

Capitolo I - Funghi, micotossine e micotossicosi

I funghi producono numerosi metaboliti secondari molti dei quali hanno effetti nocivi sulla salute degli animali e dell'uomo. Tra queste sostanze è stata individuata una classe costituita da diverse forme molecolari chiamate micotossine. Le micotossine sono sintetizzate nei miceli dei funghi filamentosi e si possono anche ritrovare nelle spore fungine (D'Mello e Macdonald 1997). Gli effetti nocivi causati dalle micotossine sono generalmente indicati come micotossicosi (D'Mello e Macdonald 1997). L'esposizione alle micotossine può avvenire per ingestione ma anche per inalazione e per contatto (Peraica *et al.*, 1999). Le maggiori specie fungine che causano micotossicosi sia nell'uomo sia negli animali sono quelle appartenenti ai generi: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Acremonium* e *Fomopsis* (D'Mello e Macdonald 1997).

I funghi patogeni ritrovati nelle colture sono stati suddivisi in due gruppi principali (Miller 1995). Al primo gruppo vi appartengono i funghi che infestano e producono tossine prima della raccolta, mentre al secondo gruppo vi appartengono i funghi che si sviluppano e producono tossine dopo la fase della raccolta, in genere durante il periodo di stoccaggio. All'interno di questi due gruppi si può fare una successiva divisione dei funghi in quattro tipi (Miller, 1995).

- 1) Funghi patogeni di piante es. *F. graminearum*.
- 2) Funghi che crescono su piante stressate o senescenti, come *F. moniliforme* e *A. flavus*.
- 3) Funghi che inizialmente colonizzano la pianta e dopo la fase di raccolta producono micotossine, es. *A. flavus*.
- 4) Funghi che si trovano nei suoli o in piante in fase di decomposizione, i quali possono svilupparsi nei semi della pianta e successivamente, in condizioni favorevoli, proliferano nel periodo di stoccaggio. es: *Penicillium verrucosum* e *A. ochraceus*.

I.1. Fattori regolatori la distribuzione di specie fungine.

La distribuzione delle diverse specie fungine e delle micotossine prodotte è regolata principalmente da fattori biologici, fisici, e chimici (D'Mello e Macdonald 1997).

I.1.1. Fattori biologici

I fattori biologici sono rappresentati dal ciclo di riproduzione e di sviluppo che lega la specie fungina alla pianta, o meglio dall'interazione fungo-pianta ospite (Miller, 1995). Questa interazione sembra più radicata nei casi in cui si trovano delle simbiosi mutualistiche, dove pianta e fungo ne traggono i maggiori benefici. Ad esempio è stata evidenziata la forte interazione mutualistica tra le piante di mais (*Zea mais*) e i funghi, dove la pianta ottiene il maggior beneficio ottenendo acido fusarico come metabolita secondario sintetizzato dal fungo (Wicklow, 1994). Tra le piante maggiormente interessate dal punto di vista della produzione e della alimentazione sia per l'uomo sia per gli animali, ricordiamo il mais, grano, foraggi, riso, olio di semi, sorgo, arachidi e semi di cotone (Marasas et. al., 1995; Scott, 1989; Strange, 1991; Shotwell, 1991; Yoshizawa, 1991). Tra le specie fungine maggiormente trovate in piante di *Zea mais* vanno citate le specie appartenenti ai generi *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. Parasiticus*) e *Fusarium* (*F. culmorum*, *F. graminearum*, *F. moniliforme*, *F. oxysporum*, *F. poae*, *F. proliferatum*, *F. sporotrichioides*) (Campbell e White, 1995; Foley 1962; Scott et al., 1989; Schaafsma et al., 1993).

In genere le micotossine sono distinguibili dalle specie fungine prodotte, dalla struttura chimica, e/o modo d'azione. Inoltre una singola specie fungina può produrre una o più micotossine, e una micotossina può essere prodotta da più specie fungine (Hussein e Brasel 2001). Ad esempio le aflatossine (AF) sono prodotte da molte specie fungine, hanno numerose variazioni strutturali, ed hanno diversi modi d'azione dipendenti dal tipo di animale (Hussein e Brasel 2001; Eaton et al., 1994). Studi su coltivazioni di mais contaminate da micotossine, hanno evidenziato la presenza di correlazioni tra la produzione specifica di una micotossina e la specie fungina infestante. Ad esempio alte produzioni di aflatossina B₁ (AFB₁) sono state evidenziate in piante di mais infestate da *A. flavus*, mentre alti livelli di deossinivalenolo o vomitossina (DON) sono stati trovati in piante di mais infestate da *Fusarium*. (Brown et. al., 1995; D'Mello et. al., 1997). In fine, in casi d'infezione da due o più specie fungine la produzione delle micotossine è influenzata dalle interazioni fungine che si instaurano (D'Mello et. al., 1993).

1.1.2. Fattori fisici

I fattori fisici come temperatura e umidità influenzano la presenza di una o più specie fungine, determinando la contaminazione di una o più micotossine, sia in campo sia negli ambienti di stoccaggio (D'Mello e Macdonald 1997). In genere, possiamo dire che la temperatura e la disponibilità di acqua o attività dell'acqua (aw) rappresentano i fattori promotori della crescita per qualsiasi specie fungina. (Smith e Moss 1985). Le condizioni ottimali di sviluppo delle specie fungine appartenenti al genere *Fusarium*, infestanti piante di cereali e soprattutto mais, è stata evidenziata nei paesi temperati. Per il genere *Aspergillus*, come per il *Fusarium*, sono richieste condizioni di sviluppo legate alle temperature e alla disponibilità di acqua e umidità ottimali (Scott, 1989; Smith e Moss 1985). Inoltre all'interno di ciascun genere si è riscontrata una diversa distribuzione geografica partendo da aree più calde sino ad aree più fredde. Ad esempio la specie *F. graminearum* è maggiormente presente in regioni calde dove sono coltivati cereali come Nord-America e Cina, mentre la specie *F. culmorum* è stata trovata in aree più fredde come la Finlandia, Francia, Polonia e Paesi Bassi. (Miller 1994; Saur, 1991; Snijders e Perkowski, 1990; Wang e Miller 1988). La presenza di temperature e disponibilità di acqua ottimali per la produzione delle micotossine differiscono nei diversi generi o all'interno della stessa specie. Ad esempio la specie *A. parasiticus* alla temperatura di 25-30°C ha la massima produzione delle aflatossine, mentre il genere *Fusarium* per produrre le fumonisine (FBs) richiede temperature ottimali di 20-30°C e un'umidità espressa dall'attività di acqua di 0.98 (Soriano et al., 2004). I tricoteceni come il deossinivalenolo (DON) e il nivalenolo (NIV) prodotti dalla stessa specie *F. culmorum* richiedono una temperatura ottimale di 25°C e una disponibilità d'acqua aw 0,995 (DON) e aw 0,981 (NIV) (Aldred e Magan, 2004).

Oltre alla temperatura e umidità anche la presenza di insetti che danneggiano le colture possono favorire lo sviluppo di funghi e di micotossine (Farrar e Davis, 1991). Gli insetti contribuiscono a facilitare le infezioni trasportando le spore dei funghi nelle colture vegetali o negli ambienti di stoccaggio. Ad esempio lo scarafaggio *Glyphrichilus quadrisignatus* trasporta spore dei funghi del genere *Fusarium* facilitando lo sviluppo di funghi e micotossine negli ambienti di stoccaggio (Attwater e Busch, 1983; Christensen e Schneider, 1950; Windels et al., 1976). L'attacco delle coltivazioni di mais da diverse specie di lepidotteri appartenenti al genere *Sesamia*, come la *Sesamia nonagrioides* e la *Sesamia cretica*, oltre a provocare danni fisici al mais e la riduzione della produzione, favoriscono l'attacco di alcune specie fungine appartenenti al genere *Fusarium*. In particolare una forte correlazione è stata evidenziata tra lo sviluppo di specie fungine come la *F. verticilloides* e la *F. proliferatum* e la presenza di

Sesamia in colture di mais. In questo caso è stata trovata la presenza di FB₁ e FB₂ a valori alti nei campioni di mais danneggiati dalla *Sesamia nonagrioides* (Avantaggiato et al., 2002).

1.1.3. Fattori chimici

La conoscenza dei fattori chimici che influenza lo sviluppo dei funghi, la sintesi delle micotossine e la scoperta di composti organici e/o inorganici leganti le micotossine hanno assunto una notevole importanza nella lotta alle micotossine. Diversi studi sono stati eseguiti per definire la capacità di alcuni fungicidi al fine di ridurre i rischi di infezione fungina e di contaminazioni da micotossine (Badii e Moss, 1988; Gareis e Ceynowa, 1994; D'Mello et al., 1997). Dai risultati ottenuti sono state evidenziate situazioni in cui i livelli di sintesi delle micotossine sono stati incrementati, e in altri casi spostati verso la sintesi di una sola micotossina. (Badii e Moss, 1988; Gareis e Ceynowa, 1994). Ad esempio l'utilizzo del fenpropimorf in *A. parasiticus* ha incrementato la produzione di AFB₁ e AFG₁; è stato inoltre possibile spostare la produzione delle micotossine verso la sola sintesi della AFB₁. Un secondo esempio è dato dall'impiego di una soluzione costituita da tebuconazolo e triadimenolo impiegata per ridurre l'infestazione da *Fusarium* nelle farine, riportando un notevole incremento di produzione di nivalenolo (Gareis e Ceynowa, 1994).

In alternativa ai fungicidi sono stati proposti composti inorganici con capacità assorbenti specifiche per le micotossine da aggiungere nella razione. Tra questi ricordiamo gli zeoliti (SiO₄; AlO₄), alluminosilicati di sodio e di calcio (HSCAS) e le argille contenenti alluminosilicati (Davidson et al., 1987; Masimango et al., 1978; Mumpton e Fishman, 1977; Ramos e Hernandez, 1997; Huwing et al., 2001). La scelta degli assorbenti è legata alla loro specifica capacità di legarsi ad un tipo di micotossina, ad esempio l'HSCAS forma un legame forte e specifico con l'AFB₁, mentre risulta meno efficace per lo ZEA, OTA e completamente inefficiente per i tricoteceni (Bauer 1994; Bursian et al., 1992; Doerr 1989; Huf et al., 1992; Kubena et al., 1988, 1990, 1993, 1998; Patterson e Young 1993; Ramos e Hernandez, 1996).

In genere nessun assorbente è stato, sino ad ora, efficace con più di una micotossina, tuttavia l'aggiunta di diversi assorbenti negli alimenti comporta una forte riduzione d'assorbimento delle micotossine (Bauer 1994; Huwing et al., 2001). Infine è da prendere in considerazione anche l'utilizzo di lieviti e soprattutto delle membrane cellulari di lieviti da aggiungere negli alimenti contaminati da micotossine. In maiali alimentati con razioni contenenti lieviti si è ottenuta una lieve riduzione di OTA, in sangue, bile e nei tessuti, mentre l'impiego delle sole membrane cellulari dei lieviti hanno ridotto notevolmente la concentrazione dell'OTA. La

capacità di assorbimento delle membrane cellulari dei lieviti è mediata da polisaccaridi, proteine, e lipidi che formano legami di tipo ionico, ad idrogeno ed interazioni idrofobiche con le micotossine (Huwang et al., 2001). Questi risultati spingono verso un maggior impiego delle membrane dei lieviti nella riduzione delle micotossine negli alimenti.

I.2. Micotossine

Le micotossine sono prodotti metabolici secondari sintetizzati da funghi filamentosi e che non svolgono funzioni metaboliche importanti nella normale crescita e sviluppo dei funghi (Moss 1991). Esistono più di 300 tipi di micotossine prodotte da numerose specie fungine, e ciascuna di esse può essere prodotta da una singola specie o da più specie fungine (Betina 1984; Hussein et al., 2001). Le micotossine maggiormente studiate ed importanti dal punto di vista della salute pubblica e di quella della produzione degli animali da allevamento sono: aflatossine (AF), ocratossine (OT), tricoteceni, zearalenone (ZEA), fumonisine (FBs) e tossine tremorgeniche (Shane 1994; Hussein et al., 2001; Vasanthi e Bhat, 1998).

I.2.1. Aflatossine

Le aflatossine sono state inizialmente isolate nel 1960 in tacchini colpiti dalla malattia nominata Turkey X, e sono prodotte in maggior parte dalle due principali specie fungine *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus* (Asao et al., 1963; Asplin e Carnaghan 1961; Butler 1974; Blount 1961; Michelle McLean e Michael, 1995; Hussein e Brasel, 2001).

Queste specie fungine se sottoposte a raggi ultravioletti emettono una caratteristica fluorescenza di colore blu o verde secondo il tipo di tossina prodotta (Sargeant 1963). Per questo motivo le aflatossine sono state suddivise in quattro gruppi principali chiamati AFB₁, AFB₂, di colore blu fluorescente e AFG₁, AFG₂ di colore verde fluorescente (**Figura 1**). La sintesi delle aflatossine ha inizio partendo da un precursore comune chiamato sterigmatocistina (**Figura 1**) formato da un gruppo xantone fuso ad un gruppo diidrofurano o tetraidrofurano, ed ha effetti tossici e carcinogeni (Smith et al., 1994). All'interno dello stesso genere possiamo avere specie fungine diverse che sintetizzano tutte o soltanto alcune delle quattro micotossine. Ad esempio la specie *Aspergillus flavus* produce soltanto la AFB₁, la AFB₂ e l'acido ciclopiazonico, mentre la specie *Aspergillus parasiticus* produce le AFB₁, AFB₂ e le AFG₁ e AFG₂ (D'Mello e McDonald, 1997, Smith et al., 1985). L'ordine di tossicità cronica ed acuta delle aflatossine è: AFB₁ > AFG₁ > AFB₂ > AFG₂ e rispecchia le caratteristiche chimiche delle quattro molecole. Infatti, nelle AFB₁ e AFB₂ troviamo un anello ciclopentanone, mentre un anello lattone caratterizza la minore reattività delle AFG₁ e AFG₂ (Wogan 1966).

Il fegato rappresenta l'organo principale di detossificazione per le micotossine per opera di sistemi enzimatici presenti nel citoplasma. Ad esempio il sistema delle mono-ossigenasi al livello epatico è stato indicato come il principale responsabile delle conversioni della AFB₁

nelle molecole polari AFQ₁, AFM₁, AFM₂ e AFP₁, (**Figura 1**). In particolare l'idrossilazione della AFB₁ nelle posizioni 3 e 9 forma le aflatossine Q₁ (AFQ₁) e M₁ (AFM₁), mentre l'idrossilazione della AFB₂ produce la aflatossina M₂ (AFM₂) (Dann et al., 1972; Eaton e Groopman, 1994; Holzapfel et al., 1966; McLean e Michael, 1995; Sweeney e Dobson, 1999). La AFQ₁ è generalmente considerato come un metabolita di detossificazione della AFB₁ a bassa tossicità, mutagenicità, e carcinogenicità, (Coulombe et al., 1982; Gurtoo et al., 1978; Hendricks et al., 1980; Hsich et al., 1974). Infine la reazione di O-Demetilazione della AFB₁ produce un altro metabolita meno tossico e mutageno della stessa AFB₁ denominato Aflatoossina P₁ (AFP₁) (Dalezios et al., 1971; Wong e Hsich, 1980; Stoloff et al., 1972). Tutte queste molecole sono successivamente eliminate dagli epatociti come molecole più o meno tossiche. In genere questi metaboliti secondari si ritrovano come prodotti di detossificazione nelle urine e feci. Ad esempio le AFM₁ e AFM₂ sono metaboliti rintracciabili nelle urine, feci e anche nel latte e nei suoi derivati (Holzapfel et al., 1966; Masri et al., 1967; Sweeney e Dobson, 1999). La presenza della AFM₁ nel latte si riscontra dopo alcune ore dall'assunzione e ritorna a livelli nulli solo dopo tre giorni con una alimentazione priva di tossine (Frobish et al., 1986). Il livello limite della M₁ nel latte e suoi derivati previsto dalla FDA è stato fissato a 0,5 ppb, mentre l'Unione Europea fissa un limite inferiore alla FDA pari a 0,05 ppb.

Tra le molecole maggiormente tossiche prodotte negli epatociti gli addotti AFB₁-DNA sono considerati i più nocivi. In questo caso la AFB₁ è convertita in AFB₁-8,9-epossido dalla reazione enzimatica delle mono-ossigenasi (Citocromo P450) in presenza del coenzima NADPH e di una molecola di ossigeno (Lin et al., 1978; Miller e Miller, 1977; Swenson et al., 1974). Il legame epossido formato tra la AFB₁ e gli acidi nucleici, come adotto 8,9-diidro-8-(guanin-N7-yl)-9-hydroxy-AFB₁ legato al carbonio nucleofilo C-8, conduce alla formazione di fenomeni di carcinogenesi (Swenson et al., 1974; Michelle McLean e Michael, 1995).

L'AFB₁ oltre che a legarsi alla molecola di DNA mostra anche un'elevata affinità di legame con le proteine, come dimostrato in alcuni lavori condotti su diverse specie animali (Sabbioni et al., 1987; Skipper et al., 1985). In particolare la proteina sierica albumina si lega all'epossido della AFB₁ tramite un legame chimico con l'aminoacido Lisina (AFB₁-Lys). Il rapporto di legame tra l'addotto AFB₁-DNA e AFB₁-albumina in cellule epatiche è risultato simile a basse dosi di contaminazione (Appleton et al., 1982), mostrando una simile affinità di legame della AFB₁ per entrambe le molecole. Inoltre, è stato evidenziato che in un tempo di 24h, con una singola iniezione di AFB₁, circa l'1-3% della dose è presente sottoforma di addotto AFB₁-albumina (Skipper et al., 1985; Wild et al., 1986). Oltre alla albumina l'AFB₁ è stata ritrovata legata con l'emoglobina caratterizzata da un'emivita maggiore della albumina,

ma con un'affinità di legame molto più bassa (Pereira e Chang, 1981; Tannebaum e Skipper, 1984). Questi dati mostrano la possibilità di impiegare l'albumina come biomarker per evidenziare la presenza di contaminazioni da AFB₁ e rilevarne lo stato di bioaccumulo e, dato il corrispondente rapporto di legame con il DNA, di valutare in maniera indiretta i possibili effetti sul DNA.

Le AF, oltre a legarsi alle proteine, possono anche essere a lungo termine accumulate nei tessuti ed organi sottoforma di molecola latente chiamata aflatossicolo AFL (Wong e Hsich, 1980). In questo caso la reazione di riduzione del gruppo 1-Keto della AFB₁, catalizzata dall'enzima citosolico riduttasi estratto da fegato di pollo, produce il metabolita AFL (Chen et al., 1981). La reazione di ossidazione riconverte l'AFL in AFB₁ come dimostrato in vari studi condotti su frazioni di fegato di varie specie animali (Loveland et al., 1977; Salhab e Edwards, 1977; Wong et al., 1979). Oltre alle mono-ossigenasi e agli enzimi citosolici del fegato, anche il pH può contribuire alla detossificazione delle aflatossine. Ad esempio le reazioni di idratazione dei doppi legami, situati nell'anello terminale delle AFB₁ e AFG₁, producono i due metaboliti meno tossici AFB_{2a} e AFG_{2a} (**Figura 1**). Questa reazione sembra avvenire senza la presenza di enzimi ma in ambiente acido tipico dello stomaco dopo l'ingestione delle aflatossine (Pohland et al., 1968).

Per quanto concerne gli effetti su organi e tessuti è ormai accertato in numerosi studi che il maggior organo colpito dalle aflatossine è il fegato, ma anche organi come rene, polmoni sistema gastroenterico, nervoso e immunitario sono altrettanto sottoposti ad effetti di citotossicità, mutagenesi e carcinogenesi (Chaves-Carballo et al., 1976; Croy e Wogan, 1981; Cukrovà et al., 1991; 1992a, b; Epstein et al., 1969; Goerttler et al., 1980; Herrold 1969; Jackson e Groopman, 1999; Merkow et al., 1973; Moore et al., 1982; Newberne e Butler, 1969; Newberne e Rogers, 1973; Newberne e Suphakarn, 1977; Petska e Bondy, 1990, 1994; Pier 1973, 1986, 1992; Pier e McLoughlin, 1985; Pier et al., 1977, 1972; 1980, 1986, Potchinsky e Bloom, 1993; Richard et al., 1978; Reddy et al., 1987; Suphakarn et al., 1983; Thurston et al., 1972; Wogan e Newberne, 1967).

Oltre ad effetti di carcinogenesi e mutagenici, le aflatossine hanno capacità di ridurre la sintesi di DNA, mRNA e delle proteine, agendo principalmente sugli enzimi appartenenti alla biosintesi molecolare (Akao e Wogan, 1981; Akinrimisi et al., 1974; Ch'ih et al., 1993; Gelboin et al., 1966; Harley et al., 1969; Hsieh 1987; Irvin e Wogan, 1984; Kunimoto et al., 1974; Lafarge e Frayssinet, 1970; Meneghini e Schumacher, 1977; Michelle McLean e Michael, 1995; Pong e Wogan, 1970; Roy 1968; Saunders et al., 1972; Sporn et al., 1966; Terao e Ueno, 1978; Yu 1977, 1981, 1983).

Studi condotti in vivo e in vitro hanno evidenziato, alla presenza di contaminazione da AF, una forte riduzione della degradazione della cellulosa e una bassa produzione degli acidi grassi volatili e ammoniaci (Mertens 1977). La contaminazione degli alimenti da aflatossine influisce sul benessere animale causando diversi effetti negativi come: la perdita di peso, ridotta appetibilità e produzione di latte. In particolare nei bovini sono state evidenziate alterazioni delle funzioni del rumine come: la riduzione della motilità del rumine (Cook et al., 1986).

Per quanto riguarda la decontaminazione degli alimenti dalle aflatossine non ci sono molte indicazioni utili e soprattutto efficaci. Infatti, le aflatossine presentano delle caratteristiche chimico-fisiche che le rendono resistenti alle normali procedure di trattamento. Ad esempio, le AF hanno un'elevata resistenza alle alte temperature rendendole indistruttibili alla temperatura di pastorizzazione o di cottura dei cibi, mantenendo così intatta la loro tossicità. Inoltre hanno una bassa solubilità in solventi molto polari come l'acqua, mentre sono più solubili in solventi debolmente polari come il cloroformio ed il metanolo. Per la detossificazione dei prodotti alimentari si utilizzano in genere dei trattamenti con acidi (es: acido propionico) (McLean e Michael, 1995). Queste caratteristiche rendono difficile la decontaminazione degli alimenti dalle micotossine e inoltre facilitano il passaggio delle aflatossine dagli alimenti agli animali e da questi all'uomo.

Aflatossine

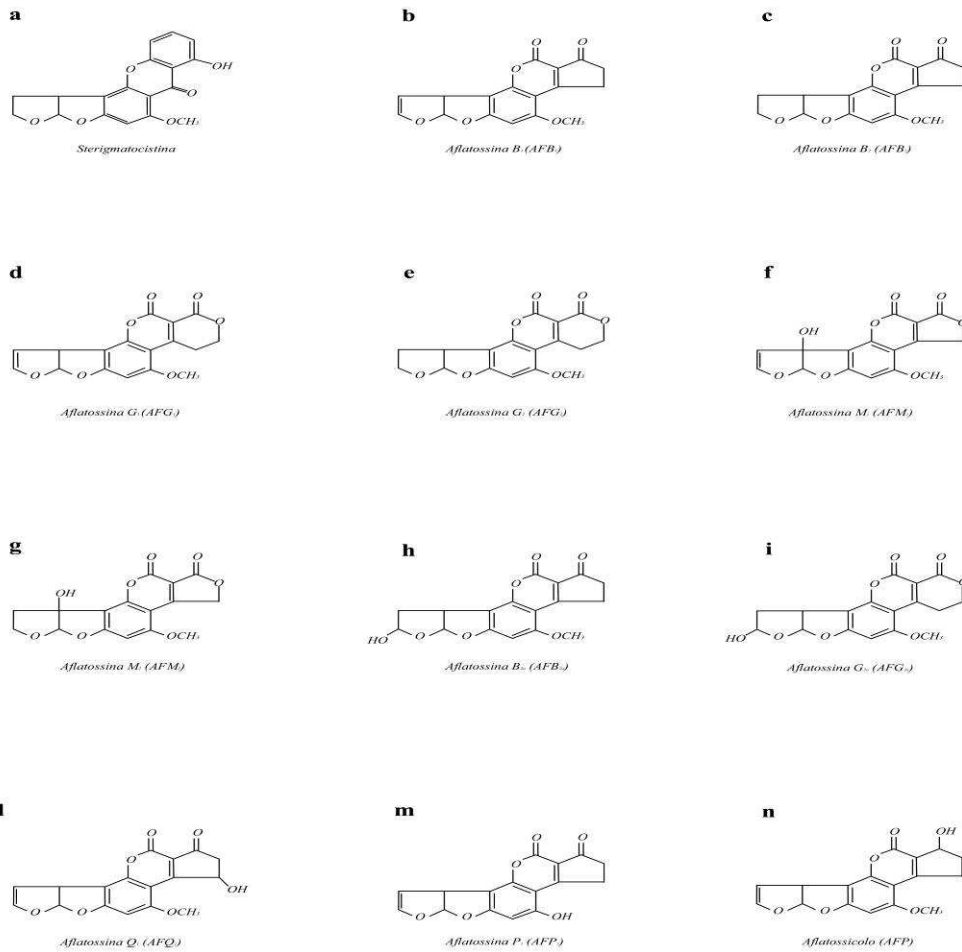


Figura 1. Aflatossine: **a** sterigmocisteina, il precursore delle aflatossine **b**, **c**, **d** ed **e** (AFB₁, AFB₂, AFG₁ e AFG₂). In **f** e **g** (AFM₁ e AFM₂) sono rappresentati i metaboliti secondari della AFB₁ e AFB₂, mentre in **h** ed **i** (AFB_{2a} e AFG_{2a}) sono raffigurati i metaboliti secondari delle AFB₂ e AFG₂. Infine da **l** a **n** sono rappresentati le AFQ₁, AFP₁ e AFL derivati dalle reazioni enzimatiche della AFB₁ con il sistema delle mono-ossigenasi (AFQ₁, AFP₁) o con l'enzima citosolico riduttasi (AFL).

1.2.2. Fumonisine

Le fumonisine sono state isolate per la prima volta da colture di mais contaminate da *Fusarium moniliforme* (Gelderblom et al., 1988). Successivamente altre fumonisine sono state isolate da diverse specie appartenenti al genere *Fusarium* (*Fusarium verticillioide*, *Fusarium proliferatum*) e da altre specie come *Alternaria alternata* e la f.sp *lycopersici* (Chen et al., 1992). Nel 1988 uno studio condotto sulla struttura chimica delle fumonisine ha permesso di definire la tipica formula chimica di questa famiglia (Bezuidenhout et al., 1988). La struttura della FB₁ (**Figura 2**) è costituita da 2S-amino-12S,16R-dimetil-3S,5R,10R,14S,15R-penta-idrossi-eicosano con i gruppi idrossido in posizione C14 e C15 esterificati dal gruppo carbossile terminale dell'acido propano-1,2,3, tricarbossilico (TCA). Il gruppo amminico libero della FB₁ sembra giocare un ruolo specifico nell'attività biologica (Bolger et al., 2001). La fumonisina B2 (FB₂) ha struttura 10-deossi FB₁, mentre la FB₃ ha struttura 5-deossi FB₁ (**Figura 2**). Un secondo gruppo appartenente alle fumonisine è quello rappresentato dalle fumonisine C (FC), costituito dalla FC₁, FC₂, FC₃, e FC₄ mancanti del gruppo metile in posizione C₁ (**Figura 2**). Infine sottoponendo la FB₁ a trattamenti alcalini si trasforma la FB₁ nella forma idrolizzata FB₁ chiamata aminopentolo (AP₁). In breve la soluzione alcalina rimuove le catene degli acidi tricarbossilici nelle posizioni C14 e C15 causata dall'elevato pH, producendo un metabolita altrettanto tossico (Dombrink-Kurtzman e Dvorak, 1999; Murphy et al., 1996).

Il principale prodotto tossico delle fumonisine è la FB₁ promotore di tumori, leucoencefalomalacia, edema polmonare, carcinogenesi e apoptosi in diverse specie animali (Bucci et al., 1996; Brownie e Cullen, 1987; Buck et al., 1979; Caramelli et al., 1993; Chu e Li, 1994; De Lorenzi et al., 2005; Dombrink-Kurtzman 2003; Domenech et al., 1984a, b; Gelderblom et al., 1991, 1988; Harrison et al., 1990; Haschek et al., 2001; Howard et al., 2002; Howert et al., 1989; Jones et al., 2001; Kellerman et al., 1972 1990; Kim et al., 2001; Laurent et al., 1989; Lim et al., 1996; Marasas et al., 1976, 1988; Norred 1993; Pellegrin et al., 1990; Pienar et al., 1981; Rheeder et al., 1992; Ross et al., 1991a, b, 1993; Schmelz et al., 1998; Seefelder et al., 2003; Sharma et al., 1997; Thiel et al., 1991; Tolleson et al., 1996a, b; Voss et al., 1989, 2002; Wang et al., 1996; Wilkins et al., 1994; Wilson e Maronpot, 1971; Wilson et al., 1971, 1973, 1985a, b, 1990, 1991, 1992; Wolf 1994).

L'attività genotossica della fumonisina B1 è stata ben evidenziata in uno studio condotto su linfociti di bovino (De Lorenzi et al., 2005). Esponendo i linfociti alla fumonisina B₁ alla concentrazione di 50µM è stata rilevata la formazione di micronuclei e una ridotta capacità di

riproduzione cellulare, mentre un'esposizione dei linfociti a 100 μ M di FB₁ ha prodotto un incremento di scambio dei cromatidi fratelli con ridotte capacità di divisione mitotica linfocitaria.

Al livello cellulare, le fumonisine svolgono azioni di inibizione nella sintesi proteica e nel DNA e sono causa anche di frammentazione del DNA. (Doko et al., 1995; Dombrink-Kurtzman 1994; 2003; Gelderblom et al., 1995; Norred et al., 1990). Ad esempio, in cellule di rene di primate sottoposte a trattamenti di dosi di FB₁ è stata evidenziata una netta diminuzione della concentrazione della proteina chinasi C, come dimostrato anche in altri lavori (Hannun et al., 1986; Huang et al., 1995). La riduzione della proteina chinasi C altera la normale attività della via di trasduzione del segnale, causando tra i possibili effetti nocivi la formazione di fenomeni di carcinogenesi (Huang et al., 1995). Infine la biotrasformazione epatica per opera di enzimi epatici come la monoossigenasi P450, converte la FB₁ in forme molecolari più tossiche (Spotti et al., 2001). Difatti la FB₁ può essere parzialmente o completamente idrolizzata tramite la rimozione di una delle due catene di acidi tricarbossilici. Da questa reazione enzimatica si ottengono due molecole parzialmente idrolizzate chiamate aminopoliol 1, aminopoliol 2, e una molecola totalmente idrolizzata chiamata aminopentolo 1 (AP₁). Queste molecole presentano una maggiore capacità citotossica della FB₁, ma la perdita delle catene laterali degli acidi tricarbossilici li rende meno assimilabili al livello intestinale (Gelderblom et al., 1993; Hendrich et al., 1993; Hopmans et al., 1997). Nel caso dei ruminanti le fumonisine sono degradate dalla microflora ruminale e al livello delle feci si ritrovano le forme parzialmente e/o totalmente idrolizzate della FB₁ (Caloni et al., 2000; Gurung et al., 1999; Prelusky et al., 1996b; Rice e Ross, 1994). Uno studio condotto su microsomi epatici di bovino ha evidenziato la mancata trasformazione della FB₁ nei metaboliti idrolizzati dalla monoossigenasi P450. Questo risultato fa ipotizzare l'esistenza di un altro sistema di trasformazione della FB₁ nelle forme idrolizzate in altri organi, come l'intestino (Spotti et al., 2001). Questi risultati richiedono ulteriori studi per comprendere la biotrasformazione delle fumonisine nei ruminanti.

Fumonisine

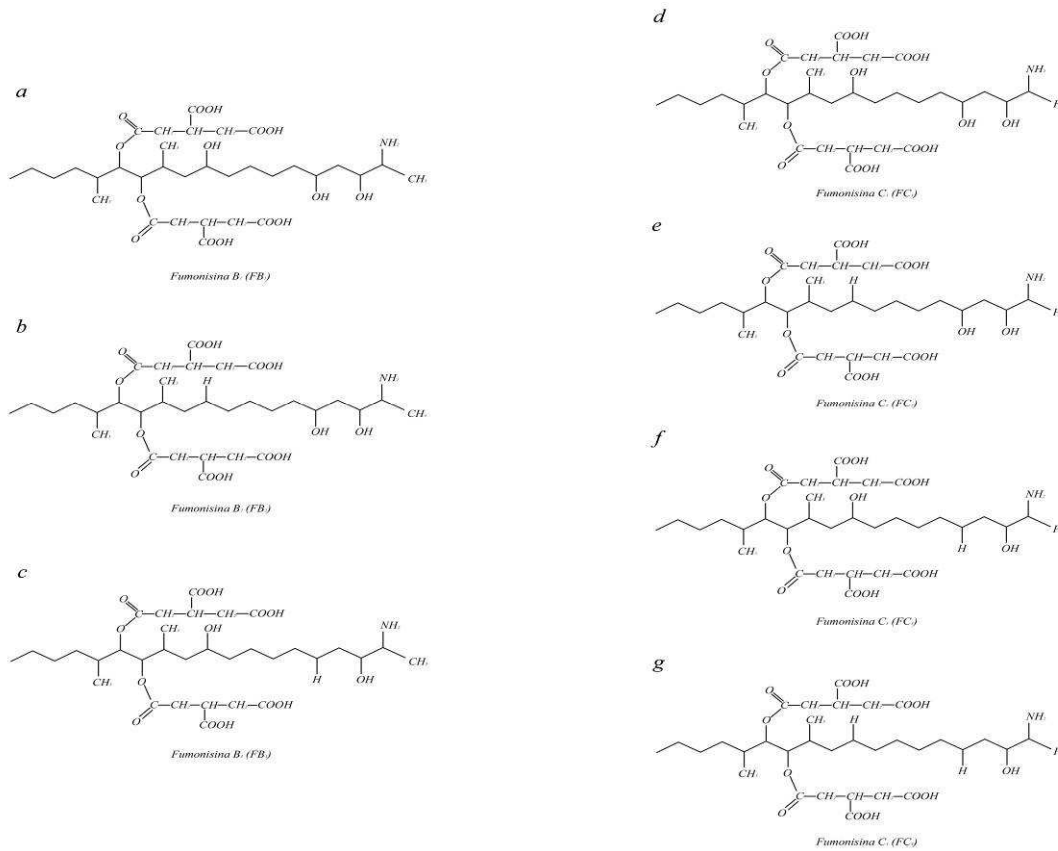


Figura 2. Fumonisine: In **a**, **b**, e **c** sono rappresentate le formule chimiche delle fumonisine B (FB₁, FB₂, e FB₃), mentre la struttura chimica delle fumonisine C è rappresentata dalle molecole **d**, **e**, **f** ed **g** (FC₁, FC₂, FC₃, FC₄). Le FC₁₋₄ differiscono dalle fumonisine B per la sostituzione del gruppo metilico con un atomo di idrogeno nel carbonio C₁.

1.2.2.1. Effetti inibitori causati dalle fumonisine sulla biosintesi dei fosfolipidi

La biosintesi lipidica avviene nel reticolo endoplasmatico rugoso (RER) e nell'apparato del Golgi (Huwiler et al., 2000; Kolter e Sandhoff, 1999). La sintesi biochimica dei lipidi inizia con la condensazione dell'aminoacido L-serina e un acido grasso (acil-CoA) come il palmitoil-CoA (*Figura 3*).

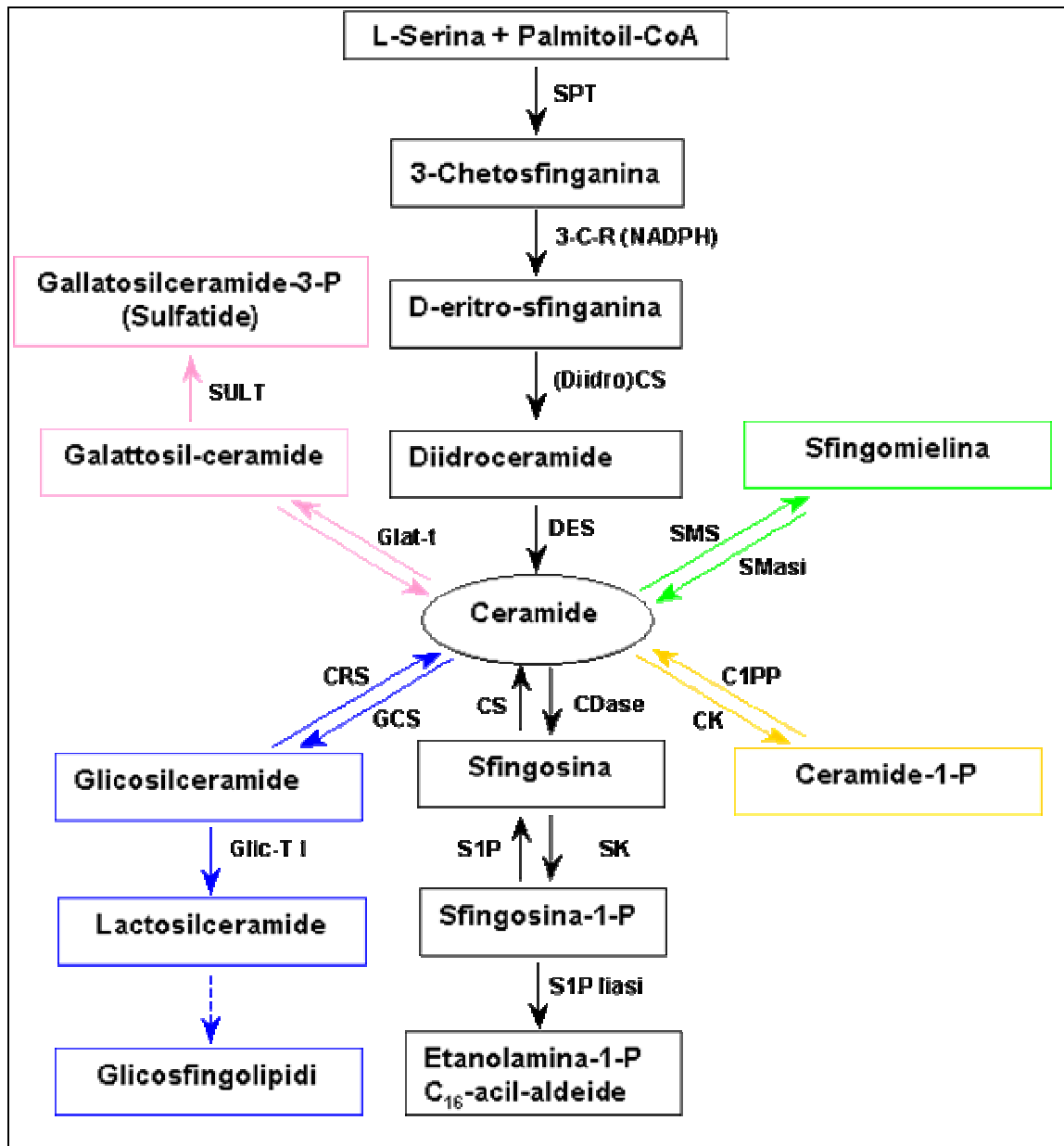


Figura 3. Biosintesi dei lipidi. In nero è indicata la biosintesi de-novo dei sfingolipidi, in verde quella della sfingomielinina, in rosa la sintesi dei sulfatidi, in blu è indicata la via dei glicosfingolipidi e in color oro è indicata la sintesi della ceramide-1-P. Gli enzimi della biosintesi sono indicati come: **DES** diidroceramide desaturasi; **(Diidro)CS** Diidroceramide sintasi o sfinganina N-aciltransferasi; **C1PP** ceramide-1-fosfatofosfatasi; **CK** ceramide chinasi; **Cs** ceramide sintasi; **CDase** ceramidasi; **CRS** cerebrosidasi; **3-C-R (NADPH)** 3-chetosfinganina reductasi NADPH-dipendente; **Gat-1** galattosiltransferasi; **Glic-T I** glicosil transferasi I; **GCS** glucosilceramide sintasi; **SMasi** sfingomielinasi; **SMS** sfingomielinina sintasi; **SULT** sulfatide transferasi; **S1P** sfingosina 1 fosfatasi; **SK** sfingosina chinasi; **S1P liasi** sfingosina-1-fosfato liasi; **SPT** serina-palmitoil-transferasi.

Il primo step della biosintesi è rappresentato dalla reazione enzimatica catalizzata dall'enzima serina-palmitoil-transferasi (SPT). Dalla reazione di condensazione si libera una molecola di CO₂ e una molecola di acido grasso 3-chetosfinganina. Nello step successivo la 3-chetosfinganina è ridotta in D-eritro-sfinganina o sfinganina (Sa) dall'enzima 3-chetosfinganina riduttasi NADPH-dipendente. La sfinganina subisce un'acilazione con una molecola acilCoA catalizzata dalla Sfinganina N-aciltransferasi, producendo la D-eritro-diidroceramide. Quest'ultima è convertita a ceramide dalla Diidroceramide desaturasi. La ceramide così prodotta può essere impiegata per la biosintesi delle sfingomieline, dei glicosfingolipidi, dei sulfatidi, o dei sfingolipidi fosforilati come la sfingosina-1-fosfato (SP-1-P). Questa reazione avviene in due fasi successive. Nella prima fase l'enzima cellulare ceramidasi (CDase) per deacilazione della ceramide produce una molecola di sfingosina, mentre nella seconda fase la fosforilazione della sfingosina catalizzata dall'enzima sfingosina chinasi (SK) forma la SP-1-P. Quest'ultima può essere riconvertita ad sfingosina dalla sfingosina-1-fosfato fosfatasi (S1P), oppure dalla sfingosina-1-fosfato liasi (S1p liasi) la SP-1-P è scissa in etanolamina-1-fosfato e in un acido grasso C₁₆-acil-aldeide. La ceramide oltre che essere sintetizzata dalla sintesi de novo fosfolipidica può formarsi dalla ceramide 1P, dalle sfingomieline, dai glicosfingolipidi e dai sulfatidi provenienti dalla biosintesi cellulare o dalla alimentazione. Una caratteristica principale delle fumonisine è la loro similitudine molecolare con la sfingosina e la sfinganina (Shier 1992). Durante la sintesi de-novo dei sfingolipidi, regolata dall'enzima cellulare ceramide sintasi, la FB₁ è scambiata con la base sfingoide sfingosina (Riley et al., 1994a; Wang et al., 1991). In presenza della FB₁ l'equilibrio tra le basi sfingoidi Sa e So si sposta verso un accumulo della Sa che non è più convertita in So. In uno studio in vitro condotto su epatociti di ratto ha dimostrato che la FB₁ ha effetto inibitorio sulla biosintesi dei sfingolipidi, importanti nella formazione delle membrane e nella segnalazione cellulare (Wang et al., 1992). Lo stesso risultato è stato ottenuto anche in colture cellulari di rene, epitelio, neuroni cerebellari e dell'ippocampo, e in neuroblastomi di diverse specie animali (Harel e Futerman, 1993; Merrill et al., 1993a, b; Norred et al., 1992b; Rother et al., 1992; Schwartz et al., 1995; Yoo et al., 1992). L'accumulo della sfinganina produce effetti di accumulo di insulina e un incremento della sintesi del DNA, evidenziando quindi una capacità di induzione tumorale ad opera della FB₁ (Schroeder et al., 1994; Wolf 1994).

1.2.3. Ocratossine

Le ocratossine (**Figura 4**) sono metaboliti secondari prodotti dalle specie *Aspergillus ochraceus*, *A. niger* var. *nige*, *A. carbonarius* e dalle specie *Penicillium verrucosum*, *P. viridicantum*, e *P. cyclopium* (Abarca et al., 1994 D'Mello e MacDonald, 1997; Horie 1995; Pitt 1993; Van der Merwe et al., 1965 a). Questi composti eterociclici hanno effetti tossici in diversi animali, e sono nefrotossici e promotori di tumori nell'uomo. (Carlton e Truite, 1997; Krog 1978; Lanza et al., 1980; Manning e Wyatt, 1984; Wannemacher et al., 1991). l'Ocratossina A (OTA) è la molecola più tossica del gruppo delle ocratossine (**Figura 4**). Questa tossina è stata isolata dalla specie fungina *A. ochraceus* ed è stata successivamente ritrovata come metabolita secondario prodotto in alcune specie appartenenti al genere *Penicillium* in climi temperati (Smith e Moss, 1985; Van der Merwe et al., 1965 a). A questa famiglia vi appartengono altri derivati della ocratossina A, come l'ocratossina B (OTB), ocratossina C (OTC), ocratossina alfa (α -OTA), 4-idrossiocratossina (OTA-OH) e per ultima l'ocratossina con l'anello lattone aperto (OP-OTA) (Hutchinson et al., 1971; Steyn e Holzapfel, 1967; Steyn 1971, 1984; van der Merve et al., 1965 a,b; Xiao et al., 1995, 1996). Di questi metaboliti l'OTC ha la stessa tossicità della OTA, l'OTB è 10 volte meno tossica della OTA, mentre le α -OTA e OTA-OH non mostrano effetti tossici. In fine la molecola più pericolosa della famiglia è rappresentata dalla OP-OTA con un effetto tossico dieci volte maggiore della OTA (Marquardt e Frohlich, 1992; Xiao et al., 1996).

In genere l'OTA ha effetti citotossici e genotossici agendo nei seguenti modi:

- a) Inibizione della catena respiratoria al livello delle membrane mitocondriali, in particolare inibizione della succinato deidrogenasi, citocromo C e della attività intermembrana della ATPasi.(Castegnaro et al., 1991; Marquardt e Frohlich 1992; Wei et al., 1985;);
- b) Inibizione della sintesi proteica agendo in particolare su una inibizione della fenilalanin-tRNA sintasi (Bunge et al., 1978; Creppy et al., 1983a, b; 1984);
- c) Perossidazione lipidica delle membrane cellulari (Gillman et al.,1999; Hasinoff et al., 1990; Höhler et al., 1996, 1997a, b; Höhler 1998; Omar et al., 1990; 1991; Rahimtula et al., 1988);
- d) Alterazione strutturale e funzionale del sistema immunitario, come riduzione del timo, del numero di cellule spleniche e del midollo osseo e basse concentrazioni delle interleuchine2

IL2. (Boorman 1989; Cooray 1984; Harvey et al., 1992; Haubeck et al., 1981; Kanisawa et al., 1977; Lea et al., 1989; Luster et al., 1987; Prior e Sisodia, 1982);

e) Effetti genotossici, come formazione di frammenti di DNA *in vivo* e *in vitro*, formazione di addotti del DNA, incremento degli scambi tra cromatidi fratelli, induzione alla formazione dei micronuclei e incremento delle mutazioni cellulari (Creppy et al., 1985; Degene et al., 1997; De Groene et al., 1996a, b; Ehrlich et al., 2002; Föllmann et al., 1995; Grosse et al., 1995; Kamp et al., 2005; Kane et al., 1986; Malaveille et al., 1994; Manolova et al., 1990; Mori et al., 1984; Obrecht-Pflumio e Dirheimer, 2000; Pfohl-Leszkowicz et al., 1993);

f) Stimolo della apoptosi sia *in vivo* sia *in vitro* (Gekle et al., 2000; Lühe et al., 2003; Schwerdt et al., 1999; Seegers et al., 1994);

g) Nefrotossicità in specie animali e nell'uomo, in quest'ultimo caso conosciuta anche come Nefrotossicità Endemica dei Balcani (BEN). (Bacha et al., 1993; Breitholz et al., 1991; Breitholz-Emmanuelson et al., 1994; Castegnaro et al., 2000; Čeović et al., 1991, 1992; Creppy et al., 1995; Eko-Ebongue et al., 1994; Filali et al., 2002; Grosso et al., 2003; Goliński et al., 1984; Hald et al., 1991; Kalef et al., 1993; Krog et al., 1992, 1979, 1977, 1976, 1988; Kuiper-Goodman et al., 1993; Maaroufi et al., 1995a, b; Pavlović et al., 1979; Peraica et al., 1999; Petkova-Bocharova 1985, 1988; Pfohl-Leszkowicz 2002; Pleština et al., 1990; Puntarić et al., 2001; Rutqvist et al., 1978; Tanchev e Dorossiev, 1991; Tatu et al., 1998; Ueno et al., 1998; Wafa et al., 1998; Zimmerli e Dick, 1995).

Ocratossine

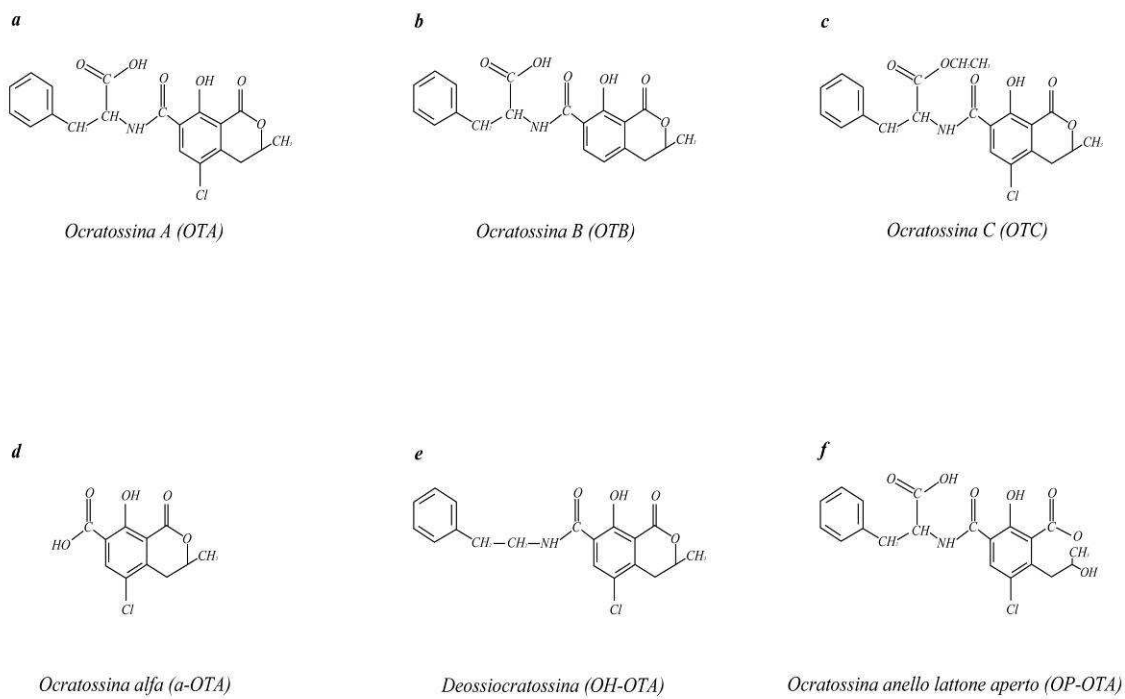


Figura 4. Ocratossine. In a) Ocratossina A (OA); b) Ocratossina B (OB); c) Ocratossina C (OC). I metaboliti secondari della ocratossina A Ocratossina sono rappresentati nelle rispettive figure d; e; f ocratossina alfa (α -OA); deossiocratossina (OH-OA) ed infine l'OA ad anello aperto Ocratossina anello lattone aperto (OP-OA).

1.2.4. Tricoteceni

I tricoteceni sono metaboliti secondari prodotti da diverse specie fungine appartenenti ai generi *Gibberella* (*Gibberella intricans*), *Fusarium* (*F. colmorum*, *F. equiseti*, *F. graminearum*, *F. poae*, *F. sporotrichioidi*), *Myrothecium* e *Tricotecium* (Lautraite et al., 1997; Hussein e Brasel, 2001; Jones e Lowe, 1960; Tamm e Breitenstein, 1984). I tricoteceni sono composti contenenti anelli del sesquiterpene e sono stati suddivisi in 4 gruppi principali indicati come Tipo A, B, C e D (**Figura 5**). Al tipo A vi appartengono la tossina T-2 (T-2), e la tossina HT-2 (HT-2). Al tipo B vi appartengono il deossinivalenolo o vomitossina (DON), il nivalenolo (NIV), il Fusarenone-X (Fus-X), la 3-Acetil-Deossinivalenolo (3AcDON) e la 15-Acetil-Deossinivalenolo (15AcDON). In fine il tipo C è caratterizzato dalla presenza di un gruppo epossido in posizione C_{7,8} (Crotocina), o in posizione C_{9,10} (bacarina), mentre il tipo D contiene un anello macrociclico in posizione C_{4,15} (saratossina e roridina) (Razzazi-Fazeli et al., 2003; Hussein e Brasel, 2001; Sudakin 2003). I tricoteceni hanno caratteristiche tossicologiche e chimico fisiche differenti all'interno del gruppo, infatti la T-2 è la micotossina più tossica del gruppo ed è solubile in solventi non polari, mentre DON e NIV sono solubili in solventi polari come gli alcoli (Trenholm et al., 1986). La presenza del gruppo epossido in posizione C₁₂₋₁₃ conferisce una forte attività tossicologica soprattutto nella inibizione della sintesi proteica. In particolare la tossina T-2 può inibire una delle tre fasi di inizio, allungamento e termine della sintesi proteica (Feinberg e McLaughlin, 1989; Sudakin 2003; Ueno 1968; Wei e McLaughlin, 1974; World Health Organization, 1990). Oltre all'inibizione proteica sono stati messi in evidenza anche effetti di inibizione nella sintesi del DNA e danni alle membrane cellulari, indicando la variegata attività tossica di questo gruppo nelle normali attività cellulari (Bunner e Morris, 1988; Eriksen et al., 2004; Rizzo et al., 1992; Rosenstein e Lafarge, 1983).

Numerosi studi sono stati condotti su gli effetti tossicodinamici dei tricoteceni a danno del sistema immunitario (Bondy e Pestka, 2000, Ihara et al., 1998; Islam et al., 1998; Nagata et al., 2001; Petska e Dong, 1994; Thuvander et al., 1999; Zhou et al., 1999). I principali effetti immunotossici attribuiti ai tricoteceni sono stati riscontrati principalmente in apoptosi dei linfociti, della milza, timo e linfonodi mesenterici. Inoltre si è evidenziata una forte riduzione delle concentrazioni dei linfociti B e T, delle immunoglobuline IgG e IgM. Infine sono state osservate azioni d'induzione dipendente del mRNA per alcune citochinine come TNF- α , IL6, IL1 beta (Cooray e Jhonsson, 1990; Hayes et al., 1980; Jagadeesan et al., 1982; Paucod et al., 1990; Rosenstein e Lafarge-Frayssinet, 1983; Thuvander et al., 1999; Yarom et al., 1984).

Studi in vivo condotti su diverse specie animali come ratti, maiali, ovini e bovini da latte hanno evidenziato la presenza di microrganismi intestinali e ruminanti capaci di ridurre l'anello epossido dei tricoteceni riducendo l'emivita di alcune tossine come la T-2 (meno di 30 minuti) e il DON (3-4 ore) (Kollarczik et al., 1994; Yagen e Bialer, 1993; Rotter et al., 1996a; Swanson e Corley, 1989). Tramite questa attività microbica i tricoteceni sono trasformati nelle molecole meno attive e successivamente rilasciate nelle urine e feci (Eriksen et al. 2002; Kollarczik et al., 1994; Onji et al., 1989; Swanson et al., 1988; Yoshizawa et al., 1986; 1983). Inoltre una percentuale di tricoteceni si può ritrovare legata alle proteine plasmatiche come dimostrato in diversi lavori (Mekey et al., 2003, Prelusky et al., 1987; 1988). I risultati ottenuti da questi studi evidenziando la capacità delle proteine plasmatiche di legarsi al DON ingerito o iniettato (9-11%)(Mekey et al., 2003, Prelusky et al., 1987; 1988). Il coniugato DON-glucoronide sembra essere il complesso tipico riscontrato nel sangue umano e può essere considerato un probabile e potenziale biomarker per identificare intossicazioni alimentari o esposizioni alle micotossine sia negli animali sia nell'uomo (Mekey et al., 2003).

Tricoteceni

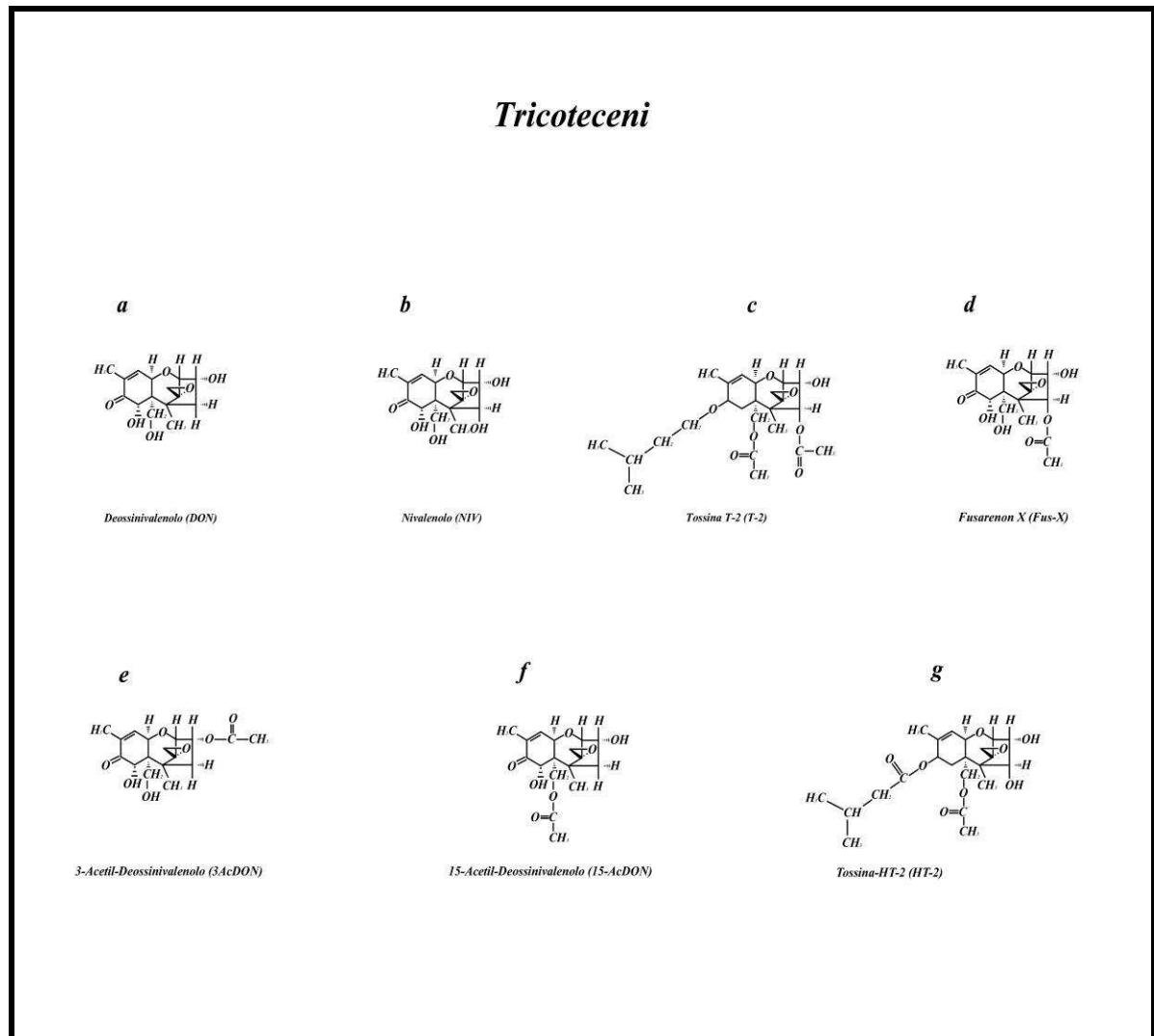


Figura 5. Principali micotossine appartenenti alla famiglia dei Tricoteceni. **a)** Deossinivalenolo (DON), **b)** Nivalenolo (NIV), **c)** Tossina T-2 (T-2), **d)** Fusarenone-X (Fus-X), **e)** 3-Acetil-Deossinivalenolo (3AcDON), **f)** 15-Acetil-Deossinivalenolo (15AcDON), **g)** Tossina-HT-2 (HT-2).

1.2.5. Zearalenone

Lo Zearalenone (ZEA) è prodotto principalmente da diverse specie fungine appartenenti al genere *Fusarium* (*Fusarium culmorum*, *Fusarium graminearum* e *Fusarium sporotrichioides*), dove la specie *Fusarium graminearum* è indicata come la principale responsabile degli effetti tossici ritrovati negli animali e in particolare nei maiali (Kuiper-Goodman et al., 1987; Marasas et al., 1991; Trenholmet al., 1985a; Hussein et al., 2001). Dalla molecola dello zearalenone si producono i due isomeri α -zearalenolo (α -ZOL) e β -zearalenolo (β -ZOL) con un rapporto di produzione che varia da specie a specie (**Figura 6**). I due metaboliti sono stati ritrovati ad elevate concentrazioni in colture di cereali contaminati da *Fusarium* e in molti altri prodotti alimentari (Botallico 1998; Kuiper-Goodman et al., 1987; Muller et al., 1998; Scudamore e Patel, 2000).

Lo ZEA presente nei prodotti alimentari è ingerito dagli animali, assorbito dall'intestino e trasportato dal sangue al fegato. Al livello del fegato lo zearalenone ZEA è convertito nelle due forme α -zearalenolo e β -zearalenolo. Studi condotti su diverse specie animali hanno messo in evidenza due tappe metaboliche che avvengono nella conversione dello ZEA nei due metaboliti secondari. Nella prima tappa si ha una reazione di coniugazione tra lo zearalenone e l'acido glucuronico, mentre nella seconda tappa si ha la reazione di riduzione dello ZEA nei due metaboliti secondari α -ZOL e β -ZOL (Mirocha et al., 1977; 1981). Tra i due metaboliti l' α -zearalenolo è quello con maggiori attività estrogene, anche se entrambe le due forme causano alterazioni nel tratto riproduttivo, inibizioni di fertilità, sviluppi anormali, aborti, riduzione di produzione di latte nei ruminanti, e diarrea in varie specie animali (Arukwe et al., 1999; Hagler et al., 1979; Kallela e Etalla, 1984; Khamis et al., 1986; Kuiper-Goodman et al., 1987; Mirocha et al., 1968., 1974; Roine et al., 1971; Smith et al., 1994; Smith et al., 1995; Sprosen e Towers, 1995; Towers et al., 1995a, b).

L'azione dello ZEA avviene a livello dei recettori degli estrogeni come descritto da Hayes (1994) e da Gentry (1986). Lo ZEA, una volta legato ai recettori degli estrogeni, viene trasportato verso il nucleo cellulare. Nel nucleo la coppia recettore-ZEA si lega ai recettori cromatinici attivandone la trascrizione di diversi RNA. In particolare lo ZEA compete con l'estradiolo B17 (E2) nel legame dei recettori citoplasmatici degli estrogeni, incrementando l'attività delle RNA polimerasi I, II e un aumento della sintesi proteica (Boyd e Wittliff, 1978; Kawabata et al., 1982). Il processo di attivazione genetico porta a diversi effetti biochimici, come riduzione di assorbimento dell'acqua e riduzione lipidica nei muscoli, incremento della permeabilità uterina al glucosio, ed una riduzione della sintesi degli ormoni estrogenici. Molti

degli effetti generati dagli isomeri dello ZEA sono stati studiati soprattutto *in vitro* (Kuiper-Goodman et al., 1987; Tiemann et al., 2003a, b). Tra questi ricordiamo gli effetti dei due isomeri α -ZOL e β -ZOL su colture di cellule della granulosa nella sintesi di Progesterone, un ormone ovarico importante nel preparare il tratto riproduttivo all'impianto dello zigote e al mantenimento dello stato riproduttivo (Tiemann et al., 2003b). La sintesi del progesterone avviene con la conversione del colesterolo in pregnenolone catalizzata dalla citocromo P450 (P450_{scc}). Il pregnenolone è successivamente convertito in progesterone ad opera dell'enzima 3 β -idrossisteroide deidrogenasi/isomerasi (3 β -HSD). Le concentrazioni dei due enzimi sono a loro volta controllate dall'ormone follicolo stimolante (FSH), che stimola la sintesi degli mRNA dei due enzimi P450_{scc} e 3 β -HSD. Gli effetti dei due isomeri α -ZOL e β -ZOL sulla produzione ed accumulo del pregnenolone sono da attribuire ad una azione inibitoria dell'attività dell'FSH riducendo o bloccando la sintesi del progesterone. Inoltre si ha una riduzione numerica delle cellule aderenti a partire da basse concentrazioni dei due isomeri α -ZOL e β -ZOL. Oltre alla riduzione del progesterone, lo ZEA ha anche effetti sulla normale secrezione dell'ormone luteinizzante (LH) e della prolattina, evidenziando quindi una capacità di alterare la normale attività di secrezione della ghiandola pituitaria (Elsasser et al., 1983; Bongiovanni 1983). Nei ruminanti lo ZEA e i suoi metaboliti sono principalmente eliminati al livello della bile ed escreti nelle urine e feci. Questa attività di eliminazione dello ZEA, in combinazione a quella svolta dai batteri nel rumine, permette di avere un'elevata capacità di detossificazione e resistenza alle contaminazioni alimentari da ZEA (Biehl et al., 1993; Hidy et al., 1977; Kiessling et al., 1984; Kuiper-Goodman et al., 1987; Olsen et al., 1986;).

Zearalenone

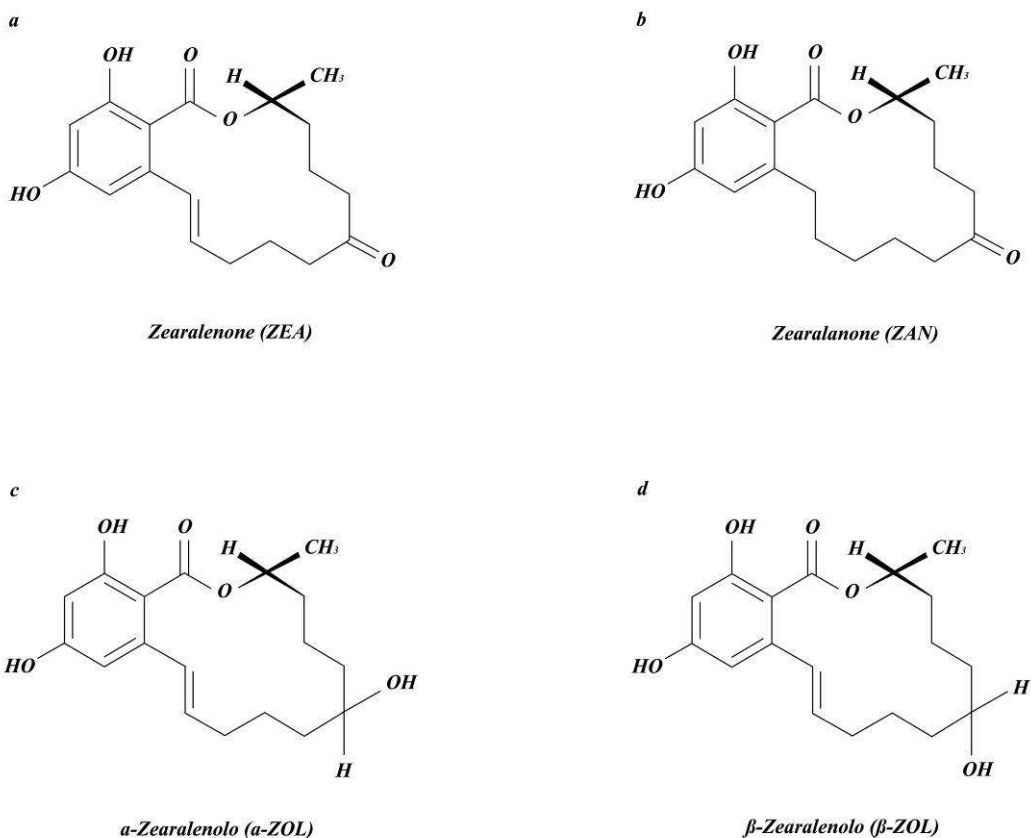


Figura 6. In **a** e **b** le due principali micotossine Zearalenone (ZEA) e Zearalanone (ZAN) prodotti da numerose specie del genere *Fusarium*. In **c** e **d** sono rappresentati rispettivamente i metaboliti secondari α-Zearalenolo (α-ZOL) e β-Zearalenolo (β-ZOL) prodotti dalla reazione di riduzione dello Zearalenone.