



UNIVERSIDADE DA CORUÑA  
Facultade de Ciencias

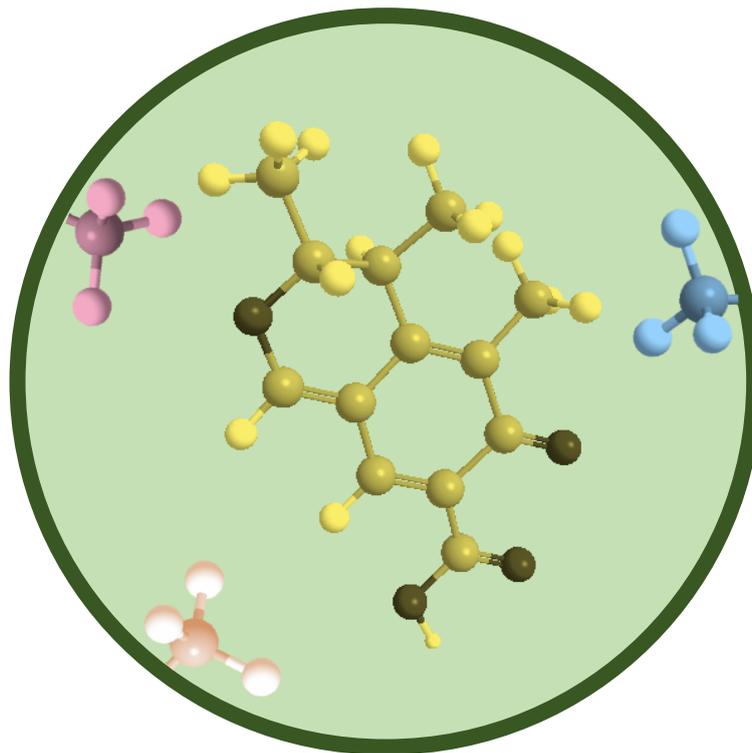
## Grao en Bioloxía

### Memoria do Traballo de Fin de Grao

**Micotoxinas: características e implicación en la salud humana.**

**Micotoxinas: características e implicación na saúde humana.**

**Mycotoxins: characteristics and implication in human health.**



**Laura Otero García**

**Curso: 2022 - 2023. Convocatoria: Septiembre**

*Director Académico: D. José Enrique Torres Vaamonde*

# Índice

1. INTRODUCCIÓN .....	4
1.1. UNA VISIÓN GENERAL DE LAS MICOTOXINAS .....	4
1.2. FACTORES CONDICIONANTES PARA LA PRODUCCIÓN DE MICOTOXINAS .....	5
1.3. PAPEL DE LAS MICOTOXINAS EN LA CADENA ALIMENTARIA.....	5
2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS .....	7
3. OBJETIVOS .....	8
4. METODOLOGÍA.....	8
4.1. BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN .....	8
5. DESARROLLO DEL TEMA .....	9
5.1. AFLATOXINAS .....	9
5.2. ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO.....	11
5.3. CITRININA .....	12
5.4. FUMONISINAS .....	14
5.5. OCRATOXINAS .....	15
5.6. PATULINA.....	16
5.7. TRICOTECENOS : TOXINA T-2, TOXINA HT-2 Y DEOXINIVALENOL .....	17
5.8. FUSARIOTOXINAS : ZEARALENONA .....	20
6. CONCLUSIONES .....	22
7. BIBLIOGRAFÍA.....	24

## RESUMEN

Ocultos a la vista de todo el mundo, los mohos se encuentran extensamente distribuidos en la naturaleza. Ahora bien, cuando las condiciones de recolección, transporte o almacenamiento de los cultivos son inadecuadas, estos comienzan a desarrollarse sobre las caras más externas de los alimentos, produciendo en ocasiones unos metabolitos secundarios tóxicos conocidos como micotoxinas. Las características estructurales de estas sustancias nocivas las convierten en una amenaza a tener en cuenta, pues les confieren, entre otras cosas, resistencia a elevadas temperaturas, e incluso a tratamientos físicos o químicos usados en las industrias del sector alimentario.

El consumo de productos contaminados con micotoxinas desencadena, en muchos casos, intoxicaciones alimentarias (también llamadas micotoxicosis) con efectos carcinogénicos, embriotóxicos, hepatotóxicos, inmunosupresivos, nefrotóxicos, neurotóxicos, teratogénicos... Por esta razón, es necesario el desarrollo de métodos analíticos más sensibles que permitan detectar la presencia de estas toxinas a menores concentraciones; así como también, la implantación de medidas para evitar o minimizar la infección micótica de los productos agrícolas, desde su cultivo hasta su procesado y posterior distribución.

Con la elaboración de este trabajo se pretende realizar una revisión de la literatura científica acerca de las características estructurales de las principales clases de micotoxinas presentes en los alimentos, así como sus posibles efectos sobre la salud humana.

**Palabras clave:** micotoxinas, micotoxicosis, aflatoxinas, alcaloides del cornezuelo de centeno, citrinina, fumonisinas, ocratoxina A, patulina, tricotecenos, zearalenona.

## RESUMO

Ocultos á vista de todo o mundo, os mofos están amplamente distribuídos na natureza. Agora ben, cando as condicións de colleita, transporte ou almacenamento dos cultivos son inadecuadas, comezan a desenvolverse nas caras máis externas dos alimentos, producindo ás veces metabolitos secundarios tóxicos coñecidos como micotoxinas. As características estruturais destas substancias nocivas fan que sexan unha ameaza a ter en conta, xa que lles confiren, entre outras cousas, resistencia ás altas temperaturas, e mesmo aos tratamentos físicos ou químicos empregados nas industrias do sector alimentario.

O consumo de produtos contaminados con micotoxinas desencadea, en moitos casos, intoxicacións alimentarias (tamén chamadas micotoxicoses) con efectos canceríxenos, embriotóxicos, hepatotóxicos, inmunosupresivos, nefrotóxicos, neurotóxicos, teratoxénicos... Por iso, é necesario desenvolver métodos analíticos máis sensibles que permitan detectar a presenza destas toxinas en concentracións máis baixas; así como tamén, a implantación de medidas para evitar ou minimizar a infección micótica dos produtos agrarios desde o seu cultivo ata a súa transformación e posterior distribución.

Coa elaboración deste traballo preténdese realizar unha revisión da literatura científica sobre as características estruturais das principais clases de micotoxinas presentes nos alimentos, así como os seus posibles efectos sobre a saúde humana.

**Palabras clave:** micotoxinas, micotoxicose, aflatoxinas, alcaloides do cornezuelo de centeno, citrinina, fumonisinas, ocratoxina A, patulina, tricotecenos, zearalenona.

**ABSTRACT**

Hidden from public view, moulds are widely distributed in nature. However, when harvesting, transport or storage conditions of crops are inadequate, they start to develop on the outermost surfaces of foodstuffs, sometimes producing toxic secondary metabolites known as mycotoxins. The structural characteristics of these harmful substances make them a threat to be considered, as they confer them, among other things, resistance to high temperatures, and even to physical or chemical treatments used in the food industry.

The consumption of products contaminated with mycotoxins often leads to food poisoning (also called mycotoxicosis) with carcinogenic, embryotoxic, hepatotoxic, immunosuppressive, nephrotoxic, neurotoxic, teratogenic, etc. effects. For this reason, it is necessary to develop more sensitive analytical methods to detect the presence of these toxins at lower concentrations, as well as the implementation of measures to avoid or minimise fungal infection of agricultural products from their cultivation to their processing and subsequent distribution.

The aim of this work is to review the scientific literature on the structural characteristics of the main classes of mycotoxins present in foodstuffs, as well as their possible effects on human health.

**Keywords:** mycotoxins, mycotoxicosis, aflatoxins, ergot alkaloids, citrinin, fumonisins, ochratoxin A, patulin, trichothecenes, zearalenone.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. UNA VISIÓN GENERAL DE LAS MICOTOXINAS

El término ‘micotoxina’ hace referencia a sustancias químicas tóxicas, con pesos moleculares inferiores a mil daltons, sintetizadas de forma natural por el metabolismo secundario de unas pocas especies de hongos filamentosos, principalmente correspondientes a los géneros *Alternaria*, *Aspergillus*, *Claviceps*, *Fusarium*, o *Penicillium*.<sup>1,2</sup>

Desde la década de 1960, fueron descubiertas e identificadas más de 400 clases de micotoxinas, buena parte de ellas con estructuras químicas complicadas que cuentan con grupos funcionales específicos, responsables de la toxicidad de estos metabolitos. En la actualidad, debido a sus efectos nocivos sobre la salud humana, las micotoxinas más relevantes son las aflatoxinas (AFs), los alcaloides del cornezuelo de centeno (AEs), la citrinina (CIT), las fumonisinas (FBs), las ocratoxinas (OTs), la patulina (PAT), los tricotecenos (TCTs), y la zearalenona (ZEA, también conocida como micotoxina F-2) (**Tabla 1**).<sup>2,3</sup>

**Tabla 1.** Clases de micotoxinas con las principales especies de mohos que las producen.

Clases de micotoxinas	Descripción
Aflatoxinas (AFs)	Sintetizadas por numerosas especies de <i>Aspergillus</i> , principalmente <i>A. flavus</i> o <i>A. parasiticus</i> . <sup>4</sup>
Alcaloides del cornezuelo de centeno (AEs)	Liberadas en los esclerocios de las especies de <i>Claviceps</i> , destacando <i>C. purpurea</i> . <sup>4,5</sup>
Citrinina (CIT)	Se descubrió por primera vez en <i>Penicillium citrinum</i> , si bien también es sintetizada por <i>P. verrucosum</i> o <i>P. expansum</i> ; además de por otras especies de <i>Aspergillus</i> , como son <i>A. carneus</i> , <i>A. niveus</i> o <i>A. terreus</i> . <sup>4,6</sup>
Fumonisinas (FBs)	Producidas por especies de <i>Fusarium</i> , principalmente <i>F. verticillioides</i> o <i>F. proliferatum</i> , así como por una especie de <i>Aspergillus</i> , <i>A. nigri</i> . <sup>7</sup>
Ocratoxinas (OTs)	La ocratoxina A (OTA) es considerada la micotoxina más tóxica, siendo esta sintetizada por las especies micóticas <i>A. niger</i> , <i>A. ochraceus</i> , <i>A. carbonarius</i> o <i>P. verrucosum</i> . <sup>4</sup>
Patulina (PAT)	Producida por especies de <i>Penicillium</i> ( <i>P. expansum</i> ) o <i>Aspergillus</i> . <sup>4</sup>

Tabla 1. Continuación.

Clases de micotoxinas	Descripción
Tricotecenos (TCTs)	Los tricotecenos son sintetizados por especies de <i>Fusarium</i> : los de tipo A (toxinas T-2, HT-2), principalmente por <i>F. sporotrichioides</i> o <i>F. poae</i> ; mientras que los de tipo B (deoxinivalenol, DON), por <i>F. culmorum</i> o <i>F. graminearum</i> . <sup>8</sup>
Zearalenona (ZEA)	Producida por especies de <i>Fusarium</i> , destacando <i>F. graminearum</i> o <i>F. culmorum</i> . <sup>9</sup>

## 1.2. FACTORES CONDICIONANTES PARA LA PRODUCCIÓN DE MICOTOXINAS

Los hongos productores de micotoxinas se encuentran presentes en todas las zonas de cultivo del planeta. La extensa diversidad de especies de estos mohos les permite, por una parte, crecer e infectar a un vasto número de plantas; mientras que, por otra parte, les confiere la capacidad de producir micotoxinas en distintas condiciones, inclusive las ambientales.

La contaminación por micotoxinas puede ocurrir en diferentes etapas de la cadena de producción de alimentos (durante el cultivo, la cosecha, el almacenamiento, el procesamiento, la distribución...); no obstante, la aparición de mohos durante el proceso industrial no conlleva explícitamente la síntesis de estas toxinas, pues se precisa una serie de factores específicos que la promuevan. Generalmente, estos factores condicionantes para la producción de micotoxinas se corresponden con la temperatura, la actividad acuosa ( $a_w$ ), la humedad relativa, el pH, la cepa fúngica o la composición del sustrato. Asimismo, la confirmación visual de la desaparición de mohos no basta para descartar la presencia de micotoxinas, dado que las propiedades químicas de estos metabolitos los vuelven resistentes a las operaciones unitarias utilizadas en las industrias alimentarias (por ejemplo, resistencia a elevadas temperaturas, resistencia a tratamientos físicos o químicos...).<sup>1,10</sup>

## 1.3. PAPEL DE LAS MICOTOXINAS EN LA CADENA ALIMENTARIA

### 1.3.1. REPERCUSIONES EN LA SALUD HUMANA

Durante las últimas décadas, la contaminación por micotoxinas de los cultivos, los piensos u otros productos derivados se ha convertido en una seria amenaza, pues estos metabolitos secundarios pueden causar diversos problemas de salud tanto en animales como en seres humanos.<sup>2,4</sup>

El cúmulo de intoxicaciones provocadas por el contacto directo con la piel, por la inhalación o por el consumo de productos alimenticios alterados por estas toxinas micóticas recibe el nombre de micotoxicosis. Esta enfermedad, como ocurre con otros síndromes tóxicos, puede clasificarse desde un punto de vista clínico como micotoxicosis aguda o como micotoxicosis crónica; no obstante, la forma clínica más frecuentemente detectada en la sociedad actual se corresponde con la última mencionada. En el presente, cerca de 4500 millones de personas en todo el mundo son víctimas de diversas clases de cáncer (entre otros, el cáncer de hígado, de riñón, del tracto urinario o del tracto digestivo), todos ellos asociados a la presencia de micotoxinas; además, se estima que el 28% de los carcinomas hepatocelulares diagnosticados son una consecuencia directa del consumo de alimentos contaminados con aflatoxinas.<sup>4,11</sup>

Preferentemente, las micotoxinas se encuentran contaminando cultivos, como pueden ser los cereales, las semillas, los frutos secos, el café, el cacao, las especias, la fruta deshidratada u otros productos derivados de estos. Cuando se consumen directamente estos alimentos, se padece la denominada micotoxicosis primaria. En otras ocasiones, las toxinas acceden a la cadena alimentaria mediante alimentos procedentes de animales nutridos con piensos alterados, como son los productos cárnicos, los derivados lácteos o los huevos. En este caso, la intoxicación desencadenada se conoce como micotoxicosis secundaria.<sup>3,12</sup>

La manifestación sintomática de esta enfermedad en los individuos está condicionada por una serie de factores, como son la clase de micotoxina; la edad, el sexo, o el estado físico de los afectados; la concentración de metabolito en el interior del cuerpo; o el tiempo de exposición a estas sustancias. Pese a ello, los efectos adversos más frecuentes sobre la salud son la nefrotoxicidad, la hepatotoxicidad, la inmunosupresión, la carcinogenicidad o la teratogenicidad.<sup>1,4</sup>

A causa de la toxicidad de estas sustancias, el Comité Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) estableció una clasificación de las micotoxinas consideradas más relevantes evaluando su potencial actividad carcinogénica en humanos (**Tabla 2**).<sup>4</sup>

**Tabla 2.** Clasificación de la IARC de las principales micotoxinas de acuerdo con su carcinogenicidad para el ser humano. Grupo 1, sustancias carcinogénicas para el ser humano; Grupo 2B, sustancias posiblemente carcinogénicas para el ser humano; Grupo 3, sustancias no clasificables como carcinogénicas para el ser humano.<sup>4</sup>

Micotoxinas	Clasificación de acuerdo con la IARC
Aflatoxinas (B1, B2, G1, G2, M1)	Grupo 1
Citrinina	Grupo 3
Fumonisinias (B1, B2)	Grupo 2B
Ocratoxina A	Grupo 2B
Patulina	Grupo 3
Tricotecenos (tipo A - toxinas T-2, HT-2)	Grupo 3
Tricotecenos (tipo B - deoxinivalenol)	Grupo 3
Zearalenona	Grupo 3

### 1.3.2. IMPACTO ECONÓMICO DE LA APARICIÓN DE MICOTOXINAS EN LA SOCIEDAD HUMANA

En el transcurso de los años, un buen número de los artículos científicos publicados acerca de estas toxinas micóticas centraron su contenido en el cálculo aproximado de la prevalencia de estas sustancias en los cultivos de todo el mundo. En este marco, los autores se remitieron en muchas ocasiones a una estimación del 25%, determinada por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (*Food and Agriculture Organization*, FAO) en el año 1999. Ahora bien, publicaciones recientes señalan una frecuencia de aparición de micotoxinas en cultivos superior a esta cifra; con lo cual, todavía es necesario llevar a cabo estudios más minuciosos de las tasas de contaminación por estas toxinas a una escala internacional.<sup>13</sup>

Indistintamente de las discordancias observadas en estas estimaciones, la contaminación con estos metabolitos conlleva un importante impacto económico debido a diversas causas, como son los costes sanitarios, la reducción de la producción agrícola y ganadera, o la retirada del mercado de productos alterados. En consecuencia, estos inconvenientes hacen necesario el desarrollo de métodos analíticos más sensibles, así como de medidas para evitar o minimizar la infección micótica de los productos agrícolas desde su cultivo hasta su procesado y posterior distribución.<sup>13,14</sup>

## 2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El contacto con micotoxinas a través de la dieta fue la causa de cientos de miles de muertes de seres humanos, así como de animales domésticos, en el pasado milenio.<sup>15</sup>

En el transcurso de la Edad Media, los países de Europa Central padecieron frecuentes epidemias a raíz de una intoxicación alimentaria provocada por el consumo de pan de centeno contaminado por alcaloides del cornezuelo de centeno, unas micotoxinas sintetizadas por un moho parásito conocido como *Claviceps purpurea*. Esta afección, bautizada como ergotismo, podía manifestarse en forma de espasmos musculares, convulsiones o alucinaciones, denominándose entonces ergotismo convulsivo; o bien, en forma de una vasoconstricción que conducía finalmente a la amputación de las extremidades, el llamado ergotismo gangrenoso.<sup>1</sup>

No obstante, no fue hasta la década de 1960 cuando el interés acerca de estas toxinas se vio incrementado. La razón detrás de este suceso fue el descubrimiento de la hasta entonces desconocida enfermedad "X" del pavo, que causó la muerte de un total de 100.000 polluelos de estos animales. Un estudio detallado de los brotes reveló que todos ellos estaban estrechamente relacionados con el consumo de piensos, concretamente con aquellos basados en harina de cacahuete brasileña. En 1961, después de un análisis minucioso de estos alimentos, se descubrió la contaminación de la harina de cacahuete por unas toxinas micóticas sintetizadas por diversas cepas del moho *Aspergillus flavus*, las denominadas aflatoxinas.<sup>16</sup>

En el presente, aún continúan siendo alarmantes los casos de micotoxicosis detectados en países con un elevado nivel de pobreza, donde las personas únicamente consumen los alimentos disponibles, sin estos necesariamente encontrarse en buenas condiciones.<sup>15</sup>

### 3. OBJETIVOS

Por medio de esta revisión de la literatura científica se pretende:

1. Caracterizar las principales micotoxinas vinculadas a intoxicaciones alimentarias.
2. Conocer los efectos tóxicos más comunes de las micotoxinas sobre la salud humana.

### 4. METODOLOGÍA

#### 4.1. BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

La elaboración de este Trabajo de Fin de Grado se ha fundamentado en una revisión de la literatura científica mediante el uso de bases de datos académicas, como son PubMed Central, Scopus o Web of Science, haciendo una recopilación de publicaciones (artículos científicos, capítulos de libros...) provenientes de distintas fuentes de información.

Con el fin de buscar información relevante para este trabajo se recurrió al uso de varias palabras clave relacionadas con el tema en cuestión. En consultas iniciales, se emplearon términos amplios como "mycotoxin\*", "mycotoxin\* contamination", "mycotoxicosis", "prevalence of mycotoxin\*" o "toxicology of mycotoxin\*", pero conforme se planteaba la estructura de esta memoria se comenzaron a utilizar términos cada vez más concretos, como "aflatoxin\*", "aflatoxin B1", "ergot alkaloid\*", "citrinin", "fumonisin\*", "ochratoxin\*", "ochratoxin A", "patulin", "trichothecene\*", "T-2 toxin", "HT-2 toxin", "deoxynivalenol" o "zearalenone". Además, se accedió a artículos alternativos mediante citas o referencias procedentes de otras publicaciones previamente encontradas.

Por último, fue necesario acotar la fecha de publicación desde el año 2019 hasta el año actual debido a la excesiva cantidad de resultados obtenidos en las diversas consultas, considerando que los artículos más relevantes se encuentran dentro de esta horquilla de tiempo.

## 5. DESARROLLO DEL TEMA

### 5.1. AFLATOXINAS

#### 5.1.1. MOHOS PRODUCTORES

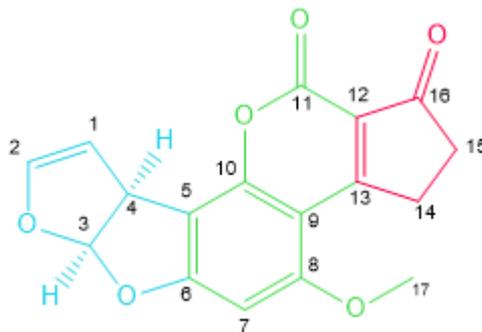
Las aflatoxinas (AFs) fueron la primera clase de micotoxinas en calificarse como tóxicas. Su descubrimiento ocurrió en 1960 por el veterinario William Percy Blount a partir de un cultivo de cepas del moho *Aspergillus flavus*.<sup>16</sup>

La producción óptima de estos metabolitos secundarios sucede cuando se dan una serie de condiciones consideradas indispensables: un pH levemente ácido ( $3 < \text{pH} < 6$ ), la ausencia de luz, un alto contenido en humedad (85% - 95%), unos valores de temperatura relativamente elevados ( $25^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$ ), una menor disponibilidad de  $\text{CO}_2$  frente a la disponibilidad de  $\text{O}_2$ , y un sustrato rico en carbohidratos (especialmente en glucosa, ribosa, sacarosa, xilosa o glicerol), nitritos, nitratos, lípidos, vitaminas, aminoácidos (como la glicina, el glutamato o la anilina) e iones metálicos bivalentes como el zinc o el magnesio.<sup>17</sup>

Se tiene conocimiento de la síntesis de aflatoxinas en tres secciones del género *Aspergillus*: la sección *Flavi* (principalmente productora de las aflatoxinas del tipo B, AFB, o del tipo G, AFG), la sección *Ochraceorosei* (productora de las aflatoxinas B1 o B2), y la sección *Nidulantes* (anteriormente conocida como género *Emericella*, únicamente productora de la aflatoxina B1). Pese a ello, las especies pertenecientes a la sección *Flavi* son las más comunes en la naturaleza, destacando la frecuencia de aparición de las cepas de *A. flavus* y *A. parasiticus* en los cultivos.<sup>18</sup>

#### 5.1.2. CLASES DE AFLATOXINAS Y SUS CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

Las aflatoxinas son difuranocumarinas constituidas por un núcleo central de cumarina unido por uno de sus extremos a un anillo difurano mientras que, por el extremo opuesto, puede encontrarse o bien unido a un ciclopenteno, correspondiéndose esta estructura con la perteneciente a las aflatoxinas tanto del tipo B (AFB1 (**Figura 1**), AFB2) como del tipo M (AFM1, AFM2), o bien a una  $\delta$ -lactona, siendo esta la estructura propia de las aflatoxinas del tipo G (AFG1, AFG2). Asimismo, conviene mencionar que la toxicidad de las aflatoxinas con un anillo difurano saturado es menor, demostrándose así el papel decisivo que cumple el doble enlace  $\text{C}^1 = \text{C}^2$  de este anillo en la toxicidad de estos compuestos.<sup>18</sup>



**Figura 1.** Estructura química de la aflatoxina B1. En verde, el núcleo de cumarina; en azul, el anillo de difurano; en rojo, el ciclopenteno.<sup>1</sup>

Hasta la fecha, se tiene constancia de la existencia de más de 18 variedades de aflatoxinas en la naturaleza. Cerca de 13 clases de estas micotoxinas son sintetizadas de manera natural por mohos, de las cuales una parte pueden ser metabolizadas por los seres humanos, los animales u otros microorganismos produciendo así derivados que mantienen su toxicidad, si bien a menudo con una intensidad mucho menor en comparación con las moléculas precursoras. En particular, debido a su elevada incidencia así como a su alta toxicidad, tanto las aflatoxinas del tipo B como las aflatoxinas del tipo G representan la amenaza más seria no solo para la economía, sino también para la salud de la población. A su vez, la aflatoxina M1 es especialmente problemática para la inocuidad de los derivados lácteos, pues es normalmente transmitida por la leche de animales alimentados con piensos contaminados con la aflatoxina B1, además de ser altamente tóxica e incluso causar cáncer en las personas.<sup>18</sup>

### 5.1.3. PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

Las aflatoxinas pueden ser transmitidas a los seres humanos o a los animales a través del consumo de alimentos o piensos contaminados. No obstante, tanto su toxicidad como sus repercusiones en la salud varían notablemente dependiendo de la clase de aflatoxina. Entre todas ellas, la aflatoxina B1 es, sin duda, la más tóxica, por delante de las aflatoxinas B2, G1 (con una toxicidad similar a la M1) e incluso la G2.<sup>18</sup>

La AFB1 se asocia con el carcinoma hepatocelular, la forma más frecuente del cáncer de hígado. En el interior de las células hepáticas, esta toxina es metabolizada por una serie de enzimas pertenecientes a la superfamilia del citocromo P450 (CYP450), convirtiéndose en metabolitos más tóxicos a la vez que reactivos, en concreto AFB1-exo-8,9-epóxido o AFB1-endo-8,9-epóxido. El derivado AFB1-exo-8,9-epóxido posee una fuerte afinidad de unión al ADN que le permite formar el aducto 8,9-dihidro-8-(N<sup>7</sup>-guanil)-9-hidroxi-AFB1 (AFB1-N-Gua), conduciendo su formación a la aparición de mutaciones en el ADN. En cuanto al derivado AFB1-endo-8,9-epóxido, este también forma enlaces con macromoléculas como el ARN o las proteínas provocando, entre otras cosas, la inhibición de la síntesis de ARN, ADN o proteínas, así como trastornos de la actividad celular. Por otro lado, en el interior del retículo endoplasmático de estas células, la aflatoxina AFB1 se hidroxila formando metabolitos de menor toxicidad: la AFM1, la AFQ1 o la AFP1.<sup>1</sup>

Otras anomalías derivadas del consumo de alimentos contaminados con aflatoxinas se relacionan con una depresión del sistema inmunitario, el desarrollo de trastornos de la alimentación u otras enfermedades relacionadas con el deterioro de las funciones nerviosas, o la inhibición del crecimiento de los embriones en el útero. En un estudio llevado a cabo en Polonia en el año 2021 se buscó determinar la presencia de micotoxinas en muestras de líquido amniótico (n = 86) procedentes de mujeres embarazadas con sospecha de anomalías genéticas en sus fetos. Los resultados obtenidos mostraron la existencia de nivalenol (33,7%), deoxinivalenol (27,9%), ocratoxina A (26,7%), e incluso aflatoxinas (31,4%, siendo la más abundante la aflatoxina G1, 17,4%) en las distintas muestras analizadas, traducándose esto en un aumento de las posibilidades de desarrollo de anomalías cromosómicas o de defectos genéticos fetales.<sup>19,20</sup>

## 5.2. ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO

### 5.2.1. MOHOS PRODUCTORES

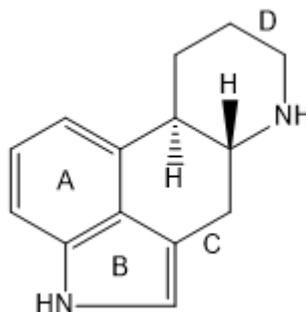
En la historia de la humanidad se encuentran referencias tempranas acerca de los alcaloides del cornezuelo de centeno (EAs): concretamente, en el año 600 a.C. se descubrió una tablilla siria donde se hacía referencia a una “pústula nociva sobre la espiga del grano”. En la Edad Media (s. V–s. XV), se documentó el primer caso de micotoxicosis relacionada con alimentos contaminados con estos alcaloides; mas no fue hasta 1853 cuando el científico Edmond Tulasne ofreció una visión más clara acerca de la causa de estas intoxicaciones, al describir en detalle el ciclo de vida del moho *Claviceps purpurea*.<sup>21</sup>

Cuando se establece la infección micótica en los cereales, el moho parásito comienza a sustituir las semillas en desarrollo por estructuras de resistencia conocidas como esclerocios, donde se liberarán las distintas variedades de alcaloides. Determinados factores, como la madurez de los esclerocios, la cepa del moho, la planta huésped, la distribución en los distintos continentes o las condiciones climáticas (precipitaciones abundantes, suelos húmedos...), pueden afectar tanto al patrón de estas micotoxinas como a su contenido.<sup>22</sup>

Desde hace ciento setenta años, el moho parásito *Claviceps purpurea* se asocia a la síntesis de estas toxinas micóticas. No obstante, en los últimos años se ha descubierto una relación entre la producción de estos metabolitos secundarios con miembros de otros géneros de mohos: *Aspergillus*, *Balansia*, *Epichloë*, *Neotyphodium*, *Penicillium*, e incluso *Rhizopus*.<sup>23,24</sup>

### 5.2.2. CLASES DE ALCALOIDES ERGÓTICOS Y SUS CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

La estructura de los alcaloides del cornezuelo de centeno está basada en un sistema tetracíclico, comúnmente conocido como ergolina. Un análisis en detalle de esta molécula permite observar la presencia de un compuesto característico del aminoácido esencial L-triptófano, el indol (en la **Figura 2**, la suma del anillo aromático A con el B); por este motivo, los científicos consideran a estos metabolitos secundarios sus derivados.<sup>25</sup>



**Figura 2.** Estructura química de la ergolina.<sup>25</sup>

Pese a ser unas de las micotoxinas menos estudiadas, hasta este momento se conoce un total de 40 alcaloides del cornezuelo de centeno. Estas sustancias se encuentran distribuidas en tres clases distintas en función, tanto de la posición del doble enlace presente en el anillo aromático D, como de la sustitución en la posición C<sup>8</sup>: clavininas, ergoamidas, y ergopéptidos.<sup>22,25,26</sup>

### 5.2.3. PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

Como se mencionó en la sección *Antecedentes históricos*, el consumo de alimentos contaminados con alcaloides del cornezuelo de centeno está relacionado con convulsiones, alucinaciones, espasmos musculares o una vasoconstricción de las extremidades; no obstante, también ocasiona otros efectos adversos, como son la prevención del embarazo, al interferir con la implantación del embrión en el útero, embriotoxicidad, problemas en el desarrollo del feto o inhibición de la lactancia. La manifestación de estos síntomas es una consecuencia directa de la interacción de estos metabolitos secundarios con receptores acoplados a proteínas G, presentes en la membrana plasmática de diversas células. En concreto, estas toxinas se unen a los receptores de varios neurotransmisores, como pueden ser la norepinefrina, la serotonina o la dopamina, a causa de una similitud estructural entre ambos compuestos.<sup>1,26</sup>

En la actualidad, la intoxicación con alcaloides del cornezuelo de centeno es un fenómeno poco frecuente; no obstante, en el año 2020 fue detectado un caso aislado. El afectado presentaba una decoloración azulada de la piel acompañada de una vasoconstricción en sus extremidades inferiores, e inicialmente estos síntomas fueron confundidos con los característicos de otra enfermedad.<sup>27</sup>

## 5.3. CITRININA

### 5.3.1. MOHOS PRODUCTORES

La citrinina (CIT) fue descubierta en la década de 1930 por el británico Arthur Clement Hetherington en colaboración con su compatriota Harold Raistrick a partir de un cultivo del moho *Penicillium citrinum*.<sup>6</sup>

Como ocurre con otras clases de micotoxinas, la síntesis de este metabolito secundario está condicionada, en buena medida, por una serie de factores ambientales como son la temperatura, siendo el valor idóneo 30°C, o el contenido en humedad, preferiblemente superior al 16%. Adicionalmente, factores nutritivos como la disponibilidad de O<sub>2</sub>, el contenido en lípidos o las fuentes de carbono o nitrógeno también determinan su producción.<sup>6,28</sup>

Posteriormente a su descubrimiento, la citrinina se encontró en más de una docena de especies del género *Penicillium* (*P. camemberti*, *P. citrinum*, *P. expansum*, *P. radicola*, *P. verrucosum*...), así como en numerosas especies del género *Aspergillus* (*A. carneus*, *A. niveus*, *A. oryzae*, *A. terreus*...). No obstante, recientemente se aisló esta micotoxina en especies del género *Monascus* (*M. ruber*, *M. purpureus*...), usadas industrialmente para producir colorantes alimenticios.<sup>6,29</sup>

### 5.3.2. CLASES DE CITRININA Y SUS CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

La citrinina es considerada un derivado de otro metabolito secundario conocido como policétido (Figura 3).<sup>6</sup>

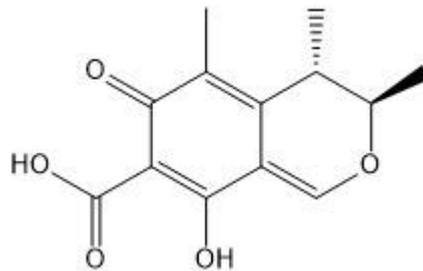


Figura 3. Estructura química de la citrinina.<sup>29</sup>

De acuerdo a varios estudios científicos, la citrinina es una micotoxina sensible al calor la cual se descompone durante el tratamiento térmico (en condiciones de sequedad, a temperaturas por encima de los 175°C, mientras que en presencia de humedad, a valores de temperatura superiores únicamente a los 100°C) en dos posibles subproductos, la citrinina H1 (CIT-H1) o la citrinina H2 (CIT-H2), mostrando el primero de ellos una citotoxicidad más elevada cuando se compara con la toxina “madre”.<sup>29</sup>

### 5.3.3. PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

En el año 2003, la estadounidense Joan Wennstrom Bennet en colaboración con la doctora Maren Klich confirmaron la asociación de la citrinina con la enfermedad del “arroz amarillo” observada en Japón. A su vez, esta micotoxina también es considerada un potencial desencadenante de la afección conocida como nefropatía endémica de los Balcanes, común en el sureste del continente europeo.<sup>4,29</sup>

Predominantemente, este metabolito secundario se concentra en el riñón ocasionando, entre otras cosas, la necrosis del epitelio del túbulo distal o la inhibición de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial de la corteza renal. No obstante, en menor medida también se ven afectados tanto la médula ósea como el hígado, en el cual se observa una inhibición mitocondrial.<sup>29</sup>

Por otro lado, de acuerdo a un informe publicado por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (*European Food Safety Authority*, EFSA), los efectos dañinos de la citrina pueden verse amplificados como consecuencia de una actuación sinérgica con otras micotoxinas, como la ocratoxina A o la patulina, las cuales también ven aumentada su toxicidad. En el caso de la ocratoxina A, cuando esta interactúa con la citrinina, causa nefrotoxicidad, dolencias gastrointestinales, malformaciones fetales, daños en el sistema linfático e incluso puede provocar cáncer en riñones e hígado.<sup>29</sup>

## 5.4. FUMONISINAS

### 5.4.1. MOHOS PRODUCTORES

Las fumonisinas (FBs) fueron descubiertas a finales de los años 80 por el sudafricano Wentzel Gelderblom a partir de un cultivo del moho *Fusarium verticillioides*.<sup>30</sup>

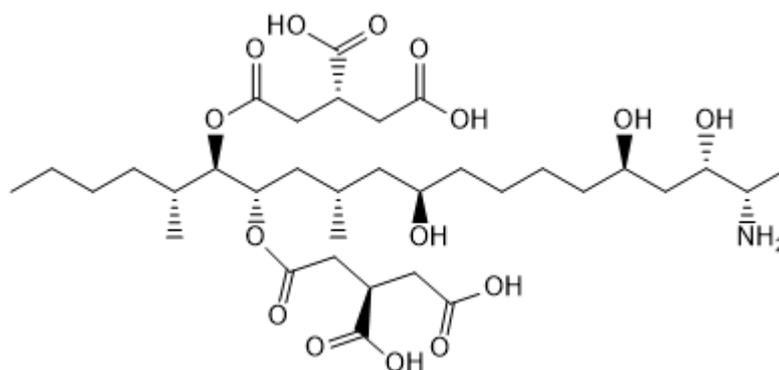
En lo referente a la biosíntesis de estos metabolitos secundarios, esta está condicionada por factores ambientales como son la temperatura (20°C – 30°C) o la actividad acuosa (0,95 – 0,99), pero también por el tipo de cepa del moho. Un estudio determinó que la producción de micotoxina en el moho *F. verticillioides* se veía fuertemente afectada por la actividad acuosa: un descenso del 5% de la  $a_w$  (1,00 – 0,95) conllevaba una reducción de tres veces los niveles de fumonisina inicial, mientras que una disminución del 10% (1,00 – 0,90) conducía a una reducción de 300 veces estos niveles.<sup>31</sup>

Las fumonisinas se encuentran presentes en no menos de catorce especies del género *Fusarium* (entre ellas, *F. fujikuroi*, *F. globosum*, *F. nyagamai*, *F. oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. verticillioides*...), así como en especies del género *Aspergillus* (*A. awamori*, *A. niger*, *A. welwitschia*...) o del género *Tolypocladium* (*T. cylindrosporum*, *T. geodes*, *T. inflatum*...).<sup>31,32</sup>

### 5.4.2. CLASES DE FUMONISINAS Y SUS CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

La familia de las fumonisinas, consideradas derivados de los metabolitos secundarios conocidos como policétidos, abarca un total de 28 micotoxinas estructuralmente relacionadas, las cuales pueden clasificarse en siete series: A, B, C, P, Py, o La. La estructura común a todas ellas se basa en una extensa cadena lineal hidrocarbonada sustituida por una amina (-NH<sub>2</sub>), además de otras cadenas laterales de metilos (-CH<sub>3</sub>), hidroxilos (-OH) o ésteres tricarbóxicos, donde se encuentran diferencias tanto en número como en posición dentro del esqueleto principal.<sup>7,33,34</sup>

La contaminación con estos metabolitos secundarios es comúnmente debida a los miembros de la serie B; particularmente, la fumonisina B1 (FB1) (**Figura 4**) se considera el miembro predominante, además del más tóxico.<sup>34</sup>



**Figura 4.** Estructura química de la fumonisina B1.<sup>34</sup>

### 5.4.3. PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

Si bien no existe una extensa literatura científica centrada en los efectos de las fumonisinas sobre la salud de las personas, una revisión de reciente publicación aborda las consecuencias en humanos del consumo de alimentos contaminados con la fumonisina B1.<sup>32</sup>

En adultos, esta toxina micótica ocasiona varios inconvenientes: un aumento en la incidencia del carcinoma hepatocelular, el desarrollo de cáncer de esófago, la estimulación o supresión del sistema inmunitario, una insuficiencia cardiaca conocida clínicamente como cardiopatía congestiva idiopática, o problemas de nefrotoxicidad, entre otros. Por otro lado, la fumonisina B1 entraña una seria amenaza para la viabilidad de los embriones humanos causando defectos en el tubo neural del feto en desarrollo, inhibiendo la síntesis embrionaria de esfingolípidos, bloqueando el transporte de ácido fólico o produciendo efectos tóxicos en el embrión.<sup>7,32</sup>

En año 2020, se publicó un estudio centrado en el rastreo de micotoxinas en muestras de aguas residuales de ciudades de España e Italia. Los resultados obtenidos evidenciaban la presencia de varias clases de micotoxinas: deoxinivalenol, presente en todas las muestras analizadas (n=29); así como aflatoxinas del tipo B (FB1, FB2, FB3), las dos primeras presentes únicamente en las ciudades italianas (n=15), mientras que la tercera se encontraba también en una de las ciudades españolas (n=7).<sup>35</sup>

## 5.5. OCRATOXINAS

### 5.5.1. MOHOS PRODUCTORES

Las ocratoxinas (OTs) fueron descubiertas en 1965 por el sudafricano Karel Johannes Van der Merwe a partir de un cultivo del moho *Aspergillus ochraceus*.<sup>36</sup>

La biosíntesis de estas toxinas micóticas se ve influenciada por una combinación de factores ambientales comunes a otras micotoxinas (temperatura, actividad acuosa...), así como por la cepa del moho productor. Generalmente, los mohos productores de estas micotoxinas necesitan temperaturas moderadas (15°C – 25°C) acompañadas de unos valores de actividad acuosa bastante elevados (0,90 – 0,99).<sup>37</sup>

Entre los mohos asociados a la producción de las ocratoxinas se encuentran especies del género *Aspergillus* (*A. alliaceus*, *A. auricomus*, *A. carbonarius*, *A. glaucus*, *A. melleus*, *A. niger*, *A. ochraceus*...), frecuentes en las zonas con clima tropical o subtropical, así como especies del género *Penicillium* (*P. nordicum*, *P. verrucosum*...), encontradas habitualmente en zonas con un clima templado.<sup>31,38</sup>

### 5.5.2. CLASES DE OCRATOXINAS Y SUS CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

La familia de las ocratoxinas consta de más de una veintena de micotoxinas estructuralmente relacionadas, encontrándose con más frecuencia en la naturaleza a la ocratoxina A (OTA), la ocratoxina B (OTB) o la ocratoxina C (OTC).<sup>39</sup>

La estructura común a todas estas micotoxinas consiste en un núcleo de isocumarina unido al aminoácido L-fenilalanina mediante un enlace amida. La ocratoxina A (**Figura 5**) es considerada el metabolito secundario más tóxico dentro de esta familia, estando esta característica vinculada a la existencia de un átomo de cloro en el núcleo de isocumarina.<sup>39</sup>

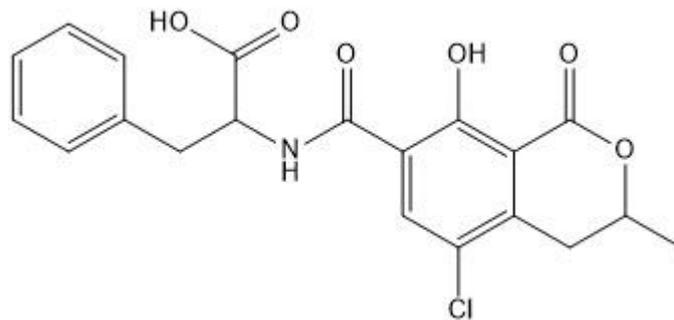


Figura 5. Estructura química de la ocratoxina A.<sup>39</sup>

### 5.5.3. PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

Como sucede con otras micotoxinas, las ocratoxinas pueden transmitirse a los seres humanos o a los animales domésticos mediante el consumo de alimentos contaminados. Ahora bien, debido a sus propiedades fisicoquímicas estos metabolitos secundarios son absorbidos fácilmente en el tracto gastrointestinal, siendo su eliminación un proceso más complicado como consecuencia de la elevada afinidad de estas sustancias por las proteínas plasmáticas, especialmente por la albúmina.<sup>31,39</sup>

Los estudios acerca de la toxicidad de estos metabolitos se centraron sobre todo en los efectos nocivos vinculados al consumo de ocratoxina A. Esta micotoxina afecta a la salud humana mediante malformaciones en el feto; toxicidad en el desarrollo del embrión; alteraciones en el sistema nervioso; daños en la barrera hematoencefálica; problemas de hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, genotoxicidad e inmunotoxicidad; o mutaciones en el ADN.<sup>40</sup>

Por otro lado, la ocratoxina A también se encuentra asociada al desarrollo de tumores tanto en las vías urinarias como en los testículos, así como a otras enfermedades conocidas como nefropatía intestinal crónica o nefropatía endémica de los Balcanes.<sup>39</sup>

## 5.6. PATULINA

### 5.6.1. MOHOS PRODUCTORES

La patulina (PAT) fue descubierta en 1943 por el británico Harold Raistrick a partir de un cultivo del moho *Penicillium griseofulvum*.<sup>41</sup>

El mecanismo de biosíntesis de esta toxina micótica en los mohos está controlado por factores ambientales como el pH, la actividad acuosa, la temperatura, o la combinación de nutrientes en el sustrato. No obstante, actualmente aún se encuentran dudas acerca del momento en el cual ocurre la secreción de esta toxina en los alimentos contaminados.<sup>42</sup>

Hasta el momento, la biosíntesis de patulina se centra en trece especies del género *Penicillium* (entre ellas, *P. carneum*, *P. clavigerum*, *P. concentricum*, *P. coprobium*, *P. dipodomyicola*, *P. expansum*, *P. gladioli*, *P. glandicola*, *P. griseofulvum*...), así como en otras especies de los géneros *Aspergillus* (*A. clavatus*, *A. giganteus*, *A. longivesica*...), *Byssochlamys* (*B. nivea*, asociada a la contaminación en zumos de fruta pasteurizados) o *Paecilomyces* (siendo el único productor, *P. saturatus*).<sup>1</sup>

### 5.6.2. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LA PATULINA

Como acontece con la citrinina o las fumonisinas, la patulina (**Figura 6**) es considerada un derivado de la familia de los metabolitos secundarios conocidos como policétidos. Biosintéticamente, esta micotoxina es descrita como una  $\gamma$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada con una elevada reactividad frente a compuestos como el dióxido de azufre ( $\text{SO}_2$ ) o el ácido ascórbico, pero también frente a distintos grupos funcionales entre los cuales cabe mencionar el grupo tiol (-SH) o el grupo amino ( $-\text{NH}_2$ ).<sup>43</sup>

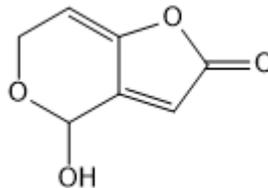


Figura 6. Estructura química de la patulina.<sup>1</sup>

### 5.6.3. PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

En 1943, el *British Medical Research Center* llevó a cabo estudios relacionados con las propiedades antimicrobianas de la patulina contra bacterias; no obstante, un año más tarde, científicos de este centro descubrieron los efectos tóxicos provocados por este metabolito.<sup>42</sup>

En dosis elevadas, la patulina puede causar trastornos en el tracto gastrointestinal (entre otros, úlceras, vómitos, lesiones en el duodeno...), en el sistema nervioso o en el sistema inmunitario. Asimismo, este metabolito actúa como un inhibidor de diversas enzimas (ATPasa, enzimas lisosomales, ARN polimerasa...), siendo esto consecuencia directa de su afinidad por los grupos tiol. Por otro lado, cuando la exposición a esta toxina es periódica pueden existir modificaciones en la composición normal de la flora intestinal.<sup>42</sup>

## 5.7. TRICOTECENOS: TOXINA T-2, TOXINA HT-2 Y DEOXINIVALENOL

### 5.7.1. MOHOS PRODUCTORES

La familia de los tricotecenos (TCTs), también denominados micotoxinas tricotecénicas, la conforman más de 200 metabolitos secundarios. El deoxinivalenol (DON), miembro más frecuentemente encontrado en la naturaleza, fue descubierto en el año 1970 por el japonés Takumi Yoshizawa en colaboración con el también nipón Nobuichi Morooka a partir de una muestra de maíz enmohecido. Con todo, dentro de esta familia se encuentran otras micotoxinas de interés, como pueden ser la toxina T-2 o su forma desacetilada, la toxina HT-2. La fecha concreta del descubrimiento de estas toxinas no se conoce con exactitud, mas se considera que la toxina T-2 fue la causante de la afección conocida como aleukia tóxica alimentaria, notificada por primera vez en 1913 en distritos del este de Siberia.<sup>31,44,45</sup>

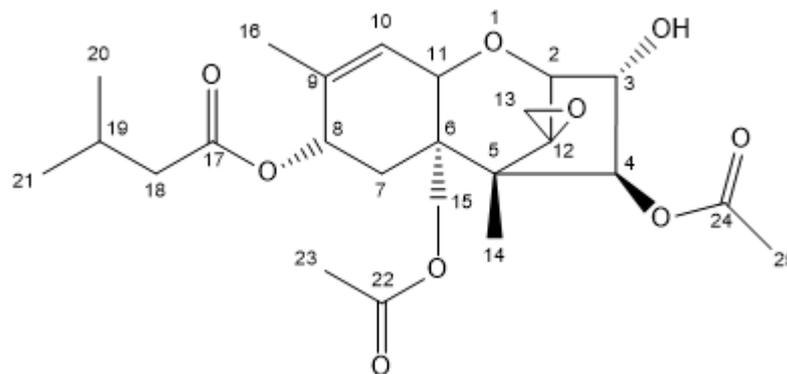
En la biosíntesis de estos metabolitos secundarios intervienen una combinación de factores ambientales determinantes (temperatura, actividad acuosa, composición del sustrato, concentración de CO<sub>2</sub>...). En el caso del deoxinivalenol, se alcanza una producción máxima a temperaturas situadas dentro del intervalo de 20°C a 25°C, acompañadas de una actividad acuosa elevada (0,95 – 0,99) además de concentraciones de CO<sub>2</sub> de 400 ppm a 800 ppm. Estas condiciones son bastante similares a las observadas para las otras dos toxinas de interés, donde los valores de temperatura van desde los 20°C a los 30°C, mientras que los correspondientes a la actividad acuosa deben encontrarse dentro de un estrecho intervalo, 0,980 – 0,995.<sup>46,47</sup>

En lo referente a los mohos productores de estos tricotecenos, únicamente se encuentran especies del género *Fusarium*: para el deoxinivalenol, *F. culmorum* o *F. graminearum*; mientras que para las dos toxinas restantes, *F. acuminatum*, *F. equiseti*, *F. langsethiae*, *F. poae* o *F. sporotrichioides*, entre otros.<sup>33</sup>

### 5.7.2. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LA TOXINA T-2, TOXINA HT-2 Y DEOXINIVALENOL

Los miembros de la familia de los tricotecenos, descritos como terpenoides tricíclicos formados por quince átomos de carbono (también llamados sesquiterpenoides tricíclicos), cuentan con una estructura común denominada 12,13-epoxitricotec-9-eno.<sup>31</sup>

De acuerdo a sus características estructurales, los tricotecenos se dividen en cuatro clases (A – D). Los tricotecenos de tipo A cuentan con una cadena lateral en la posición C<sup>8</sup> que puede corresponderse con un éster, un hidroxilo, o bien un átomo de hidrógeno; a esta clase pertenece, además de la toxina T-2 (**Figura 7**), su metabolito desacetilado, la toxina HT-2.<sup>48</sup>



**Figura 7.** Estructura química de la toxina T-2.<sup>47</sup>

A diferencia de las anteriores, las micotoxinas tricotecénicas de tipo B contienen un grupo carbonilo (-C=O) en la posición C<sup>8</sup>; a esta clase pertenece, entre otros, el deoxinivalenol (**Figura 8**). Los tricotecenos de tipo C, con la crotocina como único miembro, se caracterizan por presentar un epóxido adicional en las posiciones C<sup>7</sup>-C<sup>8</sup> o C<sup>9</sup>-C<sup>10</sup>. Por último, las micotoxinas tricotecénicas del tipo D (por ejemplo, roridina A, verrucarina o satratoxina H) cuentan con un anillo macrocíclico en las posiciones C<sup>4</sup> – C<sup>15</sup>.<sup>48</sup>

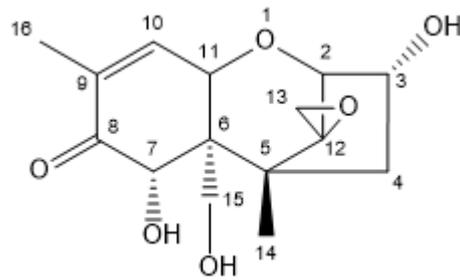


Figura 8. Estructura química del deoxinivalenol.<sup>47</sup>

### 5.7.3. PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

Como consecuencia de las diferencias estructurales dentro de la familia de los tricotecenos, las micotoxinas pertenecientes a la clase A son consideradas las más tóxicas; en concreto, la toxicidad de la toxina T-2 en mamíferos es cerca de diez veces superior a la del deoxinivalenol, perteneciente a los tricotecenos de tipo B.<sup>31</sup>

El envenenamiento de los animales con deoxinivalenol causa una disminución tanto en la calidad como en la cantidad de carne, huevos o leche; a su vez, también aumenta las tasas de mortalidad e incidencia asociadas a otras enfermedades en estos animales. Por si esto fuera poco, la estabilidad de esta toxina es bastante elevada con lo cual los niveles de deoxinivalenol remanentes en los alimentos obtenidos pueden presentar una amenaza para la salud de las personas.<sup>45</sup>

Cuando estas tres clases de tricotecenos son metabolizadas, se unen al centro activo de los ribosomas inhibiendo la síntesis proteica. Por otro lado, estas toxinas pueden penetrar en la barrera hematoencefálica para acumularse en el cerebro; esto causa, además de una perturbación en los niveles hormonales normales, lesiones cerebrales con las cuales se asocian cambios en el comportamiento. Otros efectos derivados del consumo de alimentos contaminados son la ruptura de las membranas celulares, la activación de los mecanismos de apoptosis celular, daños en el ADN o un aumento de la permeabilidad paracelular intestinal, la cual conduce a daños en el intestino.<sup>45,47,49</sup>

La contaminación de los cereales con la toxina T-2 se asoció al desarrollo de una enfermedad endémica de unos cuantos países del continente asiático (entre ellos, China, Tíbet, Siberia o Corea del Norte), en los cuales la población presentaba, además, una deficiencia en selenio. Esta dolencia, conocida como enfermedad de Kashin-Beck, está asociada a alteraciones crónicas en las articulaciones óseas. En 1992, el número de casos se estimaba en 2,2 - 3,0 millones de personas con una incidencia cercana al 80% en estos países. Actualmente, el número de afectados se estima en 640.000 debido a la instauración de programas de prevención contra la deficiencia en selenio.<sup>50</sup>

## 5.8. FUSARIOTOXINAS : ZEARALENONA

### 5.8.1. MOHOS PRODUCTORES

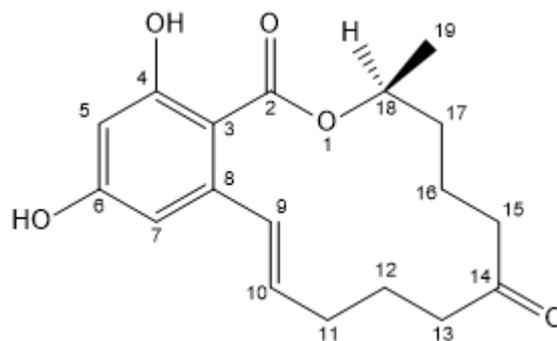
La zearalenona (ZEN), anteriormente conocida como toxina F-2, se encuentra incluida dentro de la familia de las fusariotoxinas. Su descubrimiento ocurrió en 1962 por el estadounidense Martin Stob a partir de una muestra de maíz enmohecido.<sup>51</sup>

En alimentos a base de cereales, la biosíntesis de esta micotoxina está asociada a una serie de factores: entre ellos, la actividad acuosa, la temperatura, el tiempo de incubación, la naturaleza de la atmósfera durante la etapa de almacenamiento, las prácticas de rotación de cultivos, el pH, la composición del sustrato, la proliferación de mohos, o el efecto de productos antimicóticos.<sup>9</sup>

La zearalenona se trata de un metabolito secundario sintetizado por mohos del género *Fusarium* (*F. acuminatum*, *F. cerealis*, *F. crookwellense*, *F. culmorum*, *F. equiseti*, *F. graminearum*, *F. oxysporum*, *F. semitectum*, *F. sporotrichioides*, *F. verticillioides*...), frecuentes en climas cálidos o templados.<sup>52</sup>

### 5.8.2. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LA ZEARALENONA

Esta toxina micótica (**Figura 9**), descrita como una  $\beta$ -lactona del ácido resorcíclico, se asocia con hormonas sexuales esteroideas (entre otras, el 17- $\beta$ -estradiol, la estrona o el estriol) debido a la existencia de similitudes estructurales entre ellas.<sup>52</sup>



**Figura 9.** Estructura química de la zearalenona.<sup>1</sup>

Cuando los mamíferos consumen esta micotoxina, el grupo cetona situado en la posición C<sup>14</sup> se reduce conduciendo a la formación de los derivados  $\alpha$ -zearalenol ( $\alpha$ -ZOL) o  $\beta$ -zearalenol ( $\beta$ -ZOL). Estudios llevados a cabo con anterioridad permitieron concluir que la actividad hormonal del  $\alpha$ -zearalenol era tres veces superior a la de la micotoxina “madre” mientras que, en el caso del  $\beta$ -zearalenol, su actividad era similar a la de la zearalenona.<sup>53</sup>

### 5.8.3. PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

La actividad tóxica de la zearalenona en los distintos individuos puede variar en función de los estados reproductivos (esto es, si se encuentran en la etapa de la adolescencia o en una determinada etapa del embarazo) e inmunitario. La acumulación de esta micotoxina en el hígado induce modificaciones a nivel tisular que conducen, en último término, al desarrollo de cáncer. Asimismo, también causa daños irreversibles en el ADN (ruptura de las hebras, formación de micronúcleos en las células, aberración cromosómica, proliferación celular, activación del proceso de apoptosis, formación de aductos...). Esta toxina tiene, a su vez, efectos hematotóxicos en las personas, pues provoca perturbaciones en la coagulación sanguínea, así como también modificaciones en los parámetros asociados a este fluido. Por último, las similitudes estructurales de la zearalenona con las hormonas sexuales esteroides permiten la unión de esta toxina a receptores de estrógenos, provocando alteraciones en el funcionamiento del sistema endocrino de los seres humanos: en mujeres embarazadas, una dosis periódica de esta toxina puede provocar una disminución de la supervivencia del embrión, una disminución de la producción de leche, cambios en la morfología del tejido uterino o una reducción de los niveles de las hormonas luteinizante (LH) y progesterona. En hombres, a su vez, provoca una disminución tanto en el número de espermatozoides como en la viabilidad de los mismos.<sup>52</sup>

## 6. CONCLUSIONES

Las micotoxinas son sustancias tóxicas derivadas del metabolismo secundario de mohos de los géneros *Alternaria*, *Aspergillus*, *Claviceps*, *Fusarium*, o *Penicillium*. Predominantemente, se encuentran contaminando a los cultivos, mas también pueden formar parte de la dieta de las personas a través del consumo de productos procedentes de animales expuestos a ellas.

Las enfermedades desarrolladas tras el contacto con estas toxinas micóticas se conocen como micotoxicosis. Generalmente, la detección de casos de contaminación con micotoxinas en humanos ocurre cuando el consumo de alimentos alterados se mantuvo durante un periodo de tiempo prolongado. Los efectos más comunes sobre la salud de las personas son la nefrotoxicidad, la hepatotoxicidad, la inmunosupresión, la carcinogenicidad o la teratogenicidad.

En cuanto a su implicación en la salud humana, las micotoxinas con más peso son las aflatoxinas (destacando la toxicidad de AFB1), los alcaloides del cornezuelo de centeno, la citrinina, las fumonisinas (siendo FB1 el miembro más preocupante), la ocratoxina A, la patulina, la toxina T-2 con su derivado desacetilado HT-2, el deoxinivalenol, y la zearalenona.

En un futuro, podría producirse un incremento de la incidencia de estas micotoxinas a nivel mundial fruto de los cambios en las condiciones climáticas. Por este motivo, es necesaria la implantación de programas de prevención contra la presencia de micotoxinas en las materias primas.

## CONCLUSIÓNS

As micotoxinas son substancias tóxicas derivadas do metabolismo secundario de mofos dos xéneros *Alternaria*, *Aspergillus*, *Claviceps*, *Fusarium* ou *Penicillium*. Predominantemente, atópanse contaminando cultivos, pero tamén poden formar parte da dieta das persoas a través do consumo de produtos procedentes de animais expostos a elas.

As enfermidades desenvolvidas despois do contacto con estas toxinas fúnxicas coñécense como micotoxicoses. Polo xeral, a detección de casos de contaminación con micotoxinas en humanos prodúcese cando o consumo de alimentos alterados se mantivo durante un período prolongado de tempo. Os efectos máis comúns sobre a saúde das persoas son a nefrotoxicidade, a hepatotoxicidade, a inmunosupresión, a carcinoxenicidade ou a teratoxenidade.

En canto á súa implicación na saúde humana, as micotoxinas con máis peso son as aflatoxinas (destacando a toxicidade da AFB1), os alcaloides do cornezuelo de centeo, a citrinina, as fumonisinas (sendo FB1 o membro máis preocupante), a ocratoxina A, a patulina, a toxina T-2 coa súa forma desacetilada HT-2, o deoxinivalenol e a zearalenona.

No futuro, podería haber un aumento da incidencia destas micotoxinas en todo o mundo como consecuencia dos cambios nas condicións climáticas. Por este motivo, é necesario poñer en marcha programas de prevención contra a presenza de micotoxinas nas materias primas.

## CONCLUSIONS

Mycotoxins are toxic substances derived from the secondary metabolism of moulds of the genera *Alternaria*, *Aspergillus*, *Claviceps*, *Fusarium*, or *Penicillium*. They are predominantly found contaminating crops but can also be part of the human diet through the consumption of products from animals exposed to them.

The diseases that develop after contact with these fungal toxins are known as mycotoxicosis. Generally, detection of mycotoxin contamination in humans occurs when consumption of contaminated food has been sustained over a long period of time. The most common health effects in humans are nephrotoxicity, hepatotoxicity, immunosuppression, carcinogenicity, or teratogenicity.

In terms of human health implications, the most important mycotoxins are aflatoxins (with AFB1 toxicity being the most important), ergot alkaloids, citrinin, fumonisins (FB1 being the most worrying member), ochratoxin A, patulin, T-2 toxin with its deacetylated derivative HT-2, deoxynivalenol, and zearalenone.

In the future, there could be an increase in the incidence of these mycotoxins worldwide due to changes in climatic conditions. For this reason, it is necessary to implement prevention programmes against the presence of mycotoxins in raw materials.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Janik, E.; Niemcewicz, M.; Ceremuga, M.; Stela, M.; Saluk-Bijak, J.; Siadkowski, A.; Bijak, M. Molecular Aspects of Mycotoxins—A Serious Problem for Human Health. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21* (21), 8187. <https://doi.org/10.3390/ijms21218187>.
- (2) Liu, L.; Xie, M.; Wei, D. Biological Detoxification of Mycotoxins: Current Status and Future Advances. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23* (3), 1064. <https://doi.org/10.3390/ijms23031064>.
- (3) Marín Sillué, S.; Daschner, Á.; Morales Navas, F. J.; Rubio Armendáriz, C.; Ruiz Leal, M. J.; Burdaspal Pérez, P. Á. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación a los efectos del cambio climático sobre la presencia de micotoxinas en los alimentos. *Revista del Comité Científico de la AESAN* **2021**, No. 33, 11–51.
- (4) Awuchi, C. G.; Ondari, E. N.; Nwozo, S.; Odongo, G. A.; Eseoghene, I. J.; Twinomuhwezi, H.; Ogbonna, C. U.; Upadhyay, A. K.; Adeleye, A. O.; Okpala, C. O. R. Mycotoxins' Toxicological Mechanisms Involving Humans, Livestock and Their Associated Health Concerns: A Review. *Toxins* **2022**, *14* (3), 167. <https://doi.org/10.3390/toxins14030167>.
- (5) Malir, F.; Pickova, D.; Toman, J.; Grosse, Y.; Ostry, V. Hazard Characterisation for Significant Mycotoxins in Food. *Mycotoxin Research* **2023**, *39* (2), 81–93. <https://doi.org/10.1007/s12550-023-00478-2>.
- (6) Kamle, M.; Mahato, D. K.; Gupta, A.; Pandhi, S.; Sharma, N.; Sharma, B.; Mishra, S.; Arora, S.; Selvakumar, R.; Saurabh, V.; Dhakane-Lad, J.; Kumar, M.; Barua, S.; Kumar, A.; Gamlath, S.; Kumar, P. Citrinin Mycotoxin Contamination in Food and Feed: Impact on Agriculture, Human Health, and Detection and Management Strategies. *Toxins* **2022**, *14* (2), 85. <https://doi.org/10.3390/toxins14020085>.
- (7) Kamle, M.; Mahato, D. K.; Devi, S.; Lee, K. E.; Kang, S. G.; Kumar, P. Fumonisin: Impact on Agriculture, Food, and Human Health and Their Management Strategies. *Toxins* **2019**, *11* (6), 328. <https://doi.org/10.3390/toxins11060328>.
- (8) Polak-Śliwińska, M.; Paszczyk, B. Trichothecenes in Food and Feed, Relevance to Human and Animal Health and Methods of Detection: A Systematic Review. *Molecules* **2021**, *26* (2), 454. <https://doi.org/10.3390/molecules26020454>.
- (9) Yu, H.; Zhang, J.; Chen, Y.; Zhu, J. Zearalenone and Its Masked Forms in Cereals and Cereal-Derived Products: A Review of the Characteristics, Incidence, and Fate in Food Processing. *Journal of Fungi* **2022**, *8* (9), 976. <https://doi.org/10.3390/jof8090976>.
- (10) Daou, R.; Joubrane, K.; Maroun, R. G.; Khabbaz, L. R.; Ismail, A.; Khoury, A. E. Mycotoxins: Factors Influencing Production and Control Strategies. *AIMS Agriculture and Food* **2021**, *6* (1), 416–447. <https://doi.org/10.3934/agrfood.2021025>.
- (11) Adegbeye, M. J.; Reddy, P. R. K.; Chilaka, C. A.; Balogun, O. B.; Elghandour, M. M. M. Y.; Rivas-Caceres, R. R.; Salem, A. Z. M. Mycotoxin Toxicity and Residue in Animal Products: Prevalence, Consumer Exposure and Reduction Strategies – A Review. *Toxicon* **2020**, *177*, 96–108. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.01.007>.
- (12) Kępińska-Pacelik, J.; Biel, W. Alimentary Risk of Mycotoxins for Humans and Animals. *Toxins* **2021**, *13* (11), 822. <https://doi.org/10.3390/toxins13110822>.
- (13) Eskola, M.; Kos, G.; Elliott, C. T.; Hajšlová, J.; Mayar, S.; Krska, R. Worldwide Contamination of Food-Crops with Mycotoxins: Validity of the Widely Cited 'FAO Estimate' of 25%. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **2020**, *60* (16), 2773–2789. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1658570>.

- (14) Nešić, K.; Habschied, K.; Mastanjević, K. Possibilities for the Biological Control of Mycotoxins in Food and Feed. *Toxins* **2021**, *13* (3), 198. <https://doi.org/10.3390/toxins13030198>.
- (15) Omotayo, O. P.; Omotayo, A. O.; Mwanza, M.; Babalola, O. O. Prevalence of Mycotoxins and Their Consequences on Human Health. *Toxicological Research* **2019**, *35* (1), 1–7. <https://doi.org/10.5487/TR.2019.35.1.001>.
- (16) Pickova, D.; Ostry, V.; Toman, J.; Malir, F. Aflatoxins: History, Significant Milestones, Recent Data on Their Toxicity and Ways to Mitigation. *Toxins* **2021**, *13* (6), 399. <https://doi.org/10.3390/toxins13060399>.
- (17) Kumar, A.; Pathak, H.; Bhadauria, S.; Sudan, J. Aflatoxin Contamination in Food Crops: Causes, Detection, and Management: A Review. *Food Production, Processing and Nutrition* **2021**, *3* (1), 17. <https://doi.org/10.1186/s43014-021-00064-y>.
- (18) Benkerroum, N. Aflatoxins: Producing-Molds, Structure, Health Issues and Incidence in Southeast Asian and Sub-Saharan African Countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2020**, *17* (4), 1215. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041215>.
- (19) Khan, R.; Ghazali, F. M.; Mahyudin, N. A.; Samsudin, N. I. P. Aflatoxin Biosynthesis, Genetic Regulation, Toxicity, and Control Strategies: A Review. *Journal of Fungi* **2021**, *7* (8), 606. <https://doi.org/10.3390/jof7080606>.
- (20) Gromadzka, K.; Pankiewicz, J.; Beszterda, M.; Paczkowska, M.; Nowakowska, B.; Kocyłowski, R. The Presence of Mycotoxins in Human Amniotic Fluid. *Toxins* **2021**, *13* (6), 409. <https://doi.org/10.3390/toxins13060409>.
- (21) Smakosz, A.; Kurzyna, W.; Rudko, M.; Daşal, M. The Usage of Ergot (*Claviceps Purpurea* (Fr.) Tul.) in Obstetrics and Gynecology: A Historical Perspective. *Toxins* **2021**, *13* (7), 492. <https://doi.org/10.3390/toxins13070492>.
- (22) Huybrechts, B.; Malysheva, S. V.; Masquelier, J. A Targeted UHPLC-MS/MS Method Validated for the Quantification of Ergot Alkaloids in Cereal-Based Baby Food from the Belgian Market. *Toxins* **2021**, *13* (8), 531. <https://doi.org/10.3390/toxins13080531>.
- (23) Agriopoulou, S. Ergot Alkaloids Mycotoxins in Cereals and Cereal-Derived Food Products: Characteristics, Toxicity, Prevalence, and Control Strategies. *Agronomy* **2021**, *11* (5), 931. <https://doi.org/10.3390/agronomy11050931>.
- (24) Singh, P. K.; Singh, R. P.; Singh, P.; Singh, R. L. Food Hazards: Physical, Chemical, and Biological. In *Food Safety and Human Health*; Elsevier, 2019; pp 15–65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816333-7.00002-3>.
- (25) Tasker, N. R.; Wipf, P. Biosynthesis, Total Synthesis, and Biological Profiles of Ergot Alkaloids. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Elsevier, 2021; Vol. 85, pp 1–112. <https://doi.org/10.1016/bs.alkal.2020.08.001>.
- (26) Britt, J. L. The Impact of Ergot Alkaloid Consumption During Gestation on Maternal Performance and Fetoplacental Development. PhD Dissertation, Clemson University, 2019. [https://tigerprints.clemson.edu/all\\_dissertations/3165/](https://tigerprints.clemson.edu/all_dissertations/3165/).
- (27) Torres, F. A.; González, L. A.; Vásquez, G. M.; Calle, Y.; Álvarez, F.; León, L.; Jaramillo, D. Ergotism, a Relatively Unknown Mimic of Vasculitis: A Case Report and Review of Literature. *Revista Colombiana de Reumatología* **2020**, *27* (4), 303–307. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.02.002>.

- (28) Zhang, H.; Ahima, J.; Yang, Q.; Zhao, L.; Zhang, X.; Zheng, X. A Review on Citrinin: Its Occurrence, Risk Implications, Analytical Techniques, Biosynthesis, Physicochemical Properties and Control. *Food Research International* **2021**, *141*, 110075. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.110075>.
- (29) Silva, L. J. G.; Pereira, A. M. P. T.; Pena, A.; Lino, C. M. Citrinin in Foods and Supplements: A Review of Occurrence and Analytical Methodologies. *Foods* **2021**, *10* (1), 14. <https://doi.org/10.3390/foods10010014>.
- (30) Chen, J.; Wen, J.; Tang, Y.; Shi, J.; Mu, G.; Yan, R.; Cai, J.; Long, M. Research Progress on Fumonisin B1 Contamination and Toxicity: A Review. *Molecules* **2021**, *26* (17), 5238. <https://doi.org/10.3390/molecules26175238>.
- (31) Awuchi, C. G.; Ondari, E. N.; Ogbonna, C. U.; Upadhyay, A. K.; Baran, K.; Okpala, C. O. R.; Korzeniowska, M.; Guiné, R. P. F. Mycotoxins Affecting Animals, Foods, Humans, and Plants: Types, Occurrence, Toxicities, Action Mechanisms, Prevention, and Detoxification Strategies—A Revisit. *Foods* **2021**, *10* (6), 1279. <https://doi.org/10.3390/foods10061279>.
- (32) Li, T.; Su, X.; Qu, H.; Duan, X.; Jiang, Y. Biosynthesis, Regulation, and Biological Significance of Fumonisin in Fungi: Current Status and Prospects. *Critical Reviews in Microbiology* **2022**, *48* (4), 450–462. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2021.1979465>.
- (33) Agriopoulou, S.; Stamatelopoulou, E.; Varzakas, T. Advances in Occurrence, Importance, and Mycotoxin Control Strategies: Prevention and Detoxification in Foods. *Foods* **2020**, *9* (2), 137. <https://doi.org/10.3390/foods9020137>.
- (34) Gao, Z.; Luo, K.; Zhu, Q.; Peng, J.; Liu, C.; Wang, X.; Li, S.; Zhang, H. The Natural Occurrence, Toxicity Mechanisms and Management Strategies of Fumonisin B1 : A Review. *Environmental Pollution* **2023**, *320*, 121065. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121065>.
- (35) Gracia-Lor, E.; Zuccato, E.; Hernández, F.; Castiglioni, S. Wastewater-Based Epidemiology for Tracking Human Exposure to Mycotoxins. *Journal of Hazardous Materials* **2020**, *382*, 121108. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121108>.
- (36) Li, X.; Ma, W.; Ma, Z.; Zhang, Q.; Li, H. The Occurrence and Contamination Level of Ochratoxin A in Plant and Animal-Derived Food Commodities. *Molecules* **2021**, *26* (22), 6928. <https://doi.org/10.3390/molecules26226928>.
- (37) Kumar, P.; Mahato, D. K.; Sharma, B.; Borah, R.; Haque, S.; Mahmud, M. M. C.; Shah, A. K.; Rawal, D.; Bora, H.; Bui, S. Ochratoxins in Food and Feed: Occurrence and Its Impact on Human Health and Management Strategies. *Toxicon* **2020**, *187*, 151–162. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.08.031>.
- (38) Yu, J.; Pedroso, I. R. Mycotoxins in Cereal-Based Products and Their Impacts on the Health of Humans, Livestock Animals and Pets. *Toxins* **2023**, *15* (8), 480. <https://doi.org/10.3390/toxins15080480>.
- (39) Ding, L.; Han, M.; Wang, X.; Guo, Y. Ochratoxin A: Overview of Prevention, Removal, and Detoxification Methods. *Toxins* **2023**, *15* (9), 565. <https://doi.org/10.3390/toxins15090565>.
- (40) Wang, L.; Hua, X.; Shi, J.; Jing, N.; Ji, T.; Lv, B.; Liu, L.; Chen, Y. Ochratoxin A: Occurrence and Recent Advances in Detoxification. *Toxicon* **2022**, *210*, 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2022.02.010>.
- (41) Ülger, T. G.; Uçar, A.; Çakiroğlu, F. P.; Yilmaz, S. Genotoxic Effects of Mycotoxins. *Toxicon* **2020**, *185*, 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.07.004>.
- (42) Saleh, I.; Goktepe, I. The Characteristics, Occurrence, and Toxicological Effects of Patulin. *Food and Chemical Toxicology* **2019**, *129*, 301–311. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.04.036>.

- (43) Wei, C.; Yu, L.; Qiao, N.; Zhao, J.; Zhang, H.; Zhai, Q.; Tian, F.; Chen, W. Progress in the Distribution, Toxicity, Control, and Detoxification of Patulin: A Review. *Toxicon* **2020**, *184*, 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.05.006>.
- (44) Meneely, J.; Greer, B.; Kolawole, O.; Elliott, C. T-2 and HT-2 Toxins: Toxicity, Occurrence and Analysis: A Review. *Toxins* **2023**, *15* (8), 481. <https://doi.org/10.3390/toxins15080481>.
- (45) Yao, Y.; Long, M. The Biological Detoxification of Deoxynivalenol: A Review. *Food and Chemical Toxicology* **2020**, *145*, 111649. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111649>.
- (46) Ganesan, A. R.; Mohan, K.; Karthick Rajan, D.; Pillay, A. A.; Palanisami, T.; Sathishkumar, P.; Conterno, L. Distribution, Toxicity, Interactive Effects, and Detection of Ochratoxin and Deoxynivalenol in Food: A Review. *Food Chemistry* **2022**, *378*, 131978. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131978>.
- (47) Janik, E.; Niemcewicz, M.; Podogrocki, M.; Ceremuga, M.; Stela, M.; Bijak, M. T-2 Toxin—The Most Toxic Trichothecene Mycotoxin: Metabolism, Toxicity, and Decontamination Strategies. *Molecules* **2021**, *26* (22), 6868. <https://doi.org/10.3390/molecules26226868>.
- (48) Proctor, R. H.; McCormick, S. P.; Gutiérrez, S. Genetic Bases for Variation in Structure and Biological Activity of Trichothecene Toxins Produced by Diverse Fungi. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2020**, *104* (12), 5185–5199. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10612-0>.
- (49) Zhang, J.; You, L.; Wu, W.; Wang, X.; Chrienova, Z.; Nepovimova, E.; Wu, Q.; Kuca, K. The Neurotoxicity of Trichothecenes T-2 Toxin and Deoxynivalenol (DON): Current Status and Future Perspectives. *Food and Chemical Toxicology* **2020**, *145*, 111676. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111676>.
- (50) Hong, L. K.; Diamond, A. M. Selenium. In *Present Knowledge in Nutrition*; Elsevier, 2020; pp 443–456. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-66162-1.00026-3>.
- (51) Li, X.; Wang, J.; Zhang, F.; Yu, M.; Zuo, N.; Li, L.; Tan, J.; Shen, W. Cyanidin-3-O-Glucoside Rescues Zearalenone-Induced Apoptosis via the ITGA7-PI3K-AKT Signaling Pathway in Porcine Ovarian Granulosa Cells. *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, *24* (5), 4441. <https://doi.org/10.3390/ijms24054441>.
- (52) Ropejko, K.; Twarużek, M. Zearalenone and Its Metabolites—General Overview, Occurrence, and Toxicity. *Toxins* **2021**, *13* (1), 35. <https://doi.org/10.3390/toxins13010035>.
- (53) Han, X.; Huangfu, B.; Xu, T.; Xu, W.; Asakiya, C.; Huang, K.; He, X. Research Progress of Safety of Zearalenone: A Review. *Toxins* **2022**, *14* (6), 386. <https://doi.org/10.3390/toxins14060386>.