

## Mikotoksini i zdravlje ljudi (Mycotoxins and Human Health)

Maja Peraica, Ana-Marija Domijan

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb  
Jedinica za toksikologiju

**Ključne riječi:** endemska nefropatija, fumonizin B1, mikotoksikoze, mikotoksini, okratoksin A, zearalenon

Plijesni su mikroskopske gljive koje proizvode metabolite i ispuštaju ih na podlogu na kojoj rastu. Plijesni mogu rasti u različitim uvjetima vlage i topline, no povišena vlaga i temperatura naročito pogoduju njihovom rastu. Uloga metabolita plijesni u razvoju i razmnažanju plijesni nije jasna, a pojedine vrste plijesni mogu stvarati različite metabolite. Neki su od tih metabolita korisni (npr. antibiotici), no neki su toksični pa ih nazivamo mikotoksinima.

Osim rijetkih izuzetaka (npr. zearalenon), mikotoksini su otrovi visoke akutne toksičnosti, a često imaju karcinogena, mutagena, imunotoksična i teratogena svojstva (1).

Ljudi i životinje najčešće su izloženi mikotoksinima putem kontaminirane hrane. Drugi su načini izloženosti (respiratorni, dermalni i parenteralni) daleko rjeđi. Respiratornim putem ljudi su najčešće izloženi u prehrambenoj industriji prilikom prerade kontaminiranih žitarica, kikirikija i sl. Stanari u jako vlažnim kućama mogu biti izloženi sporama plijesni koje rastu na vlažnim zidovima, a u nekim se sporama mogu naći mikotoksini (2). Mikotoksini mogu doprinijeti nastanku tzv. sindroma bolesne zgrade (3). Dermalni je put izloženosti moguć samo kod onih mikotoksina koji su topivi u mastima, npr. kod trihotecena. Parenteralni put je najrjeđi, a dokazan je samo kod ovisnika o drogama u Velikoj Britaniji i Nizozemskoj koji si direktno u krv injektiraju prerađevine biljaka koje rastu u tropskim krajevima te su stoga često kontaminirane aflatoksinom (4).

Najpovoljniji uvjeti za rast plijesni (i nastanak mikotoksina) postoje u tropskim krajevima, pa je zbog globalizacije tržišta žitarica vrlo važna kontrola namirnica koje dolaze iz tropskih krajeva (5). U nas se u žitaricama može naći različitih mikotoksina (fumonizin FB1 – FB1, fumonizin B2 – FB2, okratoksin A – OTA i zearalenon – ZEA), ovisno o vrsti žitarice, odnosno o vrsti namirnice. U našim smo istraživanjima na uzorcima kukuruza koji su sakupljeni u svim županijama Hrvatske gdje se kukuruz proizvodi našli vrlo veliku učestalost kontaminacije s FB1 (100%) i ZEA (84%), dok su drugi mikotoksini nađeni nešto rjeđe (6). Koncentracije mikotoksina nasreću nisu visoke, no vrlo često se nađu dva i više mikotoksina.

U ljudi i životinja mikotoksini mogu uzrokovati akutna i/ili kronična otrovanja, a nazivamo ih mikotoksikozama. Mikotoksikoze su rijetke u umjerenim klimatskim zonama, a češće su u veterinarskoj praksi zbog toga što je u uzgoju životinja istoj hrani izložen veći broj jedinki. Na mikotoksikoze se može posumnjati onda kada se neka bolest javlja kod većeg broja ljudi, no ne može se povezati s nekim poznatim mikroorganizmom, a do poboljšanja simptoma ne dolazi uz terapiju antibioticima.

Akutne mikotoksikoze što su se u povijesti javljale kao velike epidemije danas su iščezle zbog primjene agrotehničkih mjera koje preveniraju rast plijesni i nastanak mikotoksina (5). Budući da do nastanka akutnih mikotoksikoza dolazi zbog izloženosti hrani s visokom koncentracijom mikotoksina, što je danas vrlo rijetko, znanstvenici su daleko više zabrinuti zbog karcinogenosti i kronične izloženosti većini poznatih mikotoksina. Nasreću u našem je podneblju nalaz aflatoksina, najjačeg prirodnog karcinogena, vrlo rijedak, no i drugi mikotoksini, kao npr. FB1, OTA i ZEA, karcinogeni su za pokusne životinje. Ta tri mikotoksina Međunarodna agencija za istraživanje raka (International Agency for Research on Cancer – IARC) u Lyonu svrstala je u moguće karcinogene za ljude (2 B skupina) (7, 8). Naime, sva tri mikotoksina karcinogena su za pokusne životinje, no nema dovoljno epidemioloških studija koje bi sa sigurnošću potvrdile povezanost izloženosti tim mikotoksinima s nastankom karcinoma u ljudi.

Fumonizin B1 je najtoksičniji mikotoksin iz velike skupine toksina koje stvaraju sojevi plijesni *Fusarium*. Ljudi su tom toksinu izloženi putem žitarica, a ako su životinje izložene hrani kontaminiranoj s FB1, u njihovom mesu, mlijeku i jajima mogu se naći samo vrlo niske koncentracije tog toksina (9). To je posljedica vrlo neobične toksikokinetike FB1 koji se vrlo brzo izlučuje iz organizma ljudi i životinja. Budući da FB1 već za nekoliko sati iščezava iz krvotoka, mjerenje koncentracije FB1 nije dobar pokazatelj izloženosti tom toksinu. Zato se kao mjera izloženosti ovom mikotoksinu koristi poremećaj metabolizma sfingolipida koji nastaje kao posljedica njegovog

djelovanja. Na pokusnim je životinjama, naime, utvrđeno da je poremećaj omjera koncentracija sfinganina i sfingozina pouzdani pokazatelj djelovanja FB1, što se može mjeriti u različitim biološkim materijalima (plazmi, urinu, pa čak i u organima) (10).

U umjerenoj klimatskoj zoni FB1 se najčešće nalazi na kukuruzu te uzrokuje leukoencefalomalaciju u konja, pulmonarni edem u svinja, a u pokusnih životinja je hepatotoksičan (miševi) i nefrotoksičan (štakori) (11). Budući da je učinak FB1 na pokusnim i domaćim životinjama vrlo šarolik, teško je povezati izloženost tom toksinu s bolestima ljudi. Nije poznato je li ovaj toksin nefrotoksičan ili hepatotoksičan za ljude, no budući da je njegova koncentracija neobično visoka u kukuruzu u nekim dijelovima Afrike (Transkei) gdje je kukuruz osnovna namirnica, povezuje se s izrazito velikom učestalošću tumora jednjaka u tom kraju (9). Velika učestalost tumora jednjaka u nekim pokrajinama sjeverne Italije, kao i nastanak primarnih tumora jetre u nekim pokrajinama Kine, također se povezuje s prehranom u kojoj je kukuruz, odnosno žganci, česta odnosno osnovna hrana.

Okratoksin A je najtoksičniji predstavnik skupine nefrotoksičnih mikotoksina, okratoksina. Te mikotoksine sintetiziraju plijesni iz rodova *Penicillium* i *Aspergillus*, i to najčešće na žitaricama (pšenica, kukuruz, ječam, raž). OTA se, osim u žitaricama i drugim prehranbenim namirnicama biljnog podrijetla (vinu, kavi, pivu i sl.), može naći i u namirnicama životinjskog podrijetla (mlijeku, siru, mesu, jajima). Za razliku od FB1, OTA se jako dugo zadržava u organizmu, a u pokusnim se životinjama nakuplja najviše u ciljnom organu, bubregu, no nalazi ga se i u mišićima, kao i u drugim organima. Mjerenjem koncentracije u plazmi pokusnih životinja, odnosno ljudi, može se izračunati koliki je dnevni unos OTA, odnosno kolika je izloženost tom mikotoksinu (12).

Zbog patohistološke sličnosti promjena bubrega svinja u skandinavskim zemljama za koje je ustanovljeno da ih uzrokuje OTA i bubrega bolesnika s endemskom nefropatijom (EN), pretpostavilo se da je EN uzrokovana izloženošću ovom mikotoksinu. U endemskom području zapadne Brodske Posavine u Hrvatskoj dugotrajno je istraživana moguća povezanost ovog mikotoksina s nastankom EN. U endemskim žarištima u Hrvatskoj i Bugarskoj nađeno je da su stanovnici češće izloženi većim koncentracijama ovog mikotoksina negoli u drugim krajevima (13, 14). U endemskom žarištu u Hrvatskoj primijećena je neobično velika učestalost tumora gornjeg urotela, koji je češći u žena. Specifična smrtnost od tih tumora 14 je puta veća u endemskim selima negoli u Brodsko-posavskoj županiji, a 55 puta veća od one u cijeloj Hrvatskoj (15). Budući da je OTA nefrotoksičan i uzrokuje tumore bubrega kod pokusnih životinja, pretpostavlja se da su EN i tumori urotela uzrokovani izloženošću istim mikotoksinom, odnosno OTA. Međutim, u velikom istraživanju provedenom u pet velikih gradova Republike Hrvatske (Osijeku, Rijeci, Splitu, Varaždinu i Zagrebu), taj je mikotoksin nađen u niskim koncentracijama u plazmi stanovnika svih naših velikih gradova (16). Ovaj je toksin nađen s visokom učestalošću (također u niskim koncentracijama) i u plazmi stanovnika u zemljama u kojima nema EN (12). Značenje ovog nalaza nije razjašnjeno. Osim toga, OTA se može naći kod pacijenata dijaliziranih radi kronične insuficijencije bubrega (17). Nalaz OTA u krvi zdravih ljudi ne isključuje mogućnost da je nastanak EN povezan s izloženošću mikotoksini. Naime, u našim smisla istraživanjima na pokusnim životinjama našli izraziti sinergistički genotoksični učinak OTA i FB1, pa se može pretpostaviti da bi do oštećenja bubrega u bolesnika s EN moglo doći nakon istovremenog djelovanja niskih koncentracija nefrotoksičnih mikotoksina (18). Na mogućnost istovremene izloženosti i drugim nefrotoksičnim mikotoksini (citrininu) ukazali su već ranije istraživači endemske nefropatije u Bugarskoj, a da je ta mogućnost realna pokazuje i naš nalaz različitih mikotoksina u hrani.

Zearalenon je mikotoksin koji proizvode plijesni *Fusarium graminearum* i srodne vrste i to uglavnom na pšenici i kukuruzu. Dokazano je da se zearalenon veže na estrogenske receptore u uterusu, dojci, jetri i hipotalamusu različitih životinjskih vrsta. Kod domaćih životinja, najčešće svinja, ZEA uzrokuje neplodnost, edem vulve, hipertrofiju dojke u ženki i feminizaciju mužjaka (atrofiju testisa i povećanje dojki). To je slabo toksičan mikotoksin čije se djelovanje može vidjeti na domaćim životinjama tek nakon dugotrajne izloženosti kontaminiranom krmivu.

U Puerto Ricu je ZEA nađen u visokoj koncentraciji u krvi djevojčica s preranim početkom puberteta koje su jele hranu što je sadržavala visoku koncentraciju ovog mikotoksina (19). Visoka koncentracija ZEA nađena je i u tzv. «zdravoj hrani» u Mađarskoj. Taj je nalaz povezan s preranim početkom puberteta u djevojčica koje su se hranile takvom hranom (20).

Da bi se spriječio rast plijesni i stvaranje mikotoksina neophodno je pridržavati se dobre prakse čuvanja poljoprivredne robe, a samo kad je to nedovoljno upotrijebiti i pesticide. To je posebno važno zbog toga što nije lako ukloniti već nastale mikotoksine jer ne postoji metoda koja bi bila primjenjiva za sve mikotoksine (5). Osim toga, postupci uklanjanja mikotoksina znatno poskupljuju proizvodnju hrane.

#### Literatura:

1. Peraica M, Radić B, Lucić A, Pavlović M. Toxic effects of mycotoxins in humans. Bull WHO 1999; 77: 754-766.
2. Croft WA. Airborne outbreak of trichothecene toxicosis. Atmospheric environment 1986; 20: 549-

552.

3. Smoragiewitz W. Trichothecene mycotoxins in the dust of ventilation systems in office buildings. *Internat Arch of Occup Environ Health* 1993; 65: 113-117.
4. Hendrickse RG, Maxwell SM. Heroin addicts, AIDS and aflatoxins. *Brit Med J* 1989; 296: 1257.
5. Peraica M, Domijan A-M, Jurjević Ž, Cvjetković B. Prevention of exposure to mycotoxins from food and feed. *Arh Hig Rada Toksikol* 2002; 53: 229-237.
6. Domijan A-M, Peraica M, Jurjević Ž, Ivić D, Cvjetković B. Fumonisin B1, fumonisin B2, zearalenone and ochratoxin A contamination in Croatia. *Food Addit Contam* 2005; 22: 677-680.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC). Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (Supplement 7) WHO/IARC, Lyon 1987.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). Toxins derived from *Fusarium moniliforme*: Fumonisin B1 and B2 and fusarin C. In: Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. Lyon, International Agency for Research on Cancer. pp 445-466 (IARC Monographs on the Evaluation of Cracinogenic Risk to Humans, 1993, Volume 56).
9. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Safety evaluation of certain mycotoxins. WHO Food Additive Series 47, WHO, Geneva 2001.
10. Riley RT, Wang E, Merrill AH Jr. Liquid chromatographic determination of sphinganine and sphingosine: use of the free sphinganine-to-sphingosine ratio as a biomarker for consumption of fumonisins. 1994; 77: 533-540.
11. D'Mello JPF, MacDonald AMC. Mycotoxins. *Animal Sci Technol* 1997; 69:155-166.
12. Peraica M, Domijan A-M, Fuchs R, Lucić A, Radić B. The occurrence of ochratoxin A in blood in general population of Croatia. *Toxicol Lett* 1999; 110: 105-112.
13. Radić B, Fuchs R, Peraica M, Lucić A. 1997. Ochratoxin A in human sera in the area with endemic nephropathy in Croatia. *Toxicology Letters* 91:105-109.
14. Petkova-Bocharova T, Castegnaro M. 1991. Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary system tumours in Bulgaria. In: Castegnaro M, Pleština R, Dirheimer G, Chernozemsky IN, Bartsch H. editors. Mycotoxins, endemic nephropathy and urinary tract tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer, pp. 135-143.
15. Miletić Medved M, Domijan A-M, Peraica M. Recent data on endemic nephropathy and related urothelial tumors in Croatia. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 604-609.
16. Peraica M, Domijan A-M, Matašin M, Lucić A, Radić B, Delaš F, Horvat M, Bosanac I, Balija M, Grgičević D. Variations of ochratoxin A concentration in the blood of healthy populations in some Croatian cities. *Arch Toxicol* 2001; 75: 410-414.
17. Fuchs R, Peraica M, Ochratoxin a in human kidney disease. *Food Addit Contam* 2005; Supl 1: 53-57.
18. Domijan A-M, Želježić D, Kopjar N, Peraica M. Standard and Fpg-modified comet assay in kidney cells of ochratoxin A- and fumonisin B1-treated rats. *Toxicology* 2006; 222: 53-59.
19. Saenz de Rodriguez. Environmental hormone contamination in Puerto Rico. *New Engl J Med* 1984; 310: 1741-1742.
20. Szuetz P, Mesterhazy A, Falkay GY, Bartok T. Early telarche symptoms in children and their relations to zearalenone contamination in foodstuffs. *Cereal Res Commun* 1997; 24: 429-436.

Kontakt osoba: Dr. sc. Maja Peraica, dr. med.  
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada,  
Jedinica za toksikologiju,  
10 000 Zagreb, Ksaverska c. 2.  
e-mail: mperaica@imi.hr