

## MOGUĆA POVEZANOST IZLOŽENOSTI MIKOTOKSINIMA S NASTANKOM MALIGNIH BOLESTI

MAJA PERAIĆ I RADOVAN PLEŠTINA

*Institut za medicinska istraživanja i  
medicinu rada, Zagreb*

Primljeno veljača 2000

Mikotoksini su sekundarni metaboliti plijesni toksični za ljude, mnoge životinjske i biljne vrste. Neki su od njih karcinogeni za ljude, a za neke se opravdano sumnja da bi mogli biti. Aflatoksin B<sub>1</sub> dokazani je karcinogen jetre, okratoksin A se usko povezuje s nastankom tumora urotrakta, dok se za fumonizin B<sub>1</sub> pretpostavlja da uzrokuje karcinom jednjaka. Aflatoksine proizvode skladišne plijesni kojima pogoduje tropska klima (*Aspergillus* sp.). Najtoksičniji je aflatoksin B<sub>1</sub> koji oštećuje DNA stvarajući adukte, koji mogu poslužiti kao biomarkeri za praćenje izloženosti. Okratoksini su ubikvitarni, a proizvod su skladišnih plijesni vrsta *Aspergillus* i *Penicillium*. Najtoksičniji okratoksin je nefrotoksični okratoksin A, koji se povezuje s nastankom endemske nefropatije u ljudi. Fumonizini su hepatotoksični i nefrotoksični produkti različitih sojeva plijesni *Fusaria*. Toksikološki je najvažniji fumonizin B<sub>1</sub>, nađen na kukuruzu i u našoj zemlji. Fumonizini remete sintezu lipida. Promjena omjera sfinganina i sfingozina u biološkom materijalu dobar je pokazatelj izloženosti fumonizinu B<sub>1</sub>.

*Cljučne riječi:*

aflatoksini, fumonizini, metabolizam lipida, nefropatija, okratoksini, rak jednjaka, rak jetre, urotelni tumori

Mikotoksini su biološki aktivni sekundarni metaboliti plijesni. Danas se počinje shvaćati da bi neki od tih prirodnih spojeva mogli biti uzročnici bolesti u ljudi, posebice malignih. Za nekoliko je mikotoksina na pokusnim životinjama utvrđeno da mogu uzrokovati maligne bolesti. Ekstrapolacija rezultata pokusa na životinjama na moguće učinke u ljudi uvijek je opravdano nesigurna, ali rezultati pokusa na životinjama često upućuju na moguće djelovanje na ljude i treba proći dosta vremena uz mnogo istraživačkog truda da se laboratorijski i epidemiološki rezultati povežu i pretpostavke potvrde. U ovom kratkom prikazu želimo skrenuti pozornost na neke proizvode prirode kao moguće faktore u nastanku i razvoju malignih bolesti u ljudi.

## AFLATOKSINI

Aflatoksini su sekundarni metaboliti plijesni *Aspergillus parasiticus* (aflatoksin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> i G<sub>2</sub>) i *Aspergillus flavus* (aflatoksin B<sub>1</sub> i B<sub>2</sub>) koji se u hrani nalaze kao mješavina.

Toksikološki je najvažniji aflatoksin B<sub>1</sub>, koji se najčešće i nalazi u prehrambenim proizvodima. Aflatoksin M<sub>1</sub> je hidroksilirani metabolit aflatoksina B<sub>1</sub>, a nalazi se u mlijeku. Aflatoksin B<sub>1</sub> i u manjoj mjeri aflatoksini G<sub>1</sub> i M<sub>1</sub> metaboliziraju se u organizmu u epokside te su biološki znatno aktivniji od aflatoksina B<sub>2</sub> i G<sub>2</sub>.

Najpovoljniji uvjeti za rast plijesni iz roda *Aspergillus* nalaze se u krajevima s toplom i vlažnom klimom, no zbog izvoza namirnica iz tih krajeva (posebice kave, kikirikija, indijskog oraha i kaka) opasnost od izloženosti aflatoksinima postoji i u krajevima s umjerenom i hladnom klimom. Izloženost velikim koncentracijama aflatoksina uzrokovala je nekoliko epidemija akutnog oštećenja jetre (1-3). Onečišćenje zraka aflatoksinom u industrijskim prostorima za preradu hrane u europskim zemljama u više je slučajeva povezivano s nastankom malignoma dišnih putova (4, 5).

U pokusnih životinja aflatoksini su ponajprije hepatotoksični. U dugotrajnim pokusima dokazano je da je aflatoksin B<sub>1</sub> i hepatokarcinogen (6). U organima pokusnih životinja u kojima najčešće nastaje karcinom nakon izloženosti aflatoksinu B<sub>1</sub> (u jetri nakon hranjenja kontaminiranom hranom i u plućima nakon inhalacije aflatoksina B<sub>1</sub>) dokazano je da dolazi do oštećenja DNA stvaranjem aflatoksin B<sub>1</sub> DNA adukata. Utvrđena je dobra korelacija između takvih adukata u ciljnom organu i aflatoksin B<sub>1</sub> adukata albumina te izlučivanja njihovih metabolita mokraćom. Ustanovljeno je da nastajanje aflatoksin B<sub>1</sub> DNK adukata ovisi o jačini i trajanju izloženosti, kao i o prehrani, unosu antioksidanata, izloženosti virusima, ali i o genetskom polimorfizmu (7). Nađeno je da aflatoksin B<sub>1</sub> uzrokuje mutaciju gena p53 koji suprimira nastanak tumora.

U nekim zemljama Afrike i Azije postoje područja s izrazito velikom učestalošću primarnog raka jetre. U Tajlandu (8), Keniji (9), Mozambiku (10), Swazilandu, Transkaju i nekim drugim područjima (11) provedena su epidemiološka i analitička istraživanja s ciljem povezivanja izloženosti aflatoksinima hranom i učestalosti primarnog raka jetre. Premda nije provedeno serološko testiranje prisutnosti HBsAg u izloženoj populaciji, rezultati su upućivali na povezanost izloženosti aflatoksinu i nastanka primarnog raka jetre. U kasnijim istraživanjima u nekim dijelovima Kine i u Swazilandu potvrđena je uloga aflatoksina u nastanku primarnog raka jetre, bez obzira na moguću ulogu virusa hepatitisa B u nastanku ove vrste malignoma (12-14). Nakon temeljitog vrednovanja rezultata istraživanja na laboratorijskim životinjama te utvrđene pozitivne korelacije između stupnja izloženosti aflatoksinima i učestalosti primarnog raka jetre u ljudi, Radna grupa Međunarodne agencije za istraživanje raka Svjetske zdravstvene organizacije zaključila je da «postoje dovoljni dokazi da je aflatoksin mogući karcinogen za ljude». U nekim dijelovima Afrike i Azije s velikom učestalošću primarnog karcinoma jetre provedena su istraživanja prisutnosti biomarkera izloženosti aflatoksinu B<sub>1</sub> (15). Nađena je dobra korelacija između koncentracija aflatoksina B<sub>1</sub> u hrani i učestalosti nalaza metabolita aflatoksina B<sub>1</sub> DNA adukata u mokraći. U pacijenata s primarnim rakom jetre iz ovih krajeva nađena je veća učestalost mutacija gena p53 u odnosu na bolesnike iz Europe i Amerike. Jedna je skupina znanstvenika procjenjivala 1992. godine značenje mješavine aflatoksina, ali i pojedinačnih aflatoksina u hrani u nastanku primarnog raka jetre (16). Potvrdili su da postoji dovoljno dodatnih dokaza o hepatokarcinogenom potencijalu mješavine aflatoksina. Aflatoksin M<sub>1</sub>, metabolit aflatoksina B<sub>1</sub>, ocijenjen je kao mogući

karcinogen za ljude, što je bila novost. U istraživanju provedenom u Tajvanu utvrđeno je da virus hepatitisa B i izloženost aflatoksinima imaju vjerojatno sinergistički učinak u nastanku primarnog raka jetre. Rizik od nastanka ovog malignoma, uz jednaku izloženost aflatoksinima, povećan je u osoba koje su nosioci virusa hepatitisa B. Stoga bi cijepljenje protiv ovog virusa moglo biti dobra prevencija nastanka ovog malignog procesa (17).

## OKRATOKSINI

Okratoksinu su skupina mikotoksina, produkata skladišnih plijesni vrsta *Aspergillus* i *Penicillium* što rastu na mnogim poljoprivrednim kulturama u svim klimatskim uvjetima. Nalazimo ih u žitaricama (pšenica, kukuruz, raž, ječam) i njihovim proizvodima, jer je relativno termostabilan. Nalaze se i u mahunarkama (soja, grah, grašak), u kavi, vinu, pivu te u hrani životinjskog podrijetla (meso, suhomesnati proizvodi, jaja). Od mnoštva okratoksina s osnovnom strukturom izokumarina vezanog peptidnom vezom za fenilalanin, u prirodi se nalazi okratoksin A, koji je i najtoksičniji, a rijetko okratoksin B.

Okratoksin A je toksičan u svim životinjskim vrstama što su do sada ispitane. Ciljni su mu organi bubreg, jetra i krvotorni sustav. Ima izrazito imunosupresivna svojstva, teratogen je, ima mutageni i karcinogeni potencijal (18). Međunarodna agencija za istraživanje raka Svjetske zdravstvene organizacije zaključila je da postoje «ograničeni dokazi da je okratoksin A karcinogen za životinje» (6).

Ljudi su izloženi okratoksinu A ponajprije hranom, no moguća je i izloženost udisanjem (19). Izloženost velikim koncentracijama vrlo je rijetka, ali je poznato da to može izazvati akutno zatajenje bubrega (19). Promjene na bubrezima u pokusnih životinja, ali i u svinja hranjenih prirodno kontaminiranom hranom s okratoksinom A, vrlo su nalik onima u ljudi. Karakteristično je početno oštećenje funkcije primarnih tubula i naknadno fibroziranje intersticija, što dovodi do smanjenih fibrotičnih bubrega koji potpuno gube sve funkcije. Zbog mnogih sličnosti učinaka okratoksina A u pokusnih životinja i obilježja endemske nefropatije u ljudi smatra se da je izloženost okratoksinu A povezana s nastankom ove bolesti (20).

Endemska nefropatija je primarno kronična, neupalna i obostrana bolest bubrega seoske populacije nekih područja Hrvatske, Bosne i Hercegovine, Bugarske, Jugoslavije i Rumunjske. Iako joj je etiologija nepoznata, karakteriziraju je neke posebnosti što je izdvaja od drugih kroničnih bubrežnih bolesti (21).

Okratoksin A nađen je u uzorcima ljudske i stočne hrane u endemskom kraju, i to u većim količinama negoli u zemljama u kojima nema endemske nefropatije (22). Okratoksin A u krvi ljudi prvi put je nađen u stanovnika endemskog područja (23), i to u višim koncentracijama negoli u uzorcima iz neendemskog područja (24, 25). Međutim, u niskim koncentracijama okratoksin A učestali je nalaz i u zdravih ljudi iz neendemskog područja, ali i u svim zemljama gdje su takva istraživanja provedena. U većini europskih zemalja srednja vrijednost koncentracije okratoksina A u krvi zdravih ljudi ne prelazi 1 ng/ml plazme, dok je u krvi jednog bolesnika iz endemskog područja ta vrijednost iznosila 1800 ng/ml plazme (23). Određivanje okratoksina A provedeno je i u plazmi dobrovoljnih davalaca krvi iz 5 gradova u Hrvatskoj, gdje nema posebnosti

u izloženosti niti endemske nefropatije. Srednja vrijednost koncentracije okratoksina A u uzorcima plazme skupljenim ljeti u Zagrebu, Rijeci, Splitu, Varaždinu i Osijeku bila je 0,39 ng/ml (26). Učestalost pozitivnih nalaza (više od detekcijskog limita od 0,2 ng/ml) bila je značajno viša u Osijeku, vjerojatno zbog drugačijih prehrambenih navika. Iz dobivenih je rezultata procijenjen srednji dnevni unos od 0,53 ng okratoksina A na kilogram tjelesne težine. Po tome je srednji dnevni unos ovog mikotoksina u gradskoj populaciji Hrvatske, a tako i u drugim zemljama Europe, mnogo niži od granične vrijednosti što su je preporučile međunarodne organizacije (27).

U područjima s endemskom nefropatijom Hrvatske, Bugarske i Jugoslavije učestalost inače rijetkih malignih tumora nakapnice i mokraćovoda i do 100 puta je veća negoli u neendemskim područjima (28-30). Nakon ponovne evaluacije svojstava okratoksina A i njegovih učinaka u pokusnih životinja te dokaza o karcinogenom potencijalu, Međunarodna agencija za istraživanje raka Svjetske zdravstvene organizacije procijenila je da je okratoksin A mogući karcinogen za ljude (16). S obzirom na često zajedničko pojavljivanje endemske nefropatije i malignoma urotakta u ljudi te opisanih svojstava ovog nefrotoksičnog agensa nameće se pomisao da bi ove dvije bolesti mogle imati zajednički etiološki faktor.

## FUMONIZINI

Fumonizini su mikotoksini što ih proizvode različiti sojevi *Fusaria*, plijesni polja. Ove plijesni proizvode mikotoksine u najrazličitijim klimatskim uvjetima. Najčešće se nalaze na kukuruзу, a rastu i na drugim kulturama. Identificirano je više desetaka kemijskih entiteta.

Toksikološki je najvažniji fumonizin B<sub>1</sub>, spoj koji ima različite učinke u različitim životinjskih vrsta, ali s još nedovoljno utvrđenim učincima u ljudi. Na temelju rezultata istraživanja u pokusnih životinja, moguće je da bi ljudi, izloženi fumonizinu B<sub>1</sub>, mogli imati oštećenja zdravlja, posebice bubrega, jetre ili pak maligne bolesti.

Analiza fumonizina u hrani i biološkim uzorcima vrlo je skupa i složena, pa se nastoji iznaći metodologija za praćenje izloženosti utvrđivanjem biomarkera fumonizina. Biokemijska su istraživanja usmjerena na mehanizme poremećenja lipidnog metabolizma, a toksikološka na mehanizme i posebnosti hepatotoksičnih, nefrotoksičnih i karcinogenih učinaka. Analitički postupci uključuju tekućinsku kromatografiju, masenu spektroskopiju i imunološke tehnike (31, 32). Osjetljivost ovih metoda je velika te je moguće izmjeriti i manje od 0,01 mg fumonizina B<sub>1</sub>/kg kukuruza. Fumonizin B<sub>1</sub> nađen je u uzorcima kukuruza diljem svijeta u koncentracijama čak do 155 mg/kg (33). Dokazan je u malenom broju uzoraka kukuruza i u nas (34). Do sada njegova prisutnost nije utvrđena u ljudi. Procijenjeno je međutim da je njegovo dnevno unošenje u organizam između 0,02 i 440 mg/kg tjelesne težine (35). Pretpostavlja se da je unošenje fumonizina značajno veće u krajevima gdje je potrošnja kukuruza velika, a to su, barem u nedavnoj prošlosti, i neka područja u Hrvatskoj. Valja istaknuti da termička i druga obrada namirnica u pripremi hrane ne smanjuje značajno sadržaj fumonizina B<sub>1</sub> i tako ne smanjuje značajnije njegovo unošenje. Ovaj mikotoksin nije nađen u toksikološki značajnim količinama u namirnicama životinjskog podrijetla (mlijeko, jaja,

meso). Pokusima na životinjama potvrđeno je da namirnice životinjskog podrijetla ne sadržavaju fumonizine iako su životinje dobivale hranu koja ih je sadržavala.

Nema podataka o metaboličkim procesima za fumonizin B<sub>1</sub> u ljudi. Iz rezultata istraživanja na pokusnim životinjama zna se da se ne zadržava dugo u organizmu nakon vrlo slabe apsorpcije iz probavnog sustava. Tomu bi mogle biti razlogom brza razgradnja u crijevima (djelomična hidroliza) te eliminacija nepromijenjenog spoja fecesom (bilijarna ekskrecija) i manje mokraćom. Poznato je da se samo maleni dio zadrži u jetri i bubrezima (36).

Fumonizin B<sub>1</sub> je hepatotoksičan u većine životinja što su do sada testirane, uključujući i primata. U štakora hranjenih hranom što je sadržavala 150 mg fumonizina B<sub>1</sub>/kg nađene su histopatološke promjene jetre (hepatocelularna nekroza i vakuolizacija citoplazme) (37). Izloženost nižim koncentracijama fumonizina B<sub>1</sub> od one nakon koje su uočene promjene u jetri uzrokovala je slične promjene i u bubrezima, posebice u proksimalnim tubulima. Nisu utvrđena embriotoksična ili teratogena svojstva, osim nakon primijenjenih doza koje su bile toksične za majke (38). Poznato je da fumonizini uzrokuju leukoencefalomalaciju u konja (39) i plućni edem u svinja (40) čak i u prirodnim uvjetima prehrane životinja hranom kontaminiranom fumonizinima.

Štakori hranjeni hranom što je sadržavala 50 mg fumonizina/kg kukuruza imali su već nakon 6 mjeseci fibrozu jetre i hiperplaziju žučovoda, dok se u identično hranjene skupine tijekom 18-26 mjeseci razvio hepatocelularni karcinom (41). Slične su učinke s dominirajućim cirotičnim promjenama i nastankom adenoma jetre dobivali drugi autori (42). Iz mnogih je pokusa zaključeno da je doza fumonizina B<sub>1</sub> potrebna za inicijaciju karcinoma značajno viša od one za promociju (43). Nakon mnogih pokusa da se razabratu začuđujuće svojstvo da je fumonizin B<sub>1</sub> hepatokarcinogen u mužjaka štakora jednog soja, a nefrotoksičan u drugog soja, i to nakon jednakih doza (hranjenih hranom što je sadržavala 50 mg fumonizina B<sub>1</sub>/kg). Pri jednakoj dozi pokazao se karcinogenim i za ženke miševa. Općenito se može reći da je karcinogeni učinak uočljiv tek nakon hranjenja glodavaca hranom što sadržava više od 50 mg/kg fumonizina, što su potvrdili rezultati još neobjavljenih istraživanja Nacionalnoga toksikološkog programa SAD-a 1999. godine.

Istraživanja u Transkaju upućuju na usku povezanost izloženosti fumonizinu B<sub>1</sub> i učestalosti raka jednjaka u domorodaca kojima je glavna hrana kukuruz vrlo često kontaminiran fumonizinima. Slična istraživanja u Kini podupiru ove pretpostavke, kao i istraživanja provedena u Italiji, u područjima gdje se mnogo jede palenta. Međutim, iako koncentracija fumonizina u nekim krajevima premašuje čak 100 mg/kg kukuruza, što izaziva akutne učinke u konja (leukoencefalomaciju) ili u svinja (plućni edem), nema naznaka za slične akutne učinke u ljudi (44). Kasni učinci manjih doza na ljude, posebice bubrežna i jetrena oštećenja ili pak maligne bolesti ne mogu se, međutim, isključiti.

Fumonizin B<sub>1</sub> remeti sintezu sfingolipida, jer inhibira specifične enzime za sintezu sfingozina i ceramida (45). Slobodni sfingozini i sfinganini nalaze se u malenim količinama i u stanicama zdravog tkiva (46), a njihov se omjer značajno mijenja djelovanjem fumonizina B<sub>1</sub> (47, 48). Stoga se smatra da bi omjer sfinganina i sfingozina mogao biti dobar indikator ekspozicije fumonizinima (46).

Neki otrovi prirodnog podrijetla, posebice neki mikotoksini, imaju dokazani ili vrlo vjerojatni karcinogeni potencijal. Izloženost aflatoksinima uzrokuje u ljudi primarni rak jetre, okratoksini su vjerojatno povezani s endemskom nefropatijom i karcinomom urotela, a fumonizini s karcinomom gornjeg dijela probavnog sustava. Valja uvesti i

prilagođivati standarde za kvalitetu namirnica i adekvatno kontrolirati namirnice s obzirom na mikotoksine i prilagođivati standarde u skladu sa sve većim saznanjima o njihovim učincima i preporukama relevantnih međunarodnih organizacija. Rezultati ciljanih epidemioloških istraživanja, povezani s podacima Državnog registra za rak, mogu uvelike pripomoći kako temeljnim znanostima tako i preventivi.

## LITERATURA

1. Krisnamashari KAVR, Bhat RV, Nagarajan V, Tilac TBG. Hepatitis due to aflatoxicosis. An outbreak in Western India. *Lancet* 1975;7915:1061-3.
2. Tandon BN, Krishnamurthy L, Koshy A i sur. Study of an epidemic of jaundice, presumably due to toxic hepatitis in parts of Western India. *Gastroenterology* 1977;72: 488-94.
3. Ngindu A, Kenya PR, Ocheng DM i sur. Outbreak of acute hepatitis caused by aflatoxin poisoning in Kenya. *Lancet* 1982;(8285):1346-8.
4. Dvorackova I. Aflatoxin inhalation and alveolar cell carcinoma. *Brit Med J* 1976;(6011):691.
5. Hayes RB, Van Nieuwenhuize JP, Raatgever JW, ten Kate FJW. Aflatoxin exposures in the industrial setting: An epidemiological study of mortality. *Food Chem Toxicol* 1984;22: 39-43.
6. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Humans Suppl* 1987;7:1-440.
7. Wang JS, Groopman JD. DNA damage by mycotoxins. *Mutat Res* 1999;424:167-81.
8. Shank RC, Gordon JE, Wogan GN. Dietary aflatoxins and human liver cancer. III Field survey of rural Thai families for ingested aflatoxins. *Food Cosmet Toxicol* 1972;10: 71-84.
9. Peers FG, Linsell CA. Dietary aflatoxins and liver cancer-a population study in Kenya. *Brit J Cancer* 1973;27:473-84.
10. Van Rensburg SJ, Van der Watt JJ, Purchase IFH, Periera-Coutinho L, Markham L. Primary liver cancer rate and aflatoxin intake in a high cancer area. *S Afr Med J* 1974;48:2508a-d.
11. Van Rensburg SJ, Cook-Mozaffari P, Van Schalkwyk DJ, Van Der Watt JJ, Vincent TJ, Purchase IF. Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. *Brit J Cancer* 1985;51:713-26.
12. Sun TT, Chu YY. Carcinogenesis and prevention strategy of liver cancer in areas of prevalence. *J Cell Physiol* 1984;3 suppl:39-44.
13. Yeh FS, Mo CC, Yan RC. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Guangxi, People's Republic of China. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;69:47-48.
14. Peers F, Bosch X, Kaldor J, Linsell A, Pluijmen M. Aflatoxin exposure, hepatitis B virus infection and liver cancer in Swaziland. *Int J Cancer* 1987;39: 545-53.
15. Montesanto R, Hainaut P, Wild CP. Hepatocellular carcinoma: from gene to public health. *J Nat Cancer Institute* 1997;89: 1844-51.
16. Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1993;56:1-599.
17. Wang LY, Hatch M, Chen CJ i sur. Aflatoxin exposure and risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Int J Cancer* 1996;67:602-25.

18. World Health Organization (WHO). Selected mycotoxins: ochratoxins, trichothecenes, ergot. Environmental Health Criteria 105. Ženeva: WHO, 1990.
19. Di Paolo N, Guarnieri A, Garosi G, Sacchi G, Mangiarotti AM, Di Paolo M. Inhaled mycotoxins lead to acute renal failure. *Nephrology, dialysis and transplantation* 1994;9:(supl 4):116–20.
20. Krogh P. Mycotoxic porcine nephropathy: a possible model for Balkan endemic nephropathy. U: Puchlev A, ur. *Proceedings of the Second International Symposium on Endemic Nephropathy*; 1974; Sofia, Bugarska. Sofia: Publishing House of the Bulgarian Academy of Sciences; 1974. str. 266–70.
21. Pleština R. Some features of Balkan endemic nephropathy. *Food Chem Toxicol* 1992; 30:177–81.
22. Pavlović M, Pleština R, Krogh P. Ochratoxin A contamination of foodstuffs. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect B* 1979;87:243–6.
23. Hult K, Pleština R, Habazin-Novak V, Radić B, Čević S. Ochratoxin A in human blood and Balkan endemic nephropathy. *Arch Toxicol* 1982;51:313–21.
24. Radić B, Fuchs R, Peraica M, Lucić A. Ochratoxin A in human sera in the area with endemic nephropathy in Croatia. *Toxicol Lett* 1997;91:105–9.
25. Petkova-Bocharova T, Castegnaro M. Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumours in Bulgaria. *IARC Sci Publ* 1991;(115):135–7.
26. Peraica M, Domijan A-M, Fuchs R, Lucić A, Radić B. The occurrence of ochratoxin A in blood in general population of Croatia. *Toxicol Lett* 1999;110: 105–12.
27. Jorgensen K, Bilde B. Occurrence and estimated dietary intakes of ochratoxin A in European countries: results from a SCOOP project. *Food Addit Contam* 1996;13 supl:15–6.
28. Čević S, Pleština R, Miletić-Medved M, Stavljenić A, Mitar J, Vukelić M. Epidemiological aspects of Balkan endemic nephropathy in a typical focus in Yugoslavia. *IARC Sci Publ* 1991;(115):5–10.
29. Chernozemsky IN. Balkan endemic nephropathy and the associated tumours of the urinary system: a summary of epidemiological features in Bulgaria. *IARC Sci Publ* 1991;(115):3–4.
30. Radovanović Z. Epidemiological characteristics of Balkan endemic nephropathy in eastern regions of Yugoslavia. *IARC Sci Publ* 1991;(115):11–20.
31. Shephard GS. Chromatographic determination of the fumonisin mycotoxins. *J Chromatogr A* 1998;815:31–9.
32. Sydenham EW, Shephard GS. Chromatographic and allied methods of analysis for selected mycotoxins. U: Gilbert J, ur. *Progress in Food Contaminant Analysis*. London: Blackie; 1996. str. 65–146.
33. Chu FS, Li GY. Simultaneous occurrence of fumonisin B<sub>1</sub> and other mycotoxins in moldy corn collected from People's Republic of China in regions with high incidences of esophageal cancer. *Appl Environ Microbiol* 1994;60:847–52.
34. Doko MB, Rapior S, Visconti A, Schjoth JE. Incidence and levels of fumonisin contamination in maize genotypes grown in Europe and Africa. *J Agric Fd Chem* 1995;43:429–34.
35. De Nijs M, Sizoo EA, Vermunt AEM, Notermans SHW, van Egmond HP. The occurrence of fumonisin B<sub>1</sub> in maize-containing foods in The Netherlands. *Food Addit Contam* 1998;15:385–8.
36. Norred WP, Plattner RD, Chamberlain WJ. Distribution and excretion of [<sup>14</sup>C]fumonisin B<sub>1</sub> in male Sprague-Dawley rats. *Nat Toxins* 1993;1:341–6.
37. Voss KA, Chamberlain WJ, Bacon CW, Norred WP. A preliminary investigation on renal and hepatic toxicity in rats fed purified fumonisin B<sub>1</sub>. *Nat Toxins* 1993;1: 222–8.

38. Floss JL, Casteel SW, Johnson GC, Rottinghaus GE. Developmental toxicity in hamsters of an aqueous extract of *Fusarium moniliforme* culture material containing known quantities of fumonisin B<sub>1</sub>. *Vet Hum Toxicol* 1994;36:5-10.
39. Marasas WFO, Kellerman TS, Gelderblom WCA, Coetzer JAW, Thiel PG, Van der Lugt JJ. Leukoencephalomalacia in a horse induced by fumonisin B<sub>1</sub> isolated from *Fusarium moniliforme*. *Onderstepoort J Vet Res* 1988;55:197-203.
40. Osweiler GD, Ross PF, Wilson TM i sur. Characterization of an epizootic of pulmonary edema in swine associated with fumonisin in corn screenings. *J Vet Diagn Invest* 1992;4:53-9.
41. Gelderblom WCA, Kirek NPJ, Marasas WFO, Thiel PG. Toxicity and carcinogenicity of the *Fusarium moniliforme* metabolite, fumonisin B<sub>1</sub>, in rats. *Carcinogenesis* 1991;12:1247-51.
42. Hendrich S, Miller K, Wilson TM, Murphy PA. Toxicity of *Fusarium proliferatum*-fermented nixtamalized corn-based diets fed to rats: Effect of nutritional status. *J Agric Food Chem* 1993;41:1649-54.
43. Gelderblom WCA, Snyman SD, Lebepe-Mazur S, Van der Westhuizen L, Kriek NPJ, Marasas WFO. The cancer-promoting potential of fumonisin B<sub>1</sub> in rat liver using diethylnitrosamine as a cancer initiator. *Cancer Lett* 1996;109:101-8.
44. Peraica M, Radić B, Lucić A, Pavlović M. Toxic effects of mycotoxins in humans. *Bull WHO* 1999;77:754-66.
45. Merrill AH Jr, Wang E, Gilchrist DG, Riley RT. Fumonisin and other inhibitors of de novo sphingolipid biosynthesis. U: Bell RM, Hannun YA, Merrill AH Jr, ur. *Advances in lipid research: sphingolipids and their metabolites*. Orlando (FL): Academic Press 1993. str. 215-34.
46. Riley RT, Wang E, Merrill AH Jr. Liquid chromatographic determination of sphinganine and sphingosine: Use of the free sphinganine-to-sphingosine ratio as a biomarker for consumption of fumonisins. *J AOAC Int* 1994;77:533-40.
47. Wang E, Ross PF, Wilson TM, Riley RT, Merrill AH Jr. Increases in serum sphinganine and sphinganine and decrease in complex sphingolipids in ponies given feed containing fumonisins, mycotoxins produced by *Fusarium moniliforme*. *J Nutr* 1992;122:1706-16.
48. Riley RT, An NH, Showker JL i sur. Alteration of tissue and serum sphinganine to sphingosine ratio: An early biomarker of exposure to fumonisin-containing feeds in pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;118:105-12.



### *Summary*

## EXPOSURE TO MYCOTOXINS AND MALIGNANT TUMORS

Mycotoxins are secondary metabolites of a variety of moulds having toxic properties in human, animal and plant organisms. Some of them have proven or suspected carcinogenic potential. Thus aflatoxin B<sub>1</sub> and M<sub>1</sub>, ochratoxin A, and fumonisin B<sub>1</sub> are proven carcinogens in some experimental animals. Aflatoxins are produced by moulds which are common for the tropical climate, whereas fungi-producing ochratoxins and fumonisins are present everywhere. Among numerous aflatoxins, aflatoxin B<sub>1</sub> is the most toxic and so is ochratoxin A among ochratoxins and fumonisin B<sub>1</sub> among fumonisins. Aflatoxins form DNA adducts, which may serve as good biological markers for the exposure to aflatoxins. Aflatoxins primarily affect liver and kidney, causing cirrhosis which ends with liver cancer. Ochratoxin A is a potent nephrotoxic agent, affecting primary tubules and leading to functional impairment and development of fibrosis. Results of many experiments have shown strong resemblance to human kidney disease, known as endemic nephropathy. It is rather common that endemic nephropathy is associated with otherwise rare urothelial tumours. Ochratoxin A is found in many samples of human food and animal feed, but also in human blood. While it is frequent in urban population, but in low concentrations, in rural areas with endemic nephropathy both the frequency and the level are significantly higher. Fumonisin B<sub>1</sub> disturbs some essential physiological processes by inhibiting the sphingomyelin metabolism, which leads to detectable changes in the sphinganine-sphingosine ratio. This finding may be useful in assessing exposure to fumonisins. Taking into account the potential long-term effect of fumonisins, there are valid indications that fumonisin B<sub>1</sub> may be associated with an excessive incidence of oesophageal cancer in several regions in the world.

*Key words:*

aflatoxins, fumonisins, lipid metabolism, liver cancer, nephropathy, ochratoxins, oesophageal cancer, urothelial tumours

Requests for reprints:

dr. sc. Maja Peraica, dr. med.  
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada  
p.p. 291, 10001 Zagreb  
E-mail: [Maja.Peraica@imi.hr](mailto:Maja.Peraica@imi.hr)