

REVIEW

TOXICKÉ ÚČINKY VYBRANÝCH TRICHOTECENOVÝCH (EPOXYTRICHOTECENOVÝCH) MYKOTOXINŮ U ČLOVĚKA

Toxic effects of selected trichothecene (epoxytrichothecene) mycotoxins in man

František Malíř¹, Vladimír Ostrý², Eva Novotná³

¹Univerzita Hradec Králové, Přírodovědecká fakulta, katedra biologie

²Státní zdravotní ústav Praha, Centrum zdraví, výživy a potravin v Brně

³Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, katedra biochemických věd

Summary

In the human organism, mycotoxins present a considerable risk, which must be controlled, i.e. its impact on the human health should be minimized. Biological effects of mycotoxins are associated with their different chemical structures. Important mycotoxins also include a group of so called *epoxytrichothecenes*, as for example *DON*, *DAS* (*diacetoxyscirpenol*), *nivalenol*, *T-2 toxin*, *fusarens*, *saratoxins*, *roridins*, *verrucarins*, etc. which have been described in a number exceeding 170. The decisive factors determining toxic effects of mycotoxins in general, and thus also of trichothecenes, are their dose and time period of their action (the magnitude of the exposure), individual sensitivity, age, gender, condition of health and nutrition, vitamin deficiency, alcohol abuse and infectious diseases. Combinations of two or more so called “emerging” or “masked” mycotoxins concomitantly occurring in foodstuffs and/or raw materials can, as a result of their synergism (at a dietary exposure considered), induce much higher toxic effects. Toxicologically important mycotoxins are trichothecenes as for example deoxynivalenol (*DON*) and *T-2 toxin* (its limit concentrations being a still discussed and yet not solved problem in the EU); regulation should also be considered for haematotoxic *nivalenol*, etc. Appropriate attention should also be undoubtedly paid to a number of further species. Due to their toxicity and possible abuse, in the Czech Republic, (epoxy)trichothecenes are subjected to the force of Law No. 281/2002 Sb and its executing Regulation No. 474/2002 Sb. “On some provisions associated with the prohibition of bacteriological (biological) and toxin weapons”. The purpose of the work presented here is thus monitoring of certain toxic effects of selected epoxytrichothecenes.

Key words: *Fusarium*-epoxytrichothecenes – *DON* – *nivalenol* – *T-2 toxin* – mycotoxicosis

Souhrn

Pro organismus člověka představují mykotoxiny významné zdravotní riziko, které je potřeba řídit, tj. minimalizovat jeho dopady na lidské zdraví. Biologické účinky mykotoxinů jsou podmíněné jejich rozdílnou chemickou strukturou. K významným patří např. také skupina tzv. *epoxytrichotecenů*, např. *DON*, *DAS* (*diacetoxyscirpenol*), *nivalenol*, *T-2 toxin*, *fusarenony*, *saratoxiny*, *roridiny*, *verukariny* aj., kterých bylo popsáno více než 170. Rozhodujícími faktory toxického účinku mykotoxinů obecně, tedy i trichotecenů, jsou dávka a délka doby jejich působení (velikost expozice), individuální citlivost, věk, pohlaví, zdravotní stav a stav výži-

Submitted: 2012-06-13 • Accepted: 2013-01-14 • Published online: 2013-03-15

KONTAKT: XV/1: 89–99 • ISSN 1212-4117 (Print) • ISSN 1804-7122 (Online)

vy, vitaminová deficiencie, abúzus alkoholu a infekční onemocnění. Kombinace dvou či více současně se vyskytujících tzv. „emerging“ (vznikajících) mykotoxinů či tzv. „maskovaných“ mykotoxinů v surovinách i potravinách může v důsledku synergického spolupůsobení (při uvažované dietární expozici) působit mnohem toxičtěji. Za toxikologicky významné trichoteceny jsou považovány např. deoxynivalenol (DON) a T-2 toxin (jehož limit v potravinách v EU je stále diskutovaným a nedořešeným problémem), z dalších by si zasloužil regulaci také např. hematotoxický nivalenol aj. Zcela nepochybně by se v této skupině našla celá řada dalších, zasluhujících pozornost. Pro svoji toxicitu a možné zneužití jsou (epoxy)trichoteceny v ČR v působnosti zákona č. 281/2002 Sb. a jeho prováděcí vyhlášky č. 474/2002 Sb., o některých opatřeních souvisejících se zákazem bakteriologických (biologických) a toxinových zbraní. Záměrem této práce je proto sledování některých toxických účinků vybraných epoxytrichotecenů.

Klíčová slova: epoxytrichotecenové mykotoxiny – DON – nivalenol – T-2 toxin – mykotoxikózy

Motto:

Sanitas est bonum non cognitum nisi perditum.

Zdraví je dobro, o němž nevíme, dokud ho neztratíme.

ÚVOD

Mykotoxiny jsou také definované jako účinné látky saprobních a patogenních mikroskopických hub, z nichž k nejvýznamnějším patří např. rody *Aspergillus*, *Penicillium* a *Fusarium*. Jsou nebiřkovinné povahy, toxické vůči člověku a hospodářským zvířatům a k expozici jimi dochází proti vůli a zájmům člověka (Osweiler, 2000; Kummer et al., 2001). Mykotoxiny jsou většinou mimořádně stabilní látky a jejich toxicita nebývá mnohdy běžnou kulinářskou úpravou surovin a potravin podstatně snížena. Rozhodujícími faktory pro celkový toxický účinek mykotoxinů na zdraví jsou toxicita příslušného mykotoxinu, velikost dávky a délka doby jejich působení, tj. velikost expozice. Podstatnou roli také sehrává věk, pohlaví, individuální zdravotní stav, vitaminová deficiencie, abúzus alkoholu a stav výživy (Malíř, Ostrý, 2003; Laciaková a kol., 2011). Při kombinaci dvou či více „volných“, přirozeně se vyskytujících mykotoxinů a „maskovaných“ mykotoxinů (glukosidů), které vznikají enzymatickou činností rostlin, jež se tímto způsobem brání proti toxickému účinku mykotoxinů, může docházet v důsledku synergického efektu k toxičtějšímu působení (Dall'Asta et al., 2010). Je zajímavé, že u zvířat krmených krmivem s nízkým obsahem „volných“ mykotoxinů byly prokázány neočekávané toxické reakce a významná

toxicita (Stoev et al., 2002; 2004), což přispívá k závěrům o možném toxickém synergickém působení „volných“ a „maskovaných“ mykotoxinů. U lidí (podobně jako u zvířat) se běžně mohou vyskytovat akutní, častěji subakutní a chronické otravy – mykotoxikózy, majoritně způsobené především příjmem vysokých dávek mykotoxinů v surovinách a potravinách rostlinného původu (po dietární expozici cca do 30 dnů), což vyvolává specifické a klinicky zjevné příznaky onemocnění, mnohdy končící smrtí (Bennet, Klich, 2003). Chronické mykotoxikózy se pak vyskytují při opakovaném příjmu „středních a nízkých“ dávek mykotoxinů, mají subklinický průběh – a tím většinou velmi unikají pozornosti (Kummer et al., 2001). Mykotoxikózy mohou zvyšovat citlivost k mikrobiálním onemocněním, zhoršovat malnutriční účinky a synergicky reagovat s jinými toxiny (Bennet, Klich, 2003). Expozice mykotoxinům prostřednictvím potravin živočišného původu jsou pokládány za méně významné ve srovnání s potravinami rostlinného původu, protože se zde nacházejí většinou v podstatně nižších koncentracích, což souvisí jednak s biotransformací (Weidenbörner, 2001) a dále rozdílnou biodegradací různých mykotoxinů v závislosti např. na druhových rozdílech (přežvýkavci, nepřežvýkavci) (Mobashar et al., 2010; EFSA, 2011).

Trichoteceny jsou největší skupinou mykotoxinů, která zahrnuje více než 170 chemických individuů (Čonková, 2011). Vzhledem k vysoké toxicitě a značnému rozšíření patří ke zdravotně nejzávažnějším mykotoxinům (Kummer et al., 2001). I přes vysokou akutní toxicitu však

trichoteceny nedosahují toxicity botulotoxinu (Patočka, 2010), nicméně jsou společně s aflatoxiny z hlediska toxicity považovány za velmi významné (Malíř, Ostrý, 2012).

O tom, že nás mykotoxiny provázejí od vývoje lidského rodu, není pochyb. V historických pramenech, a to i značného stáří, je možno nalézt zprávy, jejichž údaje připomínají popis mykotoxikózy (onemocnění způsobená mykotoxiny), takže lze, pochopitelně s příslušnou dávkou ostražitosti, usuzovat na výskyt těchto onemocnění. Už ve Starém zákoně se podle některých badatelů objevují zmínky o ergotismu (Schoental, 1984). Dále se vynořila hypotéza, že mykotoxiny z fuzáriové skupiny (T-2 toxin a zearalenon) stojí za úpadkem etruské civilizace (Schoental, 1991) a rovněž proslulým athénským morem v 5. stol. př. n. l. (Schoental, 1994). Námelové alkaloidy a mykotoxiny z fuzáriové skupiny údajně sehrály důležitou úlohu i při nechvalně známých čarodějnických procesech v americkém Salemu r. 1692 (Matossian, 1989).

Podobné případy lze vystopovat i v českých zemích. Zaručené jsou např. lékařské zprávy o otravách námelem (ergotismu) na Mimoňsku z období hladomoru v letech 1736–37, popsané profesorem Janem Antoninem Scrincim. Epidemie ergotismu byla zapříčiněna námelovými alkaloidy z *Claviceps purpurea* a došlo k ní po konzumaci chleba z pšeničné mouky, kontaminované námelem. Bylo popsáno přibližně 500 případů onemocnění a 100 případů úmrtí (Malir et al., 2006). Zabránit těmto epidemiím se podařilo až později prosíváním obilí (Fialová et al., 1998).

Na „neviditelné“ působení plísní a mykotoxinů lze ovšem narazit také v dobách nedávno minulých. Takzvaná kletba faraonů, totiž série náhlých úmrtí při otevírání staroegyptských hrobek, je nyní vysvětlována jak vdechnutím plísní, tak možným vdechnutím mykotoxinů, zejména ochratoxinu A (Di Paolo et al., 1993).

Nemakrocyclické trichoteceny, konkrétně T-2 toxin, HT-2 toxin, DAS a NIV byly hlavní příčinou onemocnění, známého jako „alimentární toxická aleukie – ATA“, které např. v roce 1944 postihlo ruskou populaci, a to oblast Orenburgu na Sibiři. Jednalo se o onemocnění spojené s požitím obilí, ponechaného na poli a sklizeného až na jaře, což mělo za následek až 80% úmrtnost u postižených (Joffe, 1978).

Nástup opravdového vědeckého bádání na poli mykotoxinů se datuje rokem 1960, kdy byly ve Velké Británii „objeveny aflatoxiny“ (Malíř, Ostrý, 2003).

Otravy trichoteceny byly způsobeny např. DON, považovaným za etiologické agens akutního GIT onemocnění v Číně v letech 1984–85 (Luo, 1988) a dále v Indii, v Kašmíru, v září 1987 (Bhat et al., 1989). K otravě v Číně došlo po zaplísnění kukuřice a „strupaté“ pšenice. Dále byla popsána např. T-2 toxikóza v Číně po konzumaci rýže kontaminované T-2 toxinem (Weidenbörner, 2001).

Je známo, že v rozvinutých a vyspělých zemích je lidská populace exponována také trichotecenovým mykotoxinům prostřednictvím potravin mnohem méně než v rozvojových zemích, protože jsou zde dostupné četné a bohaté diverzifikované potravinové zdroje, ochranné technologie, strojové zpracování surovin a potravin a konečně i pravidelná kontrola kvality na jejich obsah včetně jejich regulace a možné restrikce (Malíř, Ostrý, 2012). Nicméně i v rozvinutých zemích může přes veškerá zde zmíněná opatření dojít k problémům. Tak např. v nedávné době byly v ČR nalezeny poměrně vysoké koncentrace T-2 toxinu v některých potravních doplňcích se silymarinem, účinnou látkou „ostropestřce mariánského“ (*Silybum marianum* /L./ Gaertn.). Pozornost této práce je proto zaměřena především na mykotoxikózy způsobené některými trichotecenovými mykotoxiny.

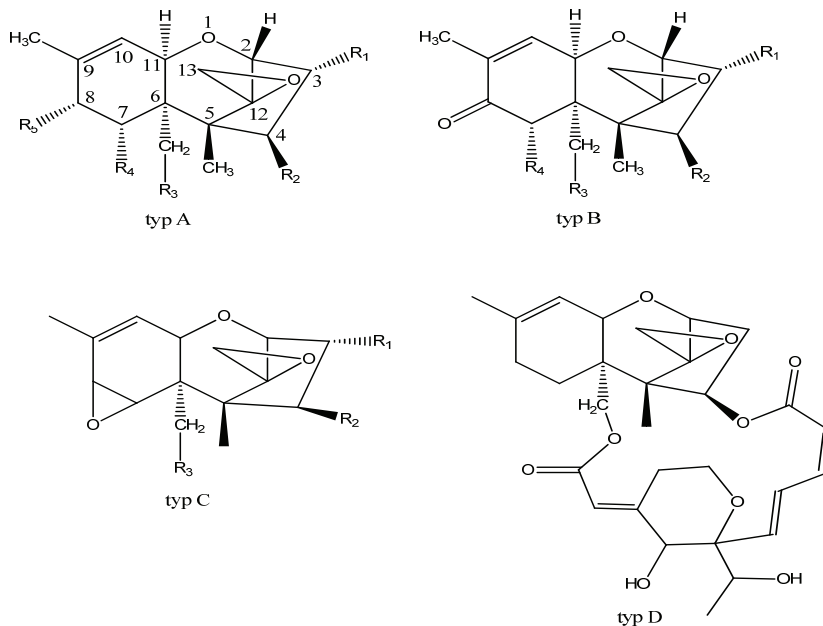
Trichoteceny

Patří k široké skupině mykotoxinů, které jsou produkovány především vláknitými mikroskopickými houbami rodu *Fusarium* a v menším měřítku i rody *Stachybotrys*, *Myrothecium* a *Trichothecium* (Frisvad et al., 2007; Wu et al., 2010). Je známo, že plísně rodu *Fusarium* patří mezi tzv. polní, kdy dochází již na poli ke kontaminaci obilí a v podmínkách ČR jsou časté (Malíř, Ostrý, 2003). Z pohledu obsahu trichotecenů jsou středem zájmu obiloviny, konkrétně kukuřice, pšenice a ječmen (Bhatnagar et al., 2004), ale také oves, žito a výrobky z nich, dětská výživa z obilovin, pšenice a výrobky z ní, triticales, rýže, proso, čirok, otruby, žitná mouka a otruby, chleba, špagety, müsli, nudle, dále také fazole, koření (kari, zázvor), pivo, čili prášek, koriandr, zázvor, sójové boby, česnek, brambory (Malíř, Ostrý, 2003).

EFSA vyhodnotila výsledky získané analýzami T-2 a HT-2 toxinů v nezpracovaných cereáliích v letech 2005–10 ze 22 evropských zemí. Nejvyšší výsledky sumárně vykazoval oves a výrobky z něho (EFSA, 2011).

Podle molekulární struktury se dělí na makrocyclické a nemakrocyclické (Ueno, 1977). Lipofilita, chemická struktura, prostorové uspořádání a přítomnost bioaktivních seskupení v jejich struktuře, přítomnost funkčních skupin na tri-

chotecenovém skeletu modifikuje biologickou aktivitu a toxickou potenci trichotecenů (Sudakin, 2003). I přes identifikaci více než 170 trichotecenů existuje, vzhledem k jejich běžnému výskytu a vysoké toxicitě, nejvíce dat o T-2 toxinu, diacetoxyscirpenolu (DAS), nivalenolu (NIV) a deoxynivalenolu (DON) (Yoshizawa et al., 1980; Voyksner et al., 1987; Pittet, 1998; Canady et al., 2001a; b; Wu et al., 2010).



Obr. 1 Strukturní vzorce trichotecenů – základní skelet jednotlivých skupin

Na základě chemické struktury se trichotheceny rozdělují do 4 skupin, typu A-D. Nemakrocyclické trichotheceny jsou např. typu A: HT-2 toxin, T-2 toxin, T-2 tetraol, MAS (monoacetoxyscirpenol), DAS (diacetoxyscirpenol), neosolaniol; dále typu B: deoxynivalenol (DON), 3-ADON (3-acetyldeoxynivalenol), fusarenon X, 15-ADON (15-acetyldeoxynivalenol), NIV (nivalenol), fusarenon – X; dále typu C: crotocin, baccharin. Do skupiny typu D patří satratoxiny, dále verukariny, což jsou však makrocyclické triestery verrucarolu a roridiny-makrocyclické diestery verrucanolu (Ueno, 1975; 1977).

Trichotheceny všeobecně vykazují účinek genotoxický, hematotoxický, imunotoxický, nefrotoxický, neurotoxický, dermatotoxický, kardiotoxický a konečně i toxicitu gastrointestinálního

traktu (Richard et al., 2003; Sudakin, 2003). LD₅₀ trichotecenů se pohybuje v rozsahu mezi 0,5 do 70 mg/kg a jednotlivé trichotheceny jsou kromě toho spojeny i s významnou a možnou chronickou toxicitou, nicméně bude zapotřebí dalšího výzkumu s cílem objasnit jejich schopnost vyvolat další nepříznivé dopady na zdraví (Sato, Ueno, 1977). Vedle DAS, DON a T-2 toxinu se pozornost soustřeďuje také na nivalenol, který se mnohdy vyskytuje současně s DON, i když pouze jen v některých oblastech, např. v jihovýchodní Evropě, východní Asii (Weidenbömer, 2008; Sugita-Konishi, Nakajima, 2010). NIV totiž vykazuje obdobnou akutní, chronickou a imunologickou toxicitu jako DON, ale oproti DON mnohem výraznější účinek na hematopoetické orgány (Sugita-Konishi, Nakajima, 2010).

DON (deoxynivalenol)

Produkty DONu jsou toxinogenní kmeny vláknitých mikroskopických hub *Fusarium culmorum* a *F. graminearum*. V potravinách je DON z trichotecenů nejrozšířenější a nejsledovanější (Frisvad et al., 2007).

Chemická charakteristika DON

DON patří mezi významné zástupce mykotoxinů trichotecenové skupiny B.

CAS (Chemical Abstracts Services Registry No.): 51481-10-8

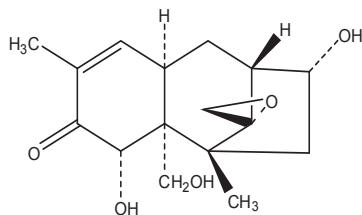
Název podle Chemical abstracts: Trichothec-9-en-8-one,12,13-epoxy-3,7,15-trihydroxy-(3a,7a)-

Jiný název: Rd toxin, vomitoxin

Sumární vzorec: $C_{15}H_{20}O_6$

Molekulová hmotnost: 296

Strukturní vzorec:



Mezi hlavní toxické účinky DON patří především poškození GIT (gastrointestinálního traktu), nauzea, vomitus, průjem, závratě a bolesti hlavy (Klaassen, 2008).

Mechanismus účinku DON

DON inhibuje syntézu DNA a RNA a proteinů na úrovni ribozomů. V akutních dávkách navozuje zvracení prasat, při nízkém přívodu způsobuje hmotnostní úbytky a nechutenství (odmítání krmiva). Toxin působí hemolyticky na erytrocyty. V CNS postihuje serotoninergní aktivitu a na periférii serotoninové receptory (Malíř, 2011). Dále bylo zjištěno, že poškozuje expresi cytokinů a zvyšuje hladinu intracelulárního vápníku, což vede k aktivaci kaspasy (hlavního enzymu v regulaci apoptózy) a následným zlomům DNA a proteinů s následnou apoptózou buněk (Malíř, 2011). Makrofágy, jako hlavní zdroj cytokinů, jsou velmi pravděpodobně klíčové při stimula-

ci produkce imunoglobulinů IgA (zřejmě prostřednictvím cytokin-interleukinu-6) (Rotter et al., 1996). V nízkých dávkách DON zapříčiňuje anorexii a ve vysokých dávkách vyvolává vomitus neznámými mechanismy. Nicméně protože DON poškozuje mozek – neurochemicky – anorexie a emeze jsou pravděpodobně způsobené neurotoxicitou (Rotter et al., 1996). Navíc při koncentraci DON $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ v potravinách až z 80 % u člověka inhibuje aktivitu T-buněk (lymfocytů), což významně snižuje imunitu (Berek et al., 2001). Mnoho našich surovin a potravin však běžně vykazuje podstatně vyšší koncentrace deoxynivalenolu. Nicméně limit EU pro obiloviny určené k přímé lidské spotřebě, obilná mouka, otruby a klíčky ve formě konečného výrobku uváděného na trh pro přímou lidskou spotřebu kromě potravin je $750 \mu\text{g kg}^{-1}$ a z tohoto pohledu jde o kompromis (nařízení Komise /ES/ č. 1881/2006 Sb., novelizované nařízením Komise č. 1126/2007). Navíc se jedná o toxin, který je velmi stabilní i při vysoké teplotě (Bennet, Richard, 1996). Expoziční limity (TDI/PMTDI) pro DON byly stanoveny na zasedáních Scientific Committee for Food of European Commission (SCF EC) v rámci zemí EU a Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives and Contaminants (JECFA FAO/WHO) v rámci Codex Alimentarius. Hodnoty expozičních limitů jsou stanoveny na základě analýzy zdravotního rizika DON a jsou vyjádřeny v hmotnostních jednotkách na kg tělesné hmotnosti a den. SCF EC stanovil tolerovatelný denní přívod (TDI) pro DON $1 \mu\text{g kg t.hm.den}^{-1}$. K výpočtu TDI byl použit NOAEL $0,1 \text{ mg kg t.hm.den}^{-1}$ (snížení hmotnosti v dvouleté krmné studii u myši) a bezpečnostní faktor 100 (SCF EC, 2002). JECFA FAO/WHO stanovil provizorní tolerovatelný denní přívod (PMTDI) pro DON $1 \mu\text{g kg t.hm.den}^{-1}$. K výpočtu PMTDI byl použit NOAEL $0,1 \text{ mg kg t.hm.den}^{-1}$ (snížení hmotnosti v dvouleté krmné studii u myši) a bezpečnostní faktor 100 (WHO, 2001).

T-toxin

Produkty T-2 toxinu jsou toxinogenní kmeny vláknitých mikroskopických hub *Fusarium acuminatum*, *F. langsethiae*, *F. poae*, *F. sambucinum* a *F. sporotrichioides*. K nejvýznamnějším producentům T-2 toxinu patří *Fusarium sporotrichioides* a *F. langsethiae* (Frisvad et al., 2007).

Chemická charakteristika

T-2 toxin patří mezi významné zástupce mykotoxinů trichotecenové skupiny A.

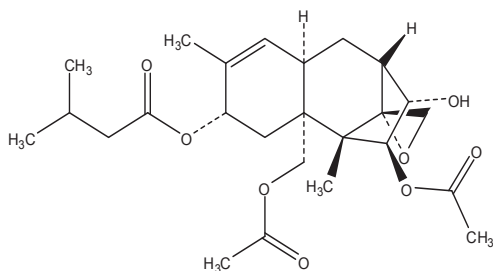
CAS (Chemical Abstracts Services Registry No.): 21259-20-1

Název podle IUPAC: (3-Hydroxy-4,15-diacetoxy-8-[3-methyl-butyryloxy]-12,13-epoxy-trichothec-9-ene)

Sumární vzorec: $C_{24}H_{34}O_9$

Molekulová hmotnost: 466

Strukturní vzorec:



T-2 toxin je odolný, neničí se autoklávováním, na světle se nerozkládá. Při vaření a pečení je opět relativně stabilní. K hlavním toxickým účinkům T-2 toxinu patří také poškození GIT (gastrointestinálního traktu), nevolnost, slabost, nauzea, zvracení, krvavý průjem, závratě a bolesti hlavy, dále dermatotoxicita, leukopenie, hemorrhagie, destrukční působení na kostní dřeň,

její atrofie, nekrotická angína a celková seps (Malíř, Ostrý, 2003; Voods et al., 2005; Malíř et al., 2007; Klaassen, 2008; Novotný et al., 2011). LD_{50} se pohybuje v rozsahu 1–10 mg kg^{-1} , např. u potkana p.o. 4 mg kg^{-1} . Z běžně se vyskytujících trichotecenů vykazuje T-2 toxin nejvyšší akutní toxicitu (Štětina, 2004). Odhad chronické dietární expozice T-2 toxinu pro lidskou populaci v rámci EU, založený na dostupných relevantních datech a srovnávacích analýzách, vedl k závěru, že je nižší než stanovený tolerovatelný denní přívod (TDI) 100 ng kg t.hm.den $^{-1}$ a nepředstavuje na základě současných poznatků žádný zdravotní problém (EFSA, 2011).

Mechanismus toxického účinku T-2 toxinu

Inhibuje syntézu proteinů a nukleových kyselin (DNA i RNA) jak *in vivo*, tak *in vitro*. Dále poškozuje strukturu i funkci buněčné membrány – inaktivací různých enzymů a inhibicí funkce mitochondrií. Je cytotoxický pro buňky kostní dřeně, epitelální buňky GIT a zárodečné buňky aj. T-2 toxin je mocný inhibitor proteinové syntézy, induktor apoptózy v lymfocytech, v brzlíku a jiných orgánech, exponovaná zvířata jsou mnohem méně rezistentní k bakteriálním a virovým infekcím. Je to látka radiomimetická (zesilující účinky záření) (Ueno, 1991; Welsh et al., 1994; Conkova et al., 2003; Voods et al., 2005; Doi et al., 2008). Poslední studie potvrdily, že T-2 toxin navozuje apoptózu a peroxidaci lipidů a ovlivňuje buněčnou membránovou integritu (EFSA, 2011).

Tabulka 1 Příklady vybraných akutních trichotecenových mykotoxikóz (po dietárním přívodu trichotecenů)

Producent/země mykotoxiny	Dietární expozice zdroj/délka expozice	Počty zasažených/ zemřelých	Příznaky/histopatologické nálezy	Literatura
Alimentární toxická alexie (ATA): celková atrofie kostní dřene, agranulocytóza (nedostatek bílých krvinek), nekrotická angína, sepse a krvácivost, až 80% smrtnost u postižených				
<i>Fusarium sporotrichioides</i> , <i>Fusarium poae</i> / SSSR Nemakrocyclické trichoteceny (typ A: T-2 toxin, HT-2 toxin, DAS; typ B: NIV): (1932–47)	obilí sklizené až na jaře/několik hodin, 2–3 dny	odhad tisíce až desetitisíce exponovaných/ smrt až u 60–80 lidí	I. stadium (doba trvání 3–9 dní): pocity palčivého horka, záněty ústní dutiny, horní části GIT a střeva, zvracení, průjmy, bolesti žaludku, ale běžná tělesná teplota, leukopenie (bílé kr. ≤ 2000 buněk/ mm^3), rychle po konzumaci pálení v horní části GIT II. stadium (doba trvání 3–4 týdny): celková indispozice, závratě, nepříjemná (odporná) chuť v ústech, progresse leukopenie, granulocytopenie, lymfocytóza náhlý náběh do III. stadia (několik dní až 2 týdny): záněty kůže, hemoragické petechie na hlavě a tvářích, hrudi, nohách a pažích, krvácivost v dutině ústní, hrtanu a jícnu a s následnými nekrotickými změnami, bakteriální infekce, septická angína, gangrenózní faryngitida a až ulcerativní laryngitida, dále zvětšení místních lymfatických uzlin, parenchymatózní hepatitida – vedoucí někdy až ke žloutence, leukopenie (bílé krvinky ≤ 100 buněk/ mm^3), signifikantní snížení erytrocytů a trombocytů, strangulace nejužší části hrtanu způsobená edematózním otokem, ztráta hlasu, asfyxie – smrt	Gajdusek, 1953; Ueno, 1971; Joffe, 1978; 1986
Otrava „opojným“ chlebem (<i>Scabby grain toxicosis</i>)				
<i>Fusarium roseum</i> <i>Fusarium nivale</i> <i>Fusarium graminearum</i> / Japonsko	kontaminovaná rýže aj.	25/0	pocit ospalosti a netečnost, pocity na zvracení, vomitus	Ueno, 1971
Scabby grain toxicosis				
<i>Fusarium</i> sp./ Čína 1961–85 DON, zearalenon	kukuřice, pšenice	7 818/0	pocity na zvracení, zvracení, bolesti břicha, průjem, ospalost a netečnost, bolesti hlavy	Luo, 1988
Fuzáriová mykotoxikóza				
<i>Fusarium</i> sp./ Čína/ 1984–85 DON, zearalenon	kukuřice, pšenice za 5–30 min.	463–600/0	pocity na zvracení, zvracení, bolesti břicha, průjem, ospalost a netečnost, bolesti hlavy	Luo, 1988

Producent/země mykotoxiny	Dietární expozice zdroj/délka expozice	Počty zasažených/ zemřelých	Příznaky/histopatologické nálezy	Literatura
Fuzáriová mykotoxikóza				
<i>Fusarium</i> sp. <i>Aspergillus flavus</i> / Indie/1987 NIV, DON, T-2 toxin, ADON	pšeničná mouka za 15–60 min. za 1–2 dny	224/0	mírné bolesti břicha, pocity plnosti, podráždění krku, průjem, krev a hlen ve stolici, alergické reakce	Bhat et al., 1989; Ramakrishna et al., 1989
Fuzáriová mykotoxikóza				
<i>Fusarium</i> sp., <i>Fusarium heterosporum</i> , <i>Fusarium graminearum</i> / Čína/ T-2 toxin	rýže za 10–30 min.	165/0	pocity na zvracení, vomitus, bolesti břicha, průjem, mrazení, bolesti břicha, dušnost na hrudi	Wang et al., 1993

ZÁVĚR

Příznaky a histopatologické nálezy po expozici výše zmíněným epoxytrichotecenům jsou uvedeny poměrně podrobně s ohledem na případnou a nutnou terapii, kdy je relevantní znalost příznaků intoxikace a biochemických mechanismů účinků nezbytná.

Možnosti prevence a terapie

Pokud by byly některé trichoteceny „zneužity“, pak je nutná jejich rychlá identifikace, dále navržení efektivní a účinné léčby postižených osob a vývoj účinných antidotních přípravků – a to o to naléhavěji, protože např. v případě T-2 toxinu dosud úplně chybějí.

LITERATURA

- Bennet GA, Richard JL (1996). Influence of processing on *Fusarium* mycotoxins in contaminated grains. Food Technol. 50/4: 235–238.
- Bennett JW, Klich M (2003). Mycotoxins. Clin Microbiol Rev. 16/3: 497–516.
- Berek L, Petri IB, Mesterhazy A, Teren J, Molnar J (2001). Effects of mycotoxins on human immune functions *in vitro*. Toxicol In Vitro. 15/1: 25–30.
- Bhat RV, Beedu SR, Ramakrishna Y, Munshi KL (1989). Outbreak of trichothecene mycotoxicosis associated with consumption of mould damaged wheat products in Kashmir valley, India. Lancet. 1/2: 35–37.
- Bhatnagar D, Payne GA, Cleveland TE, Robens JF (2004). Mycotoxins: Current issues in U.S.A. In: Barug D, van Egmond H, López-García R, van Ossenbruggen WA, Visconti A. Meeting the mycotoxin menace. Wageningen Academic Publishers, Netherlands. 1st ed. p.14–47. ISBN 9076998280.
- Canady RA, Coker RD, Egan SK, Krska R, Kuiper-Goodman T, Olsen M, Pestka J, Resnik S, Schlatter J (2001a). Deoxynivalenol, in *Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food*, Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series: 47, Geneva, World Health Organization (WHO). 47: 419–555.
- Canady RA, Coker RD, Egan SK, Krska R, Olsen M, Resnik S, Schlatter J (2001b). T-2 and HT-2 toxins, in *Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food*, Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA), WHO Food Additives Series: 47, Geneva, World Health Organization (WHO). 47: 557–652.
- Conkova E, Laciakova A, Kovac G, Seidel H (2003). *Fusarium* toxins and their role in animal diseases. Vet. J. 165/3: 214–220.

9. Čonková E (2011). Trichotecény. In Laciakova, A. (ed.) Mikroskopické vláknité huby a mykotoxíny v potravinách a krmivách, Univerzita veterinárního lékařstva a farmacie, Košice. 1. vyd. s. 193–200. ISBN 978-80-8077-252-9.
10. Dall'Asta CH, Galaverna G, Dossena A, Sforza S, Marchelli R (2010). Masked Mycotoxins and Mycotoxin Derivatives in Food: The Hidden Menace. In: Rai M, Varma A (eds). Mycotoxins in Food, Feed and Bioweapons. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg Dordrecht London New York. 1st ed. 385–397. ISBN 978-3-642-00725-5.
11. Di Paolo N, Guarnieri A, Loi F, Sacchi G, Mangia-Rotti A M, Di Paolo M (1993). Acute renale failure from inhalation of mycotoxins. Nephron. 64/5: 621–625.
12. Doi K, Ishigami N, Sehata S (2008). T-2 toxin-induced toxicity in pregnant mice and rats. Int J Mol Sci. 9/8: 2146–2158.
13. EFSA (2011). Scientific Opinion on the risks for animal and public health related to the presence of T-2 and HT-2 toxin in food and feed. EFSA J. 9/12: 2481, 1–187.
14. Fialová L, Horská P, Kučera M, Maur E, Musil J, Stloukal M (1998). Dějiny obyvatelstva českých zemí. Mladá Fronta: Praha, s. 370.
15. Frisvad J, Thrane U, Samson RA (2007). Mycotoxin producers. In: Dirksterhuis J, Samson RA (eds.). Food Mycology – A multifaceted approach to fungi and food. CRC Press, Boca Raton, p. 135–159. ISBN 13:978-0-8493-9818-6.
16. Gajdusek DC (1953). Acute infectious hemorrhagic fevers and mycotoxicoses in the Union of Soviet Socialist Republic. Medical Science Publication No.2, Walter Red Army Medical Center, Washington, p. 66.
17. Joffe AZ (1978). *Fusarium poae* and *Fusarium sporotrichioides* as principal causal agents of alimentary toxic aleukia. In Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Mycotoxicoses: An Encyclopedic Handbook. Marcel Dekker, Inc., New York. 3/1: 21–86.
18. Joffe AZ (1986). *Fusarium* species: their biology and toxicology. John Wiley and Sons, New York, N.Y., p. 588.
19. Klaassen CD (2008). Casarett&Doull's Toxicology. The basic science of poisons. Mc Graw-Hill. Medical Publishing Division, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sidney, Toronto. 7th ed., p. 1219–1220. ISBN 978-0-07-147051-3.
20. Kummer V, Faldíková L, Herzig I, Láníková A (2001). Účinky mykotoxinů na zdraví a reprodukci zvířat, diagnostika a prevence mykotoxikóz. Výzkumný ústav veterinárního lékařství, Brno, s. 43.
21. Laciakova A a kol. (2011). Mikroskopické vláknité huby a mykotoxíny v potravinách a krmivách. Univerzita veterinárního lékařstva a farmacie, Košice. 1. vyd. s. 298. ISBN 978-80-8077-252-9.
22. Luo Y (1988). *Fusarium* toxins contamination of cereals in China. In: Aibara K, Kumagai S, Ohtsubo K, Yoshizawa T (eds.). Proceedings of the 7th International IUPAC Symposium on Mycotoxins and phycotoxins. Tokyo, 16–19 August 1988. Tokyo, Japanese Association of Mycotoxicology, p. 97–98.
23. Malíř F (2011). Toxicita mykotoxinů. In: Laciakova A (ed.). Mikroskopické vláknité huby a mykotoxíny v potravinách a krmivách, Univerzita veterinárního lékařstva a farmacie, Košice. 1. vyd., s. 226–247. ISBN 978-80-8077-252-9.
24. Malíř F, Ostrý V (eds.). (2003). Vláknité mikromycety (plísňe), mykotoxiny a zdraví člověka. NCO NZO, Brno, s. 349. ISBN 8070133953.
25. Malíř F, Ostrý V (2012). Aflatoxiny-toxické účinky u člověka. Kontakt. 14/1: 85–93.
26. Malir F, Ostry V, Grosse Y, Roubal T, Skarkova J, Ruprich J (2006). Monitoring the mycotoxins in food and their biomarkers in the Czech Republic. Mol. Nutr. Food Res. 50/6: 513–518.
27. Malíř F, Roubal T, Ostrý V, Tůma J, Procházková H, Říčařová B, Marešová H, Rolečková E (2007). Mycotoxins and Bioterrorism. Chem. Listy. 101/14: 119–121.
28. Matossian MK (1989). Poisons of the past-molds, epidemics and history. Yale University Press, New Haven, Connecticut, p. 190. ISBN 0-300-05121-2.
29. Mobashar M, Hummel J, Blank R, Südekum KH (2010). Ochratoxin A in Ruminants – A review on its degradation by gut microbes and effects on animals. Toxins. 2: 809–839.
30. Novotný L, Musilek K, Pohanka M, Zdarova Karasova J, Bostik P, Jun D, Kuca K. (2011). Introduction to chemical and biological warfare agents. Hradec Kralove. 1st ed., p. 57.
31. Osweiler GD (2000). Mycotoxins – contemporary issues of food animal health and productivity. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 16/vii: 511–530.
32. Patočka J (2010). Trendy v terapii botulismu. Kontakt. 12/2: 207–211.
33. Pittet A (1998). Natural occurrence of mycotoxins in foods and feeds-an updated review. Revue Med. Vet. 149/6: 479–492.

34. Ramakrishna Y, Bhat RV, Ravindranath V (1989). Production of deoxynivalenol by *Fusarium* isolates from samples of wheat associated with a human mycotoxicosis outbreak and from sorghum cultivars. *Applied and Environmental Microbiology*. 55/6: 2619–2620.
35. Richard JL, Payne GA, Desjardins AE, Maragos Ch, Norred III WP, Pestka JJ, Phillips TD, van Egmond HP, Vardon PJ, Whitaker TB, Wood G (2003). *Mycotoxins: Risks in Plant, Animal, and Human Systems*, Council for Agricultural Science and Technology, Ames, Iowa, USA. 1st ed., p. 199. ISBN 1-887383-22-0.
36. Rotter BA, Prelusky DB, Pestka JJ (1996). Toxicology of deoxynivalenol (vomitoxin). *J. Toxicol. Environ. Health*. 48/1: 1–34.
37. Sato N, Ueno Y (1977). Comparative toxicities of trichothecenes. In: Rodericks JV, Hesseltine CW, Mehlman MA (eds.). *Mycotoxins in Human and Animal Health*. Park Forest South, IL: Pathtox Publishers, p. 295.
38. Scientific Committee on Food (2002). Opinion of the Scientific Committee on Food on *Fusarium* toxins. Part 6: Group evaluation of T-2 toxin, HT-2 toxin, nivalenol and deoxynivalenol (adopted on 26 February 2002), p. 12.
39. Schoental R (1984). Mycotoxins and the Bible. *Perspect. Biol. Med.* 28/1: 117–120.
40. Schoental R (1991). Mycotoxins, porphyrias and the decline of Etruscans. *J. Appl. Toxicol.* 11/7: 453–454.
41. Schoental R. (1994). Mycotoxins in food and the plague of Athens. *J. Nutr. Med.* 4/1: 83–85.
42. Stoev SD, Daskalov H, Radic B, Domijan A M, Peraica M (2002). Spontaneous mycotoxic nephropathy in Bulgarian chickens with inclarified mycotoxin etiology. *Vet Res.* 33/1: 83–93.
43. Stoev SD, Stefanov M, Denev S, Radic B, Domijan AM, Peraica M. (2004). Experimental mycotoxicosis in chickens induced by ochratoxin A and penicillic acid and intervention with natural plant extracts. *Vet Res Commun.* 28/8: 727–746.
44. Sudakin DL (2003). Trichothecenes in the Environment: Relevance to Human Health. *Toxicology Letters*. 143/2: 97–107.
45. Sugita-Konishi Y, Nakajima T (2010). Nivalenol: The Mycology, Occurrence, Toxicology, Analysis and Regulation. In: Rai M, Varma A (eds.). *Mycotoxins in Food, Feed and Bioweapons*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg Dordrecht London New York. 1st ed., p. 253–274. ISBN 978-3-642-00725-5.
46. Štětina R (2004). Mykotoxiny. In: Patočka J. (ed.). *Vojenská toxikologie*, Grada, Praha, s. 128–134. ISBN 80-247-0608-3.
47. Ueno Y (1971). Toxicological and biological properties of fusarenon-x, a cytotoxin mycotoxin of *Fusarium nivale* In: Purchase IFH (ed.). *Mycotoxins in human health*. Proceedings of a Symposium, Pretoria, 2.–4. 9. 1970. Edinburgh, Mac Millan, p. 163–178.
48. Ueno Y (1977). Trichothecenes: overview address. In: Rodricks JV, Hesseltine CW, Mehlman MA (eds.). *Mycotoxins in Human and Animal Health*. Phathotox Publishers: Park Forest South, Illinois, USA: 1st ed., p. 189–207.
49. Ueno Y (1991). Biochemical mode of action of mycotoxins. In Smith JE and Henderson RS (eds.). *Mycotoxins and Animal Foods*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, p. 437–454. ISBN 9780849349041.
50. Ueno Y, Sawano M, Ishii K (1975). Production of trichothecene mycotoxins by *Fusarium* species in shake culture. *Appl Microbiol.* 30/1: 4–9.
51. Woods JB, Darling RG, Dembek ZF, Carr BK, Cieslak TJ, Lawler JV, Littrel AC, Kortepeter MG, Rebert NW, Stanek SA, Martin JW (2005). T-2 toxin, USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook, 6th ed., p. 187. ISBN 978-0-16-090015-0.
52. Voyksner RD, Hagler WM, Jr., Swanson SS (1987). Analysis of some metabolites of T-2 toxin, diacetoxyscirpenol and deoxynivalenol, by thermospray high-performance liquid chromatography– mass spectrometry. *J Chromatogr.* 394/5: 183–199.
53. Wang ZG, Feng JN, Tong Z (1993). Human toxicosis caused by mouldy rice contaminated with *Fusarium* and T-2 toxin. *Biomed Env Sci.* 6/1: 65–70.
54. Weidenbörner M (2001). *Encyclopedia of Food Mycotoxins*. Springer. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hong Kong, London, Milan, Paris, Singapore, Tokyo, p. 294. ISBN 978-3-540-67556-3.
55. Weidenbörner M (2008). *Mycotoxins in foodstuffs*. Springer Science and Business Media LLC, Cambridge, MA, USA, 1st ed., p. 462. ISBN 978-0-387-73689-1.
56. Welsh GI, Foulstone EJ, Young SW, Tavaré JM, Proud CG (1994). Wortmannin inhibits the effects of insulin and serum on the activities of glycogen synthase kinase-3 and mitogen- activated protein kinase. *Biochem. J.* 303/1: 15–20.

57. WHO (2001). World Health Organization. Safety evaluation of certain mycotoxins in food. Prepared by the Fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series. No. 47, FAO Food and Nutrition Paper 74.
58. Wu Q, Dohnal V, Huang L, Kuca K, Yuan Z (2010). Metabolic pathways of trichothecenes. *Drug Met Rev.* 42/2: 250–267.
59. Yoshizawa T, Swanson SP, Mirocha CJ (1980). T-2 metabolites in the excreta of broiler chickens administered 3H-labeled T-2 toxin. *Appl Environ Microb.* 38/8: 1172–1177.

✉ **Kontakt:**

Doc. RNDr. František Malíř, Ph.D., Univerzita Hradec Králové, Přírodovědecká fakulta, katedra biologie, Rokitanského 62, 500 03 Hradec Králové
E-mail: frantisek.malir@uhk.cz