölt kukoricalisztból (35%), tehát a finomra őrölt kukoricaliszt esetében kisebb volt a fumonizin biológiai hozzáférhetősége. Ez a megfigyelés arra utal, hogy a fumonizin szoros mátrixkapcsolatot létesített a rezisztens keményítővel, redukáló cukrokkal, ásványi anyagokkal és lipidekkel, amely komponensek nagyobb arányban voltak jelen a finom kukoricaliszt mintákban, mint a durvában (*Massarolo* és *mtsai*, 2020). A fumonizinek a táplálékkomponensekkel alakíthatnak ki kovalens kötést, vagy fizikailag körbezárva helyezkednek el a mátrixban. Az emésztési folyamatok a két kötési módra másképpen hatnak. Az a forma, amelyik nem kovalens kötéssel kapcsolódik a táplálékhoz, az emésztés során szabad formájú fumonizinné alakulhat. A kovalens kötéssel a mátrixhoz kapcsolódó fumonizin származékok (pl. *N*-karboxi-metil-FB1) *in vitro* emésztése során azt találták, hogy ezek nem szabadulnak fel az emésztés során, az emésztőenzimek nem képesek a kialakult kovalens kötéseket felhasítani az *N*-alkil-FB1 és az *N*-acil-FB1 konjugátumokban (*Falavigna* és *mtsai*, 2012; *Braun* és *mtsai*, 2017). Ez számos kérdést és megoldásra váró feladatot felvet élelmiszerbiztonsági és egészségügyi szempontból is.

Emésztés során a fumonizín biotranszformációja az emésztőrendszerben lévő mikrobák tevékenysége révén is megvalósulhat. In vitro emésztésszimulációs vizsgálat igazolta, hogy a sertés vakbélben található mikrobióta képes a fumonizint először részlegesen hidrolizált fumonizinné, majd aminopentollá hidrolizálni (Fodor és mtsai, 2007). A trikarballilsav- részletek elvesztése miatt a HFB1 kevésbé poláris, mint az FB1. Emiatt a felszívódásban különbségek adódhatnak a két forma között. Bouhet és munkatársai (2007) patkányokon végzett kísérlete során megállapították, hogy az oldalláncok elvesztése elősegíti a HFB1 felszívódását a bélben (Bouhet és mtsai, 2007). Ferrara 2021-ben munkatársaival emésztés szimuláció során a fumonizinek mikrobiális biodegradációját tanulmányozta. A kutatás során a lebontásban a *Firmicutes* és a *Bacteroides* törzsek voltak a legdominánsabbak (Ferrara és mtsai, 2021).

## A FUMONIZINEK TOXICITÁSA ÉS HATÁSMECHANIZMUSA

A mikotoxinok biológiai elérhetőségét (bioavailability) az határozza meg, hogy mekkora hányaduk jut felszívódást követően a szisztémás keringésbe, tehát potenciálisan azt a részt jelenti, amely a szövetekben ki tudja fejteni káros hatását. A biológiai elérhetőség kisebb, vagy legfeljebb akkora, mint a biológiai hozzáférhetőség. Az elméletileg létező legrosszabb eshetőség az, amikor az elérhetőség azonos a hozzáférhetőséggel, ez azt az esetet jelentené, amikor a mikotoxin potenciálisan felszívódásra alkalmas hányada teljes egészében felszívódik és a keringéssel eljut a szövetekhez. A gyakorlatban nyilvánvalóan az oldott hányad nem teljes egészében szívódik fel, illetve a felszívódást követően is végbe mennek olyan folyamatok, melyek a szövetek terhelését csökkentik. A szisztémás keringésbe jutás előtt, az ún. „first pass effect” során a mikotoxinok szerkezete átalakulhat, mikor az intoxifikált szervezet megpróbálja őket hatástalanítani (biotransformation), illetve jelenős részük kiürülhet a szervezetből. Míg a hozzáférhetőséget (bioaccessibility) alapvetően a táplálékmátrix és az emésztésfiziológiai jellemzők, valamint a bélmikrobiom befolyásolják, addig a biológiai elérhetőséget (bioavailability) – ezeken kívül – a szervezet mikotoxinokkal kapcsolatos anyagcserefolyamatai is (González-Arias, 2013).

A fumonizín mikotoxinok mérgező hatását jelentősen befolyásolja azok biológiai elérhetősége, amely fajoként változó értéket mutat. Általánosságban elmondható, hogy szájon át a szervezetbe juttatott FB1 biológiai elérhetősége viszonylag kis mértékű, sertés esetében 3-6% között van (Prelusky és mtsai, 1994), míg tojótúkoknál még az egy százalékot sem éri el ez az érték (Vudathala és mtsai, 1994). Teheneknél szájon át történő FB1 bevitelt követően az FB1 és annak metabolitjai nem mutathatók ki a vérplazmában (Prelusky és mtsai, 1995), amely azt jelzi, hogy kérődzőkben, feltehetően az előgyomrokban



zajló mikrobiális folyamatok miatt, ezen mikotoxin biológiai elérhetősége nagyon csekély.

Összességében elmondható, hogy a takarmánnyal felvett fumonizinnak csak kis hányada jut el felszívódást követően az állat szervezetének többi részébe, azonban ez a kis mennyiség is jelentős egészségkárosító hatással rendelkezik, és ezt a humán vizsgálatok is alátámasztják. Az FB1 toxin emberre lehetségesen rákkeltő hatású (2B csoport) besorolást kapott (IARC, 2002; Soriano és mtsai, 2005).

A toxikus hatás kifejtésében a molekula szerkezetén belül kétféle funkciócsoport játszik szerepet, az amino-csoport, illetve az észterkötésben lévő trikarballilsav-rész (Vanhoutte és mtsai, 2016). A fumonizin B1 szerkezete hasonló a szfinganinéhoz (Soriano és mtsai, 2005). A szabad aminocsoporttal rendelkező fumonizinek kompetitív módon gátolják a *ceramid szintáz* működését (Riley és mtsa, 2019), a *ceramid szintáz* gátlás miatt pedig a szfingolipidek anyagcseréjében zavar keletkezik (Vanhoutte és mtsai, 2016). A szfingolipidek olyan másodlagos lipidek a sejt membránszerkezetében, melyeknek szfingozin az alapváza. A fumonizinek kötődnek a *ceramid szintáz*okhoz, és erős inhibitorai annak. Ezek az enzimek (CerS1–CerS6) katalizálják a ceramid képződését szfinganinból (vagy szfingozinból) és palmitátból vagy más hosszú szénláncú zsírsavakból. A *ceramid-szintáz* gátlása tehát megzavarja az általános szfingolipid metabolizmust, és többek között a sejtekben lévő szfinganin és szfingozin koncentrációjának növekedéséhez, ezen szfingoidbázisok 1-foszfát metabolitjainak növekedéséhez, valamint a sejt ceramid és komplex szfingolipidek mennyiségének csökkenéséhez vezet (Haschek és mtsai, 2002). *In vitro* patkány hepatocitákon végzett vizsgálatok alapján a szfinganin (Sa) felhalmozódása volt megfigyelhető a vérben, vizeletben, májszövetben FB1 hatására (Riley és mtsa, 2019). A megemelkedett szint oka az, hogy mivel a *ceramid szintáz* enzim szabályozza a *szerin-palmitoiltranszferáz* enzim működését (SPT) – az SPT Sa-t termel – FB1 hatására a megemelkedett Sa szint nem gátolja az SPT-t, hanem az SPT továbbra is folyamatosan termeli a Sa-t (Riley és mtsa, 2019). A Sa sokkal gyorsabb ütemben halmozódik fel, mint a szfingozin (So), az arányuk így felborul és megzavarja a szfingolipidek normál bioszintézisét. Ezzel igazolható, hogy a Sa/So aránya indikátorként használható a FB kitétség megfigyelésére. Mivel a Sa és a So is átjut a membránon, ezért megjelennek vizelet és vérmintákban, ahol kimutatható, hogy az FB1 kitétség miatt az arányuk a kedvező mértéktől eltér (Chen és mtsa, 2018, Riley és mtsa, 2019). A Sa felhalmozódása proapoptotikus, citotoxikus hatást okoz (Soriano és mtsai, 2005; Lallés és mtsai, 2009). Soriano és munkatársai (2005) vizsgálatai szerint

már 0,2 mg/kg feletti FB fogyasztás esetében gátlás alá kerül a szfingolipidek bioszintézise, és ez a hatás néhány órán belül jelentkezik.

Az FB1 másik célpontja a mitokondrium, ahol a sejtlegzés csökkentésével az oxidatív szabadgyökök (ROS) (főleg a szuperoxid) túlermelődését eredményezi. Az FB1 az I. mitokondriális komplex gátlásán keresztül depolarizálja a mitokondriális membránt, amely végső soron ROS termeléshez, a  $\text{Ca}^{2+}$  szintjének hibás jelzéséhez, és a  $\text{Ca}^{2+}$  arány felborulásához vezet. A  $\text{Ca}^{2+}$  arány felborulásának eredményeként – a citoplazmában nő a szintje, miközben a mitokondriális  $\text{Ca}^{2+}$  felvétel csökken – sejthalál következik be (*Domijan és mtsai, 2011*). *In vitro* és *in vivo* kísérletekben az FB1 bevitelét követően a normális értéktől magasabb *szuperoxid dizmutáz*-aktivitást és malondialdehid szintet mértek (*Domijan és mtsai, 2011; Braun és mtsai, 2017*). Az oxidatív stressz hatására a DNS is károsodhat a megnövekedett lipid peroxidáció miatt. A mikotoxin jelenléte a szervezetben stresszhatást produkál, ami sejtszinten oxidatív károsodást okoz (*Zeebone, 2023*).

*In vivo* és *in vitro* kísérletek alapján a FB-re elsősorban a lovak és a sertések érzékenyek. Lovaknál *leukoencephalomaláciát* (agyvelő elhalásos elváltozása), sertéseknél tüdővizényőt (*pulmonary oedeme*) vált ki, szív- és érrendszeri betegségeket okoz, illetve máj-, és vesekárosító hatású. Patkányoknál *in vivo* kísérletekben máj-, és veseelfajulást, idegrendszeri tüneteket figyeltek meg (*Kovács és mtsai, 2016*). Ezen kívül nyulaknál, bárányoknál is hepatoxikózist, nefrotoxikózist, agyvérzést okoz az FB1 toxin (*Soriano és mtsai, 2005; Zeebone és mtsai, 2020*). Baromfinál erős immunszuppresszív hatást, míg majmokban érlemeszedést okoz (*ateroszklerózis*) az FB1 toxin bevitele (*Soriano és mtsai, 2005*). Humán vonatkozást tekintve velőcsőzáródási rendellenességet, növekedési zavart, kardiovaszkuláris defektust figyeltek meg, illetve a nyelőcsőrák kialakulásában is szerepet játszik (*Andrade, 2023*). Az afrikai „kukoricabetegség” is a mikotoxin szennyezettségnek köszönhető. Ez összetett tüneteket produkál, a nyelőcsőrákon kívül a korai nemi érés, a kariopátia, a férfiak mellmagnagyobbodása, ízületi elváltozások, toxikus leukémia is a toxikózisnak tulajdonítható (*Dutton, 2009*). Az emberek és állatok védelme érdekében számos országban meghatározták a táplálékban és takarmányban jelen levő FB koncentráció maximális beviteli értékét (*Hahn és mtsai, 2014*). Az EFSA 2018-as határozata alapján a fumonizinekre vonatkozó napi tolerálható beviteli érték (TDI) 1 mg/kg/nap (*EFSA, 2018*). A fumonizin egyes szerkezeti módosulatainak toxikus hatása különbözhet egymástól, valamint az általuk kiváltott szervi tünetek is eltérőek lehetnek. A módosult mikotoxinok toxicitásában betöltött szerepe alábecsült, és még több kutatást kíván ezen metabolitok hatásainak a felderítése, és ezzel párhuzamosan a TDI értékek változtatása is fontos szempont.

Kezdetben úgy vélték, hogy a hidrolizált FB1 metabolit (HFB1, aminopentol) toxikusabb, mint az FB1, mivel a trikarballilsav-részletek hiánya csökkenti a molekula polaritását, amely elősegítheti az abszorpciót (*Hopmans és mtsai, 1997*). Ezzel szemben, egy állatkísérletben, malacokkal végzett vizsgálatok szerint, a hidrolízis hatására nem nőtt, hanem csökkent az emésztőrendszerre és a májra gyakorolt toxikus hatás (*Grenier és mtsai, 2012*). Az FB1 toxin hidrolizált formájával (HFB1) végzett kutatás során sertés epitel sejteket vizsgáltak. A sertéseket FB1-el és HFB1-el mesterségesen szennyezett takarmánnyal etették, majd összehasonlították a toxicitásukat. Arra az eredményre jutottak, hogy a HFB1 nem okozott hepatotoxikózist, nem rontotta a bél morfológiáját, viszont kissé módosította az immunválaszt az epitel sejtekben. Ez arra enged következtetni, hogy a HFB1 a Sa/So arányt kevésbé borítja fel, mint az FB1 (*Grenier és mtsai, 2012*). 2019-ben IPEC-J2 sejt vonal összehasonlító vizsgálata szintén azzal zárult, hogy a HFB1 kevésbé rontja a bél egészségi állapotát, mint az FB1 (*Gu és mtsai, 2019*). Ez ellentétben áll azzal a kutatással, ahol patkányban vizsgálták a HFB1 toxicitását. *Bouhet és munkatársai (2007)* a HFB1-et jóval toxikusabbnak találták, mint az eredeti formát. A HFB1 a májban és a vesében az FB1-hez hasonló rákkeltő hatású metabolitnak bizonyult (*Manyes és mtsai, 2014*). Az ételkészítési eljárások közül a nixtamalizálás (hőkezelés lúgos közegben) szerepet játszhat a HFB1 kialakulásában. HT-29 sejtenyészetben a HFB1 toxicitását vizsgálták, ahol a HFB1-ről megállapították, hogy a ceramid szintáz inhibitora és szubsztrátja is egyben, a kapott N-palmitoil-AP1 (PAP1) pedig a ceramid szintáz még erősebb inhibitora. A PAP1 10-szer toxikusabb, mint az FB1 vagy a HFB1 (*Merrill és mtsai, 2001*).

A gasztointesztinális traktus érintettsége nem elhanyagolható, mivel a fumonizinekkel kontaminálódott táplálék elsődleges expozíciós szerve a gyomor, a bélrendszer és a kapcsolódó szervek. A bélrendszer megfelelő állapot nélkülözhetetlen az optimális emésztés fenntartásához, az abszorpcióhoz, a patogénekkal szembeni működőképes immunválaszhoz és védekezési reakcióhoz. IPEC-2 sejtmodellben *Wen és munkatársai (2024)* vizsgálták a fumonizinek bélgyulladásban betöltött szerepét. Azt találták, hogy a nukleáris faktor kappá B (NF- $\kappa$ B) p65, az extracelluláris szignál-szabályozott kináz (ERK), az interleukin 6 (IL-6) és az IL-1 $\beta$  fontos célpontok, mert a fumonizin ezeken keresztül hat a gyulladás kiváltásában. Az NF- $\kappa$ B a citoplazmában lokalizált nukleáris faktor, amely kötődni képes a limfocitákhoz és többek között az immunválaszban vesz részt, orvosi jelentősége a sejtproliferációban van tumorok kifejlődésénél. Az IL-6 és a IL-1 $\beta$  makrofágok, limfociták által kiválasztott citokinek. Az IL-1 $\beta$  az autoimmun hálózat részeként más citokineket mobilizál, ezen

felül a pankreász sejteinek pusztulásáért is felelőssé tehető (*Musker és mtsai, 2018*).

A bélrendszerben található epitel sejtek képviselik az elsődleges védvonalat az immunválasz kialakításában, úgy, hogy mucint szekretálnak, ezáltal fenntartják a mikrobák optimális életműködéséhez szükséges környezeti igényeket. Az intesztinális szimbionta mikrobióta támogatja a védőfunkciók működését, azáltal, hogy szabályozza a gyulladásgátló faktorokat és az IgA (immunglobulin A) termelődését, illetve anyagcserefolyamataik révén szénhidrátokat fermentálnak, aminek következtében rövid szénláncú zsírsavak (SCFA) jönnek létre. Ezeknek a zsírsavaknak az a jelentősége, hogy elősegítik az epitel sejtek regenerációját és zavartalan működését (*Ding és mtsai, 2023*).

Az emésztés során a táplálékban lévő mikotoxinok és az emésztőrendszer mikrobiotája kölcsönös kapcsolatban áll egymással. Az emésztőrendszerben oldott formában jelen lévő mikotoxinok mennyiségét megkötés vagy bontás révén befolyásolhatják a mikrobapopulációt alkotó törzsek; valamint a mikotoxinok jelenléte azzal járhat, hogy hatásukra módosul a mikrobiom összetétele és az epitel sejtek normális működése és morfológiája is károsodik (*Lallés és mtsai, 2009; Zeebone, 2023*). Az alacsony dózisú FB1 csökkenti a bélhámsejtek citokinválaszt, a sejtek életképességét a sejtproliferáció gátlása és az apoptózis indukciója révén, míg a nagyobb dózisok citotoxikusak (*Lallé és mtsai, 2009*). In vivo kísérlet alapján egerekben az FB1 módosította a glikolipidek eloszlását a vékonybélben található epitel sejtekben, valamint felborította a Sa/So arányt (*Enongene és mtsai, 2000; Lallé és mtsai, 2009*). Az FB1 kitettséget a hősokkfehérjék (HSP25 és HSP70) megemelkedett szintje is jelzi a májban, vesében és az immunrendszer egészében. *Zeebone (2023)* sertésekkel végzett kísérlete során szövettani vizsgálattal hepatotoxikus és nefrotoxikus hatás jelenlétét detektálta, amiről a májban és vesében található HSP70 fehérje magas aktivitása is visszaigazolást adott. *Lallé (2009)* és munkatársai szintén sertésekkel végzett kutatásukban rávilágítottak arra, hogy 25-30 mg/kg FB1-el kiegészített takarmány etetésének hatására az alfa-B krisztallin és a COX-1 enzim aktivitása megemelkedett a vastagbélben, amely azt jelezte, hogy a vastagbélben a mikotoxin káros hatása jobban érvényesült, mint a gyomorban vagy jejunumban. A károsodás mértéke azonban ezekben a traktusokban is számottevő volt, annak ellenére, hogy mérsékelt HSP70 szintet mértek a gyomorban és ezen vékonybéli szakaszban (*Lallé és mtsai, 2009*).

## **A FUMONIZINEK BIOLÓGIAI HATÁSTALANÍTÁSA**

Az eddigieknél hatékonyabb prevenciók, elimináló vagy detoxifikáló módszerekre van szükség, annak érdekében, hogy a mikotoxinok okozta egészségi és

gazdasági károk ne növekedjenek tovább. A mikotoxinok fizikai vagy kémiai úton történő átalakításához többnyire olyan körülmények szükségesek, melyek az élelmiszerek vagy takarmányok tápértékének csökkenésével járnak, mivel az értékes makro- és mikronutriensek is károsodhatnak a magas hőmérsékletű és/vagy a kémhatás megváltozásával járó kezelések során. Az élelmiszerek előállításakor alkalmazott eljárások hatást gyakorolhatnak a mikotoxinok szerkezetére és mennyiségére. A kémiai szerkezet megváltozása révén kialakuló vegyületek toxicitása azonban nem feltétlenül lesz kisebb, mint az eredeti metabolit, ennek akár az ellenkezője is előfordulhat.

A biológiai hatástalanítási módszerek előnye a kémiai vagy fizikai kezelésekkel szemben az, hogy többnyire enyhébb körülmények alkalmazásával és kevesebb tápanyag veszteséggel járnak (Liu és mtsai, 2022). Lényegük, hogy egyes baktériumok képesek a mikotoxinokat a felületükön megkötni, vagy enzimes úton olyan módon átalakítani, hogy a képződött metabolit kevésbé legyen toxikus, mint az eredeti forma. A mikotoxinok baktériumok felületén való megkötődéséhez nem feltétlenül szükséges aktív anyagcserével rendelkező baktérium, elég, ha a sejtfal intakt állapotban van. A sejtfalban található peptidoglikánhoz köthető ez a fajta képesség. A tejsavbaktériumoknak tipikus, Gram-pozitív baktériumokra jellemző sejtfala van, amely vastag, többrétegű peptidoglikán réteget tartalmaz.

2001-ben egy olyan *Sphingopyxis* törzset fedeztek fel, melyről később bizonyították, hogy karboxilészteráz enzimjei képesek az FB1-et hidrolizálni, miközben aminopentol (HFB1) keletkezik; illetve izoláltak benne egy aminotranszferáz enzimet kódoló gént is, ez az enzim a HFB1-et képes dezaminálni piruvát jelenlétében (Heinl és mtsai, 2010). Több kutatás is arra az eredményre jutott, hogy az FB1 mikrobiális megkötése elterjedtebb jelenség, mint az enzimes bontása (Niderkorn és mtsai, 2009; Pizzolitto és mtsai, 2012; Zhao és mtsai, 2016; Dawlal és mtsai, 2019). Dawlal és munkatársai (2019) fluoreszcens festéssel bizonyították, hogy a fumonizineket számos tejsavbaktérium képes megkötni. A vizsgált *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus delbureckii* és *Pediococcus pentosaceus* törzsek közül a *L. plantarum* élő állapotban és elhalt állapotban lévő sejtjei egyaránt nagyobb arányban voltak képesek a fumonizin megkötésére, mint a vizsgálatban részt vevő többi törzs (Dawlal és mtsai 2019). Khalil és munkatársai (2015) azt tapasztalták, hogy patkányok vérszérum paraméterei a normális, elfogadható szintre álltak vissza, mikor 50, 100 és 200 mg/kg dózisu FB1-t tartalmazó tápjukat tejsavbaktériummal (*L. delbureckii*, és *Pediococcus acidilactici* törzsekkel) egészítették ki. A hematológiai vizsgálatok eredményei arra mutattak rá, hogy a kontroll csoporthoz képest, a csak FB1 mikotoxinnal kezelt patkányok biokémiai paramétereinek értékei

emelkedtek, ami szervkárosodásra utal (máj, vese). A tejsavbaktériummal és mikotoxinnal is egyszerre kezelt patkányoknál a vérszérumparaméterek normalizálódtak (ALT, AST, bilirubin szint, összfehérje). A kísérlet során figyelték a DNS károsodását a vérplazmában. A kontroll csoporthoz képest a második és harmadik héten a csak FB1 mikotoxinnal kezelt állatoknál vettek észre károsodást. A tejsavbaktériummal és az FB1 toxinnal is kezelt csoportban viszont csökkent a DNS károsodásának aránya. Mindez mutatja, hogy a tejsavbaktériumok jelenléte a tápban azzal járt, hogy csökkent az FB1 DNS károsító hatása a vérplazmában, valamint javultak a vérszérumparaméterek. *Ezdini* és munkatársai (2020) tunéziai vajból izolált *Lactobacillus paracasei* törzset keverek egerek takarmányához, melyhez FB1 mikotoxint is adtak (100 mg/kg). A vizsgálat kimutatta, hogy a *L. paracasei* törzs csökkentette az FB1 biológiai hozzáférhetőségét egerek gyomrában és bélrendszerében, amely azt eredményezte, hogy az FB1 által generált károsodás (oxidatív stressz, hisztopatológiai elváltozások) mértéke csökkent.

## KÖVETKEZTETÉSEK ÉS JAVASLATOK

A fumonizin szennyezettség elkerülésének legjobb eszköze a prevenció. A szennyezett tételek esetében szóba jöhet azok detoxifikálása. A mikotoxinok hatástalanítására alkalmazott fizikai és kémiai módszerek jelentős tápanyagvesztéssel járnak, ezért nagyobb hangsúlyt kell fektetni olyan biológiai módszerek kidolgozására, melyek kellően hatékonyak. A fumonizin biotranszformációja megvalósulhat mikrobiális átalakítás révén, azonban a fumonizinekből keletkező származékok toxikológiai megítélése nem egységes. További kutatások szükségesek a fumonizinek hidrolizált, dezaminált és egyéb származékai toxicitásának tisztázására. Egy másik lehetséges mód az emésztőrendszerben oldott állapotban lévő, biológiailag hozzáférhető fumonizinek mennyiségének csökkentése, olyan baktériumtörzsek felkutatásával, melyek felületi megkötés révén képesek hatékonyan csökkenteni az oldott formában lévő fumonizinek mennyiségét, ezáltal kevésbé tudnak felszívódni a fumonizinek az emésztőrendszerben.

Több vizsgálat eredménye alátámasztja, hogy az intakt táplálékból meghatározott fumonizin-szint eltér attól, mint amit az emésztésszimulációt követően mérünk; feltehetőleg azért, mivel a mátrixhoz kötött, vagy módosított formák egy része felszabadul az emésztés során. Ebből következik, hogy a fumonizin expozíció szempontjából pontosabb képet kapunk, amennyiben a mintaelőkészítés során – az extrakciós lépést megelőzően – emésztésszimulációt alkalmazunk, és az *in vitro* emésztést követően oldott állapotban jelen levő fu-

mozininek mennyiségét határozzuk meg, mivel ezzel az értékkel tudjuk megbecsülni a fumonizinek felszívódásra potenciálisan rendelkezésre álló mennyiségét.

**Köszönetnyilvánítás:** A publikáció a RRF-2.3.1-21-2022-00007 számú és „Agrár biotechnológia és precíziós nemesítés az élelmiszerbiztonságért” elnevezésű projekt keretében készült.

## IRODALOMJEGYZÉK

- Andrade P.D. (2023): Dietary risk assessment for fumonisins: challenges and prospects, *Current Opinion in Food Science*, 54:101080, 11. DOI: [10.1016/j.cofs.2023.101080](https://doi.org/10.1016/j.cofs.2023.101080)
- Bartók T., Tölgyesi L., Mesterházy Á., Bartók M., Szécsi Á. (2010): Identification of the first fumonisin mycotoxins with three acyl groups by ESI-ITMS and ESI-TOFMS following RP-HPLC separation, palmitoyl, linoleoyl and oleoyl EFB1 fumonisin isomers from a solid culture of *Fusarium verticillioides*. *Food Additives and Contaminants* 27: 1714-1723. DOI: [10.1080/19440049.2010.521958](https://doi.org/10.1080/19440049.2010.521958)
- Bartók T., Szécsi Á., Juhász K., Bartók M., Mesterházy Á. (2013): ESI-MS and MS/MS identification of the first ceramide analogues of fumonisin B1 mycotoxin from a *Fusarium verticillioides* culture following RP-HPLC separation. *Food Additives and Contaminants*, 30: 1651-1659. DOI: [10.1080/19440049.2013.809626](https://doi.org/10.1080/19440049.2013.809626)
- Bouhet S., Oswald I. (2007): The intestine as a possible target for fumonisin toxicity – a review, *Molecular Nutrition and Food Research*, 51 925-931. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600266>
- Braun M.S., Wink M. (2017): Exposure, Occurrence, and Chemistry of Fumonisin and their Cryptic Derivatives, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 23. DOI: [10.1111/1541-4337.12334](https://doi.org/10.1111/1541-4337.12334)
- Csenki Z., Bartók T., Bock I., Horváth L., Lemli B., Zsidó B.Z., Angeli C., Csaba Hetényi C., Szabó I, Urbányi B., Kovács M., Poór M. (2023): Interaction of Fumonisin B1, *N*-Palmitoyl-Fumonisin B1, 5-*O*-Palmitoyl-Fumonisin B1, and Fumonisin B4 Mycotoxins with Human Serum Albumin and Their Toxic Impacts on Zebrafish Embryos, *Biomolecules*, 13:755. DOI: [10.3390/biom13050755](https://doi.org/10.3390/biom13050755)
- Dall'Asta, C., Mangia, M., Berthiller, F., Molinelli, A., Sulyok, M., Schuhmacher, R., Krška, R., Galaverna, G., Dossena, A. and Marchelli R. (2009): Difficulties in fumonisin determination: the issue of hidden fumonisins, *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 395: 1335-1345. DOI: [10.1007/s00216-009-2933-3](https://doi.org/10.1007/s00216-009-2933-3)
- Dawal P., Brabet C., Thantsha M.S., Buys E.M. (2019): Visualisation and quantification of fumonisins bound by lactic acid bacteria isolates from traditional African maize-based fermented cereals, ogi and mahewu, *Food Additives & Contaminants: Part A* 296-307. DOI: [10.1080/19440049.2018.1562234](https://doi.org/10.1080/19440049.2018.1562234)
- Ding S., Cheng Y., Kalam Azad Md. A., Zhu Q., Huang P., Kong X. (2023): Development of small intestinal barrier function and underlying mechanism in Chinese indigenous and Duroc piglets during suckling and weaning periods, *Animal Nutrition Journal*, 46. DOI: [10.1016/j.aninu.2023.09.005](https://doi.org/10.1016/j.aninu.2023.09.005)
- Domijan A.-M., Abramov A. Y. (2011): Fumonisin B1 inhibits mitochondrial respiration and deregulates calcium homeostasis-Implication to mechanism of cell toxicity. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 897–904. DOI: [10.1016/j.biocel.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.03.003)
- Du K., Liu P., Li Y., X. Ma X. (2017): Effects of dietary mycotoxins on gut microbiome, *Protein and Peptide Letters*, 24, 999. DOI: [10.2174/0929866524666170223095207](https://doi.org/10.2174/0929866524666170223095207)

- Dutton M.F. (2009): The African Fusarium/maize disease. *Mycotoxin Research*, 25: 29-39. DOI: [10.1007/s12550-008-0005-8](https://doi.org/10.1007/s12550-008-0005-8)
- European Food Safety Authority (EFSA) (2018). Appropriateness to set a group health-based guidance value for fumonisins and their modified forms. *EFSA Journal* DOI: [10.2903/j.efsa.2018.5172](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5172)
- Enongene E.N., Sharma R.P., Bhandari N., Voss K.A., Riley R.T. (2000): Disruption of sphingolipid metabolism in small intestines, liver and kidney of mice dosed subcutaneously with fumonisin B1, *Food Chem. Toxicol.* 38, 793–799. DOI: [10.1016/s0278-6915\(00\)00065-x](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(00)00065-x)
- Ezdini K., Salah-Abbés J.B., Belgacem H., Mannai M., Abbés S. (2020): Lactobacillus paracasei allaviates genotoxicity, oxidative stress status and histopatological damage induced by Fumonisin B1 in BALB/c mice, *Toxicon* 185:46-56. p. DOI: [10.1016/j.toxicon.2020.06.024](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.06.024)
- Falavigna C., Cirlini M., Galaverna G., C. Dall'Astra (2012): Masked fumonisins in processed food: Co-occurrence of hidden and bound, *World Mycotoxin Journal*, 5 (3): 325-334. DOI: [10.3920/wmj2012.1403](https://doi.org/10.3920/wmj2012.1403)
- Ferrara M., Haidukowski M., D'Imperio M., Parente A., De Angelis E., Monaci L., Logrieco A.F., Mulè G. (2021): New insight into microbial degradation of mycotoxins during anaerobic digestion, *Waste Management*, 119 215-225. DOI: [10.1016/j.wasman.2020.09.048](https://doi.org/10.1016/j.wasman.2020.09.048)
- Fodor J., Meyer K., Gottschalk C., Mamet R., Kametler L., Bauer J., Horn P., Kovács F., Kovács M. (2007): *In vitro* microbial metabolism of fumonisin B<sub>1</sub>, *Food Additives and Contaminants*, 24 (4) 416-420. DOI: [10.1080/02652030701216461](https://doi.org/10.1080/02652030701216461)
- Freire L., Sant'Ana A.S. (2017): Modified mycotoxins: An updated review on their formation, detection, occurrence, and toxic effects, *Food and Chemical Toxicology*, 111:189-205. DOI: [10.1016/j.fct.2017.11.021](https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.021)
- Frisvad J.C., Smedsgaard J., Samson R.A., Larsen T.O., Thrane U. (2007): Fumonisin B<sub>2</sub> Production by *Aspergillus niger*, *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 55 (23): 9727-9732. DOI: [10.1021/jf0718906](https://doi.org/10.1021/jf0718906)
- González-Arias C.A., Marín S., Sanchis V., Ramos A.J. (2013): Mycotoxin bioaccessibility/absorption assessment using in vitro digestion models: a review, *World Mycotoxin Journal*, 6 (2): 167-184. DOI: [10.3920/wmj2012.1521](https://doi.org/10.3920/wmj2012.1521)
- Gu M.J., Han S.E., Hwang K., Mayer E., Reisinger N., Schatzmayr D., Park B.-C., Han S.H., Yun C.-H. (2019): Hydrolyzed fumonisin B1 induces less inflammatory responses than fumonisin B1 in the co-culture model of porcine intestinal epithelial and immune cells, *Toxicology Letters*, 305 110-116. DOI: [10.1016/j.toxlet.2019.01.013](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.01.013)
- Grenier B., Bracarense A.-P. F.L., Schwartz H.E., Trumel C., Cossalter A.-M., Schatzmayr G., Kolf-Claw M., Moll W.-D., Oswald I.P. (2012): The low intestinal and hepatic toxicity of hydrolyzed fumonisin B1 correlates with its inability to alter the metabolism of sphingolipids, *Biochemical Pharmacology*, 83 1465-1473. DOI: [10.1016/j.bcp.2012.02.007](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.02.007)
- Hahn I., Nagl V., Schwartz-Zimmermann H.E., Varga E., Schwartz C., Slavik V., Reisinger N., Malachová A., Cirlini M., Generotti S., Dall'Asta C., Krska R., Moll W.-D., Berthiller F. (2014): Effects of orally administered fumonisin B1 (FB1), partially hydrolysed FB1, hydrolysed FB1 and N-(1-deoxy-D-fructos-1-yl) FB1 on the sphingolipid metabolism in rats, *Food and Chemical Toxicology*, 76: 11-18. DOI: [10.1016/j.fct.2014.11.020](https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.11.020)
- Haschek W.M., Voss K.A., Beasley V.R. (2002): Selected Mycotoxins Affecting Animal and Human Health, *Handbook of Toxicologic Pathology (Second Edition)*, 645-699. DOI: [10.1016/b978-012330215-1/50026-0](https://doi.org/10.1016/b978-012330215-1/50026-0)
- Heinl S., Hartinger D., Thamhesl M., Vekiru E., Krska R., Schatzmayr G., Moll W.-D., Grabherr R. (2010): Degradation of Fumonisin B1 by the consecutive action of two bacterial enzymes, *Journal of Biotechnology* 145 (2): 120-129. DOI: [10.1016/j.jbiotec.2009.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2009.11.004)



- Hopmans E.C., Hauck C.C., Hendrich, S., Murphy, P.A. (1997): Excretion of fumonisin B1, hydrolyzed fumonisin B1, and the fumonisin B1-fructose adduct in rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 45: 2618-2625. DOI: [10.1021/jf960886j](https://doi.org/10.1021/jf960886j)
- Humpf H.U., Voss K.A. (2004): Effects of thermal food processing on the chemical structure and toxicity of fumonisin mycotoxins. *Mol Nutr Food Res* 48:255-269. DOI: [10.1002/mnfr.200400033](https://doi.org/10.1002/mnfr.200400033)
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans (2002)
- Iqbal N., Czékus Z., Poór P., Ördög A. (2021): Plant defence mechanisms against mycotoxin Fumonisin B1, *Chemico-Biological Interactions* 343: 1-12. DOI: [10.1016/j.cbi.2021.109494](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109494)
- Jin J., Breekmann K., Ringo E., Rietjens I. M.C.M., Xing F. (2021): Interaction between food-borne mycotoxins and gut microbiota: A review, *Food Control* 126:1-13. DOI: [10.1016/j.foodcont.2021.107998](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.107998)
- Khalil A.A., Abou-Gabal A.E., Abdellatif A.A., Khalid A.E. (2015): Protective role of probiotic lactic acid bacteria against dietary fumonisin B1-induced toxicity and DNA fragmentation in sprague-dawley rats, *Preparative Biochemistry and Biotechnology* 45: 530-550. DOI: [10.1080/10826068.2014.940969](https://doi.org/10.1080/10826068.2014.940969)
- Kovács M. (2019): Mikotoxinok a takarmány- és élelmiszerláncban, in: Babinszky L., Halas V. (szerk.), *Innovatív takarmányozás*, Akadémiai Kiadó 18: 750-796. DOI: [10.1556/9789634540571](https://doi.org/10.1556/9789634540571)
- Kovács M., Horn P., Magyar T., Tornóyos G., Pósa R., Mézes M., Cseh S., Szabó A., Szabó-Fodor J. (2016): A fumonizin B1 mikotoxin a táplálékláncban és egészségkárosító hatásai, *In Memoriam Kovács Ferenc Nemzetközi Állatorvos és Állattenyésztő Kongresszus* 38-43. p.
- Kostic A., Milincic D., Petrovic T., Krnjaja V., Stanojevic C., Barac M.B., Tesic Z. Lj., Pesic M.B: (2019): Mycotoxins and mycotoxin producing fungi in pollen: a review, *Toxins*, 11,64. DOI: [10.3390/toxins11020064](https://doi.org/10.3390/toxins11020064)
- Lallé J-P., Lessard M., P. Oswald I., David J-C. (2009): Consumption of fumonisin B1 for 9 days induces stress proteins along the gastrointestinal tract of pigs, *Toxicon*, 55: 244-249. DOI: [10.1016/j.toxicon.2009.07.027](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.07.027)
- Li X., Li J., Feng Y., Liu L., Kuang H., Xu C., Guo L. (2024): Fluorescent microsphere immunochromatographic sensor for the detection of total fumonisins B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, and B<sub>3</sub> in grain samples, *Journal of Food Composition and Analysis*, 29. DOI: [10.1016/j.jfca.2024.106018](https://doi.org/10.1016/j.jfca.2024.106018)
- Liu L., Xie M., Wei D. (2022): Biological Detoxification of Mycotoxins: Current status and future advances, *International Journal of Molecular Sciences* 23 (1064): 1-19. DOI: [10.3390/ijms23031064](https://doi.org/10.3390/ijms23031064)
- Lu Q., Qin J-A., Yan-Wei Fu Y-W., Luo J-Y., Lu J-H., Logrieco A.F., Yang M-H. (2020): Modified mycotoxins in foodstuffs, animal feed, and herbal medicine: A systematic review on global occurrence, transformation mechanism and analysis methods, *Trends in Analytical Chemistry*, 133:28. DOI: [10.1016/j.trac.2020.116088](https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116088)
- Manyes L., Ruiz M.J., Luciano F.B., Meca G. (2013): Bioaccessibility and bioavailability of fumonisin B2 and its reaction products with isothiocyanates through a simulated gastrointestinal digestion system, *Food Control* 37. (2014) 326-335. DOI: [10.1016/j.foodcont.2013.09.056](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.09.056)
- Massarolo K.C., Ferreira C.F.J., Collazzo C.C., Bianchini A., Kupski L., Badiale-Furlong E. (2020): Resistant starch and hydrothermal treatment of cornmeal: Factors in aflatoxins and fumonisin B1 reduction and bioaccessibility, *Food Contol* (114) DOI: [10.1016/j.foodcont.2020.107274](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107274)
- Merrill A. Jr. Sullard M.C., Wang E., Voss K.A., Riley R.T. (2001): Sphingolipid Metabolism: Roles in Signal Transduction and Disruption by Fumonisin, *Environmental Health Perspectives*, 283-289. DOI: [10.2307/3435020](https://doi.org/10.2307/3435020)
- Mogensen J.M., Moller K.A., Freiesleben P., Labuda R., Varga E., Sulyok M., Kubatova A., Thrane U., Andersen B., Nielsen K.F. (2010): Production of fumonisins in B2 and B4 in *Tolypocladium* species, *J Ind Microbiol Biotechnol* (2011) 38: 1329-1335. DOI: [10.1007/s10295-010-0916-1](https://doi.org/10.1007/s10295-010-0916-1)
- Musker M., Licinio J., Wong M-L. (2018): Inflammation Genetics of Depression, *Inflammation and Immunity in Depression*, 411-425. DOI: [10.1016/b978-0-12-811073-7.00023-4](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-811073-7.00023-4)

- Niderkorn V., Morgavi D.P., Aboab D.P., Lemaire M., Boudra H. (2009): Cell wall component and mycotoxin moieties involved in the binding of fumonisin B1 and B2 by lactic acid bacteria, *Journal of Applied Microbiology*, 106,3,977-985. DOI: [10.1111/j.1365-2672.2008.04065.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.04065.x)
- Pizzolitto R.P., Salvano M.A., Dalcero A.M. (2012): Analysis of fumonisin B1 removal by microorganisms in co-occurrence with aflatoxin B1 and the nature of the binding process, *International journal of food microbiology* 156: 214-221. DOI: [10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.024](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.024)
- Prelusky D.B., Savard M.E., Trenholm H.L., (1994): Pharmacokinetic fate of 14C-labelled fumonisin B1 in swine. *Natural Toxins* 2: 73-80. DOI: [10.1002/nt.2620020205](https://doi.org/10.1002/nt.2620020205)
- Prelusky D.B., Trenholm H.L., Savard, M.E. (1995): Pilot study on the plasma pharmacokinetics of fumonisin B1 in cows following a single dose by oral gavage or intravenous administration. *Natural Toxins* 3: 389-394. DOI: [10.1002/nt.2620030511](https://doi.org/10.1002/nt.2620030511)
- Ridley C.P., Khosla C. (2009): Polyketides, *Encyclopedia of Microbiology* (Third Edition) 472-481. DOI: [10.1016/B978-012373944-5.00158-9](https://doi.org/10.1016/B978-012373944-5.00158-9)
- Riley R.T., Alfred H. M. Jr. (2019): Ceramide synthase inhibition by fumonisins: a perfect storm of perturbed sphingolipid metabolism, signaling, and disease, *Journal of Lipid Research*, 1183-1189. DOI: [10.1194/jlr.s093815](https://doi.org/10.1194/jlr.s093815)
- Rychlik M., Humpf H-U., Marko D., Danicke S., Mally A., Berthiller F., Klaffke H., Lorenz N. (2014): Proposal of a comprehensive definition of modified and other forms of mycotoxins including “masked” mycotoxins, *Mycotoxin Research*, 9. DOI: [10.1007/s12550-014-0203-5](https://doi.org/10.1007/s12550-014-0203-5)
- Seefelder W., Hartl M., Humpf H.U. (2001): Determination of N- (Carboxymethyl)fumonisin B1 in corn products by liquid chromatography/electrospray ionization- mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 49:2146–2151. DOI: [10.1021/jf001429c](https://doi.org/10.1021/jf001429c)
- Shier W.T. (2000): The fumonisin paradox: a review of research on oral bioavailability of fumonisin B1, a mycotoxin produced by *Fusarium moniliforme*. *J Toxicol Toxin Rev* 19:161–187. DOI: [10.1081/txr-100100319](https://doi.org/10.1081/txr-100100319)
- Soriano J.M., Gonzales L., Catalá A.I. (2005): Mechanism of action of sphingolipids and their metabolites in the toxicity of fumonisin B1, *Progress in Lipid Research* 44: 345-356. DOI: [10.1016/j.plipres.2005.09.001](https://doi.org/10.1016/j.plipres.2005.09.001)
- Tan H., Zhou H., Guo T., Zhou Y., Wang S., Liu X., Zhang Y., Ma L. (2022): Matrix-associated mycotoxins in foods, cereals and feedstuffs: A review on occurrence, detection, transformation and future challenges, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 15. DOI: [10.1080/10408398.2022.2131724](https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2131724)
- Vanhoutte I., Audenaert K., De Gelder L. (2016): Biodegradation of Mycotoxins: Tales from Known and Unexplored Worlds, *Frontiers in Microbiology*, 7, 561. DOI: [10.3389/fmicb.2016.00561](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00561)
- Versantvoort C., van de Kamp E., Rempelberg C. (2004): Development and applicability of an *in vitro* digestion model in assessing the bioaccessibility of contaminants from food, *Food and Chemical Toxicology* 43 (1) 31-40. DOI: [10.1016/j.fct.2004.08.007](https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.08.007)
- Vudathala D.K., Prelusky D.B., Ayroud M., Trenholm, H.L., Miller, J.D., (1994.): Pharmacokinetic fate and pathological effects of 14C-fumonisin B1 in laying hens. *Natural Toxins*, 2: 81-88. DOI: [10.1002/nt.2620020206](https://doi.org/10.1002/nt.2620020206)
- Wen D., Han W., Chen Q., Qi G., Gao M., Guo P., Liu Y., Wu Z., Fu S., Lu Q., Qiu Y. (2024): Integrating network pharmacology and experimental validation to explore the mechanisms of luteolin in alleviating fumonisin B1-induced intestinal inflammatory injury, *Toxicol* (237) DOI: [10.1016/j.toxicol.2023.107531](https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2023.107531)
- Yang L., Yang L., Cai Y., Luo Y., Wang H., Wang L., Chen J. (2023): Natural mycotoxin contamination in dog food: A review on toxicity and detoxification methods, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 257:11. DOI: [10.1016/j.ecoenv.2023.114948](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114948)
- Zeebone Y.Y. (2023): Evaluation of Fumonisin exposure through structural and functional changes in the gastrointestinal tract of pigs, Doctoral Dissertation, Kaposvár

Zeebone Y.Y., Kovács M., Halas V. (2020): Effects of Fumonisin B1 on the gastrointestinal tract functionality – a review, *Állattenyésztés és Takarmányozás* 69 (1): 53-66.

Zhao H., Wang X., Zhang J., Zhang J., Zhang B. (2016): The mechanism of Lactobacillus strains for their ability to remove fumonisin B1 and B2, *Food and Chemical Toxicology* 97: 40–46. DOI: [10.1016/j.fct.2016.08.028](https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.08.028)

---



© Copyright 2024 by the authors. This is an open access article under the terms and conditions of the Creative Commons attribution ([CC-BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)) license 4.0.