

# **Fumonisin – 30 let výzkumu mykotoxinů významných pro veřejné zdraví**

## ***Fumonisin - 30 years of research on mycotoxins important for public health***

**Ostrý, V., Ruprich, J.**

Státní zdravotní ústav v Praze, Centrum zdraví, výživy a potravin v Brně

### **Souhrn**

Fumonisin byly poprvé objeveny a charakterizovány v 80. letech minulého století v důsledku realizace studií ke zjištění příčiny vzniku rakoviny jícnu v Africe a studií spojených s výskytem leukoencefalomalacie u koní a plicního edému u prasat v USA. Fumonisin jsou produkovány zejména plísněmi *Fusarium verticillioides* a *F. proliferatum* a jsou rozšířeny v celém světě. Existuje nejméně 28 různých forem fumonisinů, označovaných jako série A, B, C a P. Fumonisin B<sub>1</sub> patří k nejvýznamnějším z nich následován FB<sub>2</sub> a FB<sub>3</sub>. Fumonisin nejčastěji kontaminují kukuřici, ale i další plodiny. Fumonisin jsou karcinogenní u laboratorních zvířat. Konzumace pokrmů z kukuřice kontaminované vysokými koncentracemi fumonisinů je spojena s výskytem nádorů jícnu u lidí a s vrozenými defekty neurální trubice u těhotných žen.

### **Abstract**

Fumonisin were the first characterized in the late 1980s, as the result of studies into the causes of esophageal cancer in Africa, coupled with outbreaks of equine leukoencephalomalacia and porcine pulmonary edema in the USA. The fumonisin are a group of mycotoxins produced primarily by *Fusarium verticillioides* and *F. proliferatum*, although a few other *Fusarium* species also may produce them. *F. verticillioides* and fumonisin are distributed worldwide. There are at least 28 different forms of fumonisin, most designated as A-series, B-series, C-series, and P-series. Fumonisin B<sub>1</sub> is the most common and economically important form, followed by FB<sub>2</sub> and FB<sub>3</sub>. Maize is the most commonly contaminated crop, and fumonisin are the most common mycotoxins in maize, although these toxins can occur in a few other crops as well. Fumonisin are carcinogenic to laboratory animals, and in humans, consumption of fumonisin-contaminated maize is associated with higher rates of esophageal cancer and neural tube defects.

**Klíčová slova:** *fumonisin, Fusarium verticillioides, bezpečnost potravin, veřejné zdraví*

### **Úvod**

U řady onemocnění hospodářských zvířat nebyl velmi dlouho znám jasný etiologický činitel, který způsoboval uvedená onemocnění. Podobně tomu bylo i u leukoencefalomalacie koní, onemocnění, které je známo z druhé poloviny 19. stol. a bylo poprvé popsáno na počátku 20. století v USA. Na základě empirických zjištění bylo onemocnění dávano do příčinné souvislosti s konzumací plesnivého krmiva na bázi kukuřice. Proto onemocnění dostalo název „otrava z plesnivé kukuřice“ („mouldy corn toxicosis“). V roce 1971 bylo experimentálně zjištěno, že uvedené onemocnění má

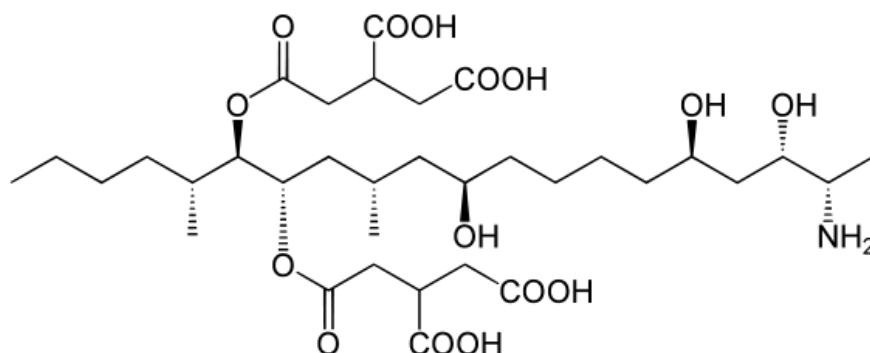
příčinnou souvislost s neznámými toxiny plísně *Fusarium moniliforme* (Gelderblom a kol., 1988).

V druhé polovině 80. let ve světě vyvrcholila snaha řady výzkumných skupin o izolaci neznámých toxinů. V roce 1988 se izolace uvedených mykotoxinů podařila výzkumníkům v Jihoafrické republice. Výzkumná skupina vedená Gelderblomem izolovala z kultury plísně *Fusarium moniliforme* MRC 826 (= *Fusarium verticillioides* (Sacc.) Nirenb.) neznámé mykotoxiny, které dostaly název fumonisiny (Gelderblom a kol., 1988). Na základě chemické charakterizace fumonisinů a toxikologických pokusů bylo zjištěno, že se jedná o mykotoxiny, které v modelovém pokusu vyvolávají leukoencephalomalacii u koní (Gelderblom a kol., 1988; Braun a Wink, 2018).

V České republice byl poprvé zahájen výzkum v oblasti výskytu fumonisinů v potravinách a dietární expozice od roku 1993 v grantech IGA MZ ČR č. 2767–2 (1993 – 1994) a č. 1642–2 (1995 – 1996) (Ostrý a Ruprich, 1998).

### Chemická charakteristika fumonisinů

Fumonisin je možno chemicky charakterizovat jako složité alifatické sloučeniny. Jedná se o diestery propan - 1,2,3 - trikarboxylové kyseliny a 2 - acetylamo nebo 2 - amino - 12,16 - dimetyl - 3,5,10,14,15 - penta - hydroxy - eicosan nebo jejich C-10 deoxy analogy (viz obrázek 1).



**Obrázek 1:** Strukturní vzorec fumonisinu B<sub>1</sub>

Jedná se o látky polární, rozpustné ve vodě, ve směsi acetonitril-voda, v metanolu (nejsou v něm však stabilní) a nerozpustné v nepolárních rozpouštědlech (Bezuidenhout a kol., 1988). Dosud bylo izolováno více než 28 fumonisinů série A, B, C, P (např. B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub>, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>). Nejvýznamnější z nich je fumonisin B<sub>1</sub> (FB<sub>1</sub>). V kukuřici se nejčastěji se vyskytuje FB<sub>1</sub> a FB<sub>2</sub> (Braun a Wink, 2018).

### Producenti fumonisinů

V průběhu let bylo popsáno více než 15 producentů fumonisinů rodu *Fusarium* (např. *F. verticillioides*, *F. proliferatum*, *F. nygamai*, *F. anthophilum*, *F. dlamini*, *F. napiforme*, *F. oxysporum*) a *Aspergillus niger* (Ostrý a Ruprich, 1998; Frisvad a kol., 2007; Braun a Wink, 2018).

### Stanovení fumonisinů v potravinách

Ke stanovení fumonisinů byly používány imunochemické (ELISA), chromatografické metody (HPTLC, HPLC, GLC, LC-MS/MS) a kapilární elektroforéza (Braun a Wink, 2018).

### Výskyt fumonisinů potravinách

Nejvýznamnějším zdrojem fumonisinů je kukuřice a potraviny na její bázi (např. v kukuřičné mouce, polentě, tortille). V ostatních obilovinách (např. pšenice, ječmen, rýže) se vyskytuje méně často a v nízkých koncentracích. Fumonisy byly dále stanoveny v čiroku, v jáhlech, v sóji, hrachu, chřestu, cibuli, česneku, rozinkách a fíkách. FB<sub>2</sub> byl detekován v kávových bobech, piniových oříscích a v červeném víně. Po konzumaci kontaminovaného krmiva hospodářskými zvířaty je výskyt reziduí fumonisinů možný v mléce a v malém množství je pravděpodobný ve vejcích, vepřových ledvinách, játrech a vepřovém mase (Braun a Wink, 2018).

### Regulace fumonisinů

Fumonisy (suma FB<sub>1</sub> a FB<sub>2</sub>) jsou v potravinách limitovány v nařízení Komise (ES) č. 1881/2006, kterým se stanoví maximální limity některých kontaminujících látek v potravinách a v novele v nařízení Komise 1126/2007 (European Union, 2006).

**Tabulka 1:** Maximální limity fumonisinů v potravinách

Potravina	Suma FB <sub>1</sub> a FB <sub>2</sub> (µg/kg)
Nezpracovaná kukuřice kromě nezpracované kukuřice určené ke zpracování mokřím mletím	4 000
Kukuřice určená k přímé lidské spotřebě, kukuřičné potraviny k přímé lidské spotřebě	1 000
Kukuřičné sníadaňové cereálie a svačinky z kukuřice	800
Kukuřičné příkrmy a ostatní příkrmy určené pro kojence a malé děti	200
Mleté frakce kukuřice s velikostí částic > 500 mikronů a ostatní výrobky z mleté kukuřice s velikostí částic > 500 mikronů nepoužívané k přímé lidské spotřebě	1 400
Mleté frakce kukuřice s velikostí částic ≤ 500 mikronů a ostatní výrobky z mleté kukuřice s velikostí částic ≤ 500 mikronů nepoužívané k přímé lidské spotřebě	2 000

### Toxikologické hodnocení fumonisinů

Toxické účinky fumonisinů byly experimentálně ověřeny u hospodářských a laboratorních zvířat. Bylo zjištěno, že fumonisy vyvolávají leukoencephalomalacii u koní, plicní edém prasat a nádorové onemocnění jater u laboratorních potkanů. Z dalších hospodářských zvířat byly zjišťovány toxické účinky fumonisinů v různých orgánech (např. játrech) u skotu, telat, jehňat, drůbeže a ryb a dále imunotoxické a teratogenní účinky (Savolainen, 2008).

Vzhledem k podobnosti fumonisinů se sfinganinem a sfingosinem dochází prostřednictvím fumonisinů k zástavě syntézy sfingolipidů. Fumonisy inhibují biosyntézu sfingolipidů (sfingomyelinu a glykosfingolipidů), které se vyskytují ve větším množství v mozku a v nervové tkáni a jsou potřebné pro stavbu a fyziologickou činnost buněčné stěny (Savolainen, 2008).

Po konzumaci kukuřičné tortilly a dalších kukuřičných pokrmů s koncentrací fumonisinů větší než 6000 µg/kg byl u těhotných žen v prvním trimestru těhotenství pozorován teratogenní efekt fumonisinů v důsledku narušení transportu kyseliny listové do buňky, který se projevuje defektem neurální trubice v podobě např. *spina bifida cystica* (Marasas a kol., 2004).

Fumonisy jsou podle Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny, Světové zdravotnické organizace (IARC - WHO) klasifikovány jako možné karcinogeny pro člověka (třída 2B) a jsou charakterizovány jako promotory karcinogenního procesu. Studie z JAR a Číny dokumentují možnou roli a podíl vysokých dávek fumonisinů v etiologii nádorů jícnu lidí po jejich expozici z potravin na bázi kukuřice.

SCF (Scientific Committee on Food) při Evropské komisi stanovil v roce 2003 TDI (tolerable daily intake) pro sumu FB<sub>1</sub>, FB<sub>2</sub> a FB<sub>3</sub> 2 µg/kg t. hm. /den (SCF, 2003). Stanovená hodnota tolerovatelného denního přívodu platí v EU dodnes (EFSA, 2014). Podobně JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) stanovila v roce 2011 PMTDI (provisional maximum tolerable daily intake) pro sumu FB<sub>1</sub>, FB<sub>2</sub> a FB<sub>3</sub> 2 µg/kg t. hm. /den na základě klíčových účinků fumonisinů na ledviny a játra (FAO/WHO, 2012).

### **Závěr**

Fumonisy jsou i nadále předmětem odborného zájmu řady výzkumných týmů nejen ve světě, ale i u nás. V současné době se diskutují možnosti minimalizace výskytu fumonisinů v kukuřici před sklizní např. zavedením pěstování transgenní Bt kukuřice či možnosti minimalizace výskytu fumonisinů v kukuřici po sklizni např. použitím technologického postupu nixtamalizace.

### **Literatura**

- Bezuidenhout, S.C., Gelderblom, W.C., Gorst-Allman, C.P., Horak, R.M., Marasas, W.F., Spiteller, G., Vleggaar, R. Structure elucidation of the fumonisins, mycotoxins from *Fusarium moniliforme*. J Chem Soc Chem Commun: 1988, 743–745.
- Braun, M.S., Wink, M. Exposure, occurrence, and chemistry of fumonisins and their cryptic derivatives. Compr. Rev. Food Sci. Food Saf., 2018, vol. 17, 769-791.
- EFSA. Evaluation of the increase of risk for public health related to a possible temporary derogation from the maximum level of deoxynivalenol, zearalenone and fumonisins for maize and maize products. EFSA J., 2014, vol. 12(5):3699, 61 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3699
- European Union. Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs (Text with EEA relevance). Off. J. Eur. Union 2006, L364, 5–24.
- FAO/WHO. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Fumonisin. WHO Food Additives Series, 2012, vol. 65, 325–794.
- Frisvad, J.C., Smedsgaard, J., Samson, R.A., Larsen, T.O., Thrane U. Fumonisin B<sub>2</sub> Production by *Aspergillus niger*. J. Agric. Food Chem., 2007, vol. 55, 9727–9732.
- Gelderblom, W.C., Jaskiewicz, K., Marasas, W.F., Thiel, P.G., Horak, R.M., Vleggaar, R., Kriek, N.P. Fumonisin – novel mycotoxins with cancer promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. Appl. Environ. Microbiol., 1988, vol. 54, 1806–1811.

Marasas, W.F.O., Riley, R.T., Hendricks, K.A. et al. Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and *in vivo*: A potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *J. Nutri.*, 2004, 134, 711–716.

Ostry, V., Ruprich, J. Determination of the mycotoxin fumonisins in gluten-free diet (corn-based commodities) in the Czech Republic. *Cent. Eur. J. Public Health*, 1998, 6, 57–60.

Savolainen, K. A review of the toxic effects and mechanisms of action of fumonisin B<sub>1</sub>. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2008, 27, 11, 799–809.

SCF (European Commission), Updated opinion of the Scientific Committee on Food on Fumonisin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> and B<sub>3</sub>. SCF/CS/CNTM/MYC/28 Final, 2003,1–4.

*Pozn: Další použitá a doporučená literatura je k dispozici u autora*

### **Poděkování**

Podpořeno MZ ČR – RVO („Státní zdravotní ústav – SZÚ, IČ 75010330)

### **Kontaktní adresa**

Doc. MVDr. Vladimír Ostrý, CSc.

Státní zdravotní ústav v Praze, Centrum zdraví, výživy a potravin

Oddělení hodnocení zdravotních rizik a aplikované výživy

NRC pro mikroskopické houby a jejich toxiny v potravinových řetězcích

Palackého 3a, Brno, 612 42

e-mail: [ostry@chpr.szu.cz](mailto:ostry@chpr.szu.cz)