

Baromfi-immunglobulinok lehetséges alkalmazásai a mikotoxin-környezetterhelések és a humánérítettség fókuszában

Bodó Kornélia dr.¹ ■ Nagyéri György dr.²
Molnár Zsófia² ■ Sára Levente dr.³ ■ Posta Katalin dr.⁴
Bodrogi Lilla dr.² ■ Szőke Zsuzsanna dr.²

¹Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, Virologiai Nemzeti Laboratórium, Pécs

²Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Genetika és Biotechnológia Intézet,
Állatbiotechnológia Tanszék, Gödöllő

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

⁴Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Genetika és Biotechnológia Intézet,
Mikrobiológia és Alkalmazott Biotechnológia Tanszék, Gödöllő

Az immunglobulinok a biológiai funkciójuk mellett önállóan is alkalmazhatók állat- és humámdiagnosztikai, immunoassay alapú mérési eljárásokban, a profilaxisban és (immun)terápiákban is. A fenti célokra napjaink állatetikai szempontokból is előnyös „alternatívája” a madár-, tojássárgájából izolálható, poliklonális, ún. immunglobulin-Y. Fejlesztése, termelése költséghatékony, a komplexitás alacsony, és a termelt immunglobulin-Y az előnyös tulajdonságai miatt jól használható is immunoassay-ben vagy még inkább az orvosi terápiákban (elsősorban a passzív immunizálásban). Napjainkban már széles körben alkalmazzák (patogének vagy expresszált toxinjaik ellen, a bélrendszer megbetegedései, gyulladási vagy metabolikus betegségek kezelésében stb.). Humámdiagnosztikai felhasználása azonban még limitált, néhány marker mérése történik ilyen anyagok – mint valamilyen immunoassay-komponens – felhasználásával. Tanulmányunkban egy lehetséges, ma még kevésbé elterjedt alkalmazási területet mutatunk be. Napjainkban a környezetterhelés problémaköre egyre jelentősebb. Az emberi tevékenységek, az iparosodás következtében a környezeti változások a természetes környezetterhelők megjelenését – köztük az egyes penészgombák által termelt mikotoxin-behatásokat is – lokálisan és globálisan is fokozzák, ami (elsősorban a táplálkozás útján) már az emberi közösségeket is érinti. A behatások gyakran együttesen jelentkeznek, több mikotoxin hat egy időben az egyedre. A mikotoxinok – a bélsatornán felszívódva és felgyűlve a szövetekben, szövetekben – már elérhetnek olyan szinteket, amelyek akár élettani, akár viselkedésre gyakorolt hatásokat is kiválthatnak. Bár az expozíciós források (például gabona és feldolgozott élelmiszerek) vizsgálata már hatóságilag is szabályozott, az akkumuláció ténye, mértéke sok esetben nem vizsgálható, illetve gyakran nem kellően veszik figyelembe. A dedikált (antimikotoxin)-madár-immunglobulin-Y praktikusán a technika jellege miatt is alkalmazható lehetne mind a (deponálódott) mikotoxin(ok) kimutatására, mind immunterápiás (például mikotoxin-neutralizációs) célokra. Az endokrin diszruptor hatású mikotoxint a zearalenon példáján (szaporodásbiológiai és immunológiai hatások ismertetésével) demonstrálva, a zearalenonra specifikus madár-immunglobulin-fejlesztéseket és -lehetőségeket szeretnénk bemutatni, szorgalmazva ezzel a humánkimutatásban való alkalmazást, valamint olyan mérési rendszerek fejlesztését is sürgetve, amelyek alkalmasak lehetnek dedikált, akár a többszörös akkumuláció igazolására is.

Orv Hetil. 2023; 164(39): 1527–1536.

Kulcsszavak: immunglobulin-Y, immunterápia, környezetterhelés, mikotoxinok, zearalenon, akkumuláció, immunoassay

Possible applications of poultry immunoglobulins focusing on mycotoxin environmental loads and human influence

In addition to their role, immunoglobulins can be used in animal and human diagnostic (immunoassay-based) measurements, prophylaxis and (immuno)therapy. For these purposes, today's "alternative" that is advantageous from an animal ethical point of view is the bird immunoglobulin Y isolated from egg yolk. Its development and production are cost-effective, the complexity is low, and due to its advantageous properties, it can be used in assays or even more

so in medical therapies (primarily passive immunization). It is widely used (against pathogens or their toxins) in treatments of intestinal or metabolic diseases and inflammations. Its application in human diagnostics is limited, some markers are measured using immunoglobulin Y as assay component. In this study, a possible application, which is less common today, is presented. The problem of environmental impacts is becoming significant. Due to human activities, industrialization, environmental changes increase the appearance of natural environmental pollutants, including the effects of mycotoxins produced by molds locally and/or globally, which (mainly through nutrition) affect humans. Such agents often appear together, several mycotoxins affect the individual. As a result of their persistence, mycotoxins absorbed in the intestinal tract and accumulated in organs, can already reach levels that can cause physiological and/or behavioral effects. Although the examination of sources (contaminated foods) is regulated by law, the extent of accumulation has not been or cannot be examined and is often insufficiently taken into account. Due to the nature of the technique, the anti-mycotoxin avian immunoglobulin Y could be used both for detection of (deposited) mycotoxin(s) and/or even for immunotherapy (*e.g.*, mycotoxin neutralization). Demonstrating the endocrine-disrupting mycotoxins using the example of zearalenone (with an explanation of its reproductive and immunological effects), we present generation of zearalenone (and mycotoxin-specific) avian immunoglobulin developments, advocate its use in human detection, urging the development of measurements that are suitable for detecting (multiple) accumulation.

Keywords: immunoglobulin Y, immunotherapy, environmental load, mycotoxins, zearalenone, accumulation, immunoassay

Bodó K, Nagyéri Gy, Molnár Zs, Sára L, Posta K, Bodrogi L, Szőke Zs. [Possible applications of poultry immunoglobulins focusing on mycotoxin environmental loads and human influence]. *Orv Hetil.* 2023; 164(39): 1527–1536.

(Beérkezett: 2023. július 13.; elfogadva: 2023. július 24.)

Rövidítések

COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; DON = deoxinivalenol; DNS = dezoxiribonukleinsav; EDC = (endocrine-disrupting chemicals) endokrin diszruptor anyagok; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kötött immunoszorbens-vizsgálat; ERK = (extracellular signal-regulated kinase) extracelluláris szignál regulálta kináz; IgA, IgE, IgG, IgM = (mammalian immunoglobulin A, E, G, M) (emlős)immunoglobulin-A, -E, -G, -M; IgY = (immunoglobulin isolated from egg yolk) tojássárgájából izolálható immunoglobulin; IL = interleukin; LC = (liquid chromatography) folyadékromatográfia; LFD = (lateral-flow dipstick test) laterális áramlási gyorsteszt; LPS = lipopoliszacharid; MS = (mass spectrometry) tömegspektroszkópia; NADPH = (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; NET = (neutrophil extracellular trap) neutrofil extracelluláris csapda; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; POP = (persistent organic pollutants) perzisztens szennyező szerves anyagok; ROS = (reactive oxygen species) reakcióképes oxigénvegyület; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; ν = (upsilon, IgY heavy chain) upsilon, IgY-nehézlánc; V = (IgY variable region) IgY variábilis régiója; ZAL = zearalanol; ZEA = zearalenon; ZEL = zearalenol

Az immunoglobulinok a humorális immunrendszer fehérjéi, amelyek a környezetükkel interakcióban álló egyedek számára érkező behatásoknak, az új, a szervezet számára „ismeretlen” anyagoknak a felismerésében, a behatással szembeni védekezésben és reakcióban, az immunválasz megvalósulásában vesznek részt. Az immunoglobulinok felsorolt biológiai szerepük mellett alkalmazhatók állat- és humámdiagnosztikai, ún. immunoassay alapú mérési

eljárásokban vagy a praktikumban, a profilaxisban és (immun)terápiákban is.

Az alkalmazott immunoglobulinok ez irányú fejlesztése főleg egérben, nyúlban vagy nagyobb testű emlősökben történik, ami az eljárástól függően invazív, eseteként alacsony hatékonyságú és költséges folyamat lehet. Napjaink állatetikai szempontokból is előnyös funkcionális „alternatívája” a madár-immunoglobulinok fejlesztése és felhasználása a fenti célokra. Az immunizálást követően az immunoglobulinok egy része (IgY) transzlokálódik a tojássárgájába, ami a tojással folyamatában gyűjthető, tisztítható és hosszú ideig tárolható, felhasználható immunoglobulin-forrás. Az alacsony előállítási költségek, az eljárás komplexitása, a nagy fokú stabilitás, a madár- és emlős-immunoglobulinok (főleg IgG) szerkezeti különbözősége és az IgY egyéb előnyös tulajdonságai (például a filogenetikai távolság az emlősök és a madarak között, az emlős-Fc-receptorokkal, a rheumatoid faktorokkal és a humán antieger-antitestekkel való interakciók hiánya és a szükséges aviditás [1]) miatt sok esetben már az IgY használata javasolt, de akár indokolt is egy immunoassayban vagy orvosi terápiában.

Az IgY szerkezete és általános tulajdonságai

Az immunoglobulinok előállítására a leggyakrabban használt baromfi a házi tyúk (*Gallus gallus*), mely konvencionális, teljes szerkezetű és méretű IgY-molekulával rendelkezik, három ismert izoformával [2].

Az IgY az IgG-hez hasonlóan két-két nehéz és könnyű láncot tartalmaz [3]. A nehéz lánc (upsilon [ν]) egy variá-

bilis (V) és négy konstans (C1–C4) régióból áll, és nem rendelkezik kapocsrégióval [2]. A molekula egésze megközelítőleg 180 kDa, a v 68 kDa, a könnyű lánc 22 kDa. A kapocsrégió hiánya révén az IgY-nehézlánc flexibilisebb, mint az IgG-nehézláncok. Ez a jellegzetesség feltehetőleg befolyásolja biológiai aktivitásukat is [2, 4]. Az IgY hasonló feladatot lát el, mint az emlős-IgG és -IgE. Ezek az immunglobulinok specifikusak az antigénekre, amelyekkel az állat az élete során találkozhat (immunizálódik). Az IgG-hez hasonlóan az IgY főként a másodlagos immunválaszban figyelhető meg [5]. Először a vérben jelenik meg, majd a növekvő folliculusba kerül, és így később megjelenik a tojásban is. Ezek az anyai IgY-ok (mint természetes passzív immunizálás) biztosítják az embrió védelmét [5]. Izoelektromos pontja 5,7–7,6, magas hőstabilitással (30–70 °C között), hőinaktiválással szembeni rezisztenciával és pH-stabilitással (pH = 3,5–11) rendelkezik. Az IgY rezisztenciája (savakkal és proteolitikus enzimekkel szemben) terápiás felhasználásokban még tovább növelhető „inert” anyagokkal (proteinekkal vagy cukrokkal) történő együttes alkalmazással vagy hordozókkal (például nanokompozitokkal) konjugálva. Az IgY könnyű, praktikus alkalmazhatósága (például fagyaszthatóság, fagyasztva szárítás, oldhatóság terén stb.) mellett nem toxikus hatása az egyedre nézve [6].

Az IgY alkalmazásai; profilaxis és (immun)terápiás kezelések

Az IgY felhasználása széles körű mind a profilaxis, mind direkt (immun)terápiás célból [7, 8]. A humánfelhasználás mellett az IgY-terápia az állatgyógyászatban is jelentős [9], és elsősorban a passzív immunizálásban alkalmazták. Az IgY-nal történő (mesterséges) passzív immunizálás során baromfiban termeltetett, célzott és specifikus (például patogén baktériumra, gombára, vírusra, parazitára vagy toxinokra, kígyómérgekre stb.) immunglobulinokat használnak.

A legtöbb esetben izolált, megfelelő metodikával tisztított [10] immunglobulin-mixtúra, poliklonális IgY-komplex kerül (gyakran orális vagy parenteralis) felhasználásra táplálékkiegészítőként vagy akár gyógyszerként. A baromfihibridóma és monoklonális IgY [11], valamint a követő termeltetési (*in vitro* fermentációs) technikák már jó ideje léteznek, de jelenleg még a várható magasabb hatékonyság ellenére sem terjedtek el. A leggyakrabban ismert kórokozókat céloznak meg a terápiákban (sok esetben a kezelés egyben az alkalmazott antibiotikumterápia támogatására, mellékhatásainak mérséklésére szolgál). Az IgY fejlesztése során inaktivált, fixált, egész patogéneket vagy kapcsolódó specifikus, főként a felszínen expresszálandó ligandjaikat (rekombináns fehérjéiket vagy szintetikus peptidjeiket) használják immunogénként. A technológia jól ismert, hasonlít az emlősben történő ellenanyag-fejlesztéshez [10]. Patogénspecifikus toxinok mint szolubilis analit targetek (például *Shiga*-toxin, *Staphylococcus aureus* enterotoxin B) és fejlesztett

IgY-ok is ismertek, az ellenanyag-fejlesztés azonban az ilyen immunogén toxikus jellege miatt sokszor kihívást is jelenthet (például a baromfi vagy a fejlesztő egészségének megőrzése miatt is). Az IgY rutinszerű használata már az 1980-as években megkezdődött [7, 8]. Publikációk vagy akár klinikai vizsgálatok indultak többek között az IgY-terápiának, valamint IgY-alapú termékeknek sok esetben orális kapszula formájában történő alkalmazására [1].

A terápiás lehetőségek nagy hányada a tápcsatorna megbetegedéseinek kezelésére irányult, de más területen is alkalmazták, így periodontitis, gingivitis, caries, gastritis, gyomorfekély, de különböző bélcsatorna-fertőzőes gyulladások terápiájaként (például norovírus vagy rotavírus indukálta gastroenteritis), illetve patogének indukálta akut hasmenések (diarrhoea) kezelésére is (patogénspecifikus IgY-ok). A bélmikroflóra egyensúlyának patogénfertőzés során kialakuló káros felborulásának (dysbiosis) kezelésére is sikeresen alkalmazták.

Mindemellett léteznek IgY-alapú terápiák szolubilis analitok, így például bakteriális toxinok, toxikózisok ellen (például *Shiga*-toxin és *Escherichia coli* LPS, *Clostridioides difficile* vagy *Clostridium botulinum* toxinok). IgY-alapú antiszérumokat készítettek például az igazi lándzsakígyó (*Bothrops atrox*), a levantei vipera (*Vipera lebetina*), számos korallkígyó (*Micrurus* fajok) és más mérges kígyók mérgei ellen is [12]. A nagyszámú bakteriális felhasználás mellett patogének okozta mycosisok (elsősorban *Candida* törzsek és a kapcsolt megbetegedések) [3] kezelésére is használják. IgY-terápiát táplálékosztási és metabolikus megbetegedésekben (hypercholesterolaemia, hyperphosphataemia, obesitas és coeliakia), de egyes krónikus megbetegedésekben is (krónikus fájdalom szindrómák, periarthritis, psoriasis, atopiás dermatitis) alkalmaztak. Külön említendő az IgY-terápia a *Pseudomonas aeruginosa* fertőzések indukálta cystás fibrosis kezelésére [13], valamint a COVID-19 profilaxisában és a kapcsolódó kimutatásban is [14].

Az antibiotikumhasználatnak az európai uniós direktíva szerint is elvárt csökkentésére is értékes lehet az IgY-kezelés. Manapság az antibiotikumrezisztens baktériumok, kórokozók egyre nagyobb térnyerése nagy gondot és hatalmas kihívást jelent. Az e kórokozók elleni harc egyik jeles képviselője lehet más antibiotikus hatású készítmények mellett az IgY is [15]. A felhasználás irányulhat részben a kórokozó kezelésére, részben akár valamilyen kapcsolt anyagnak, molekulának vagy maguknak az antibiotikumoknak az immunglobulin-alapú megkötésére, funkciójuk neutralizálására is.

Az IgY a humámdiagnosztikában

Az IgY közvetlen humámdiagnosztikai felhasználása, a humán mintákból, szervekből, szövetekből IgY-nal történő mérések száma jelenleg meglehetősen limitált, a fejlesztések többsége az állatdiagnosztikában (és -gyógyászatban) releváns. Megjegyzendő, hogy a már állati célra

kifejlesztett IgY-ok alkalmasak lehetnek akár emberben történő mérési eljárások fejlesztéséhez. Jelenleg csak néhány területen, például tumordiagnosztikában vagy általánosan másodlagos immunglobulinként (vagy azok konjugátumaként) alkalmaznak (részlegesen) IgY-t az immunoassay komponensei között [3].

Indirekt, de akár direkt felhasználásokban a különböző maradványszerek kimutatása és megcélzása (szervezeten belüli megkötése, inaktíválása) perspektivikus a humán szervezetre kifejtett hatások megelőzése érdekében. Releváns csoportot képeznek az antibiotikumok, de egyéb antropogén és természetes környezetterhelő anyagok vagy azok származékai, különösen az esetlegesen kiváltott egészségügyi hatásai vonatkozásában. Ezek kimutatása fontos lenne.

Jelenleg néhány környezetterhelő anyag, marker monitorozása történik (nagy részét IgG és/vagy nem immunoassay alapú, nagyműszeres technika felhasználásával) elsősorban vérből, anyatejből és egyéb testfolyadékokból [16]. A testfolyadékok és a biopsziával kinyert szövetek alkalmasak lehetnek a környezeti szennyezők jelenlétének vagy akkumulációjának akár IgY-alapú kimutatására is.

A környezetterhelés jelentősége

Környezetterhelés, expozíciók

Az ipari-mezőgazdasági aktivitásból keletkező antropogén, valamint számos, természetes eredetű kémiai ágens okozta környezetterhelés – mint potenciálisan az élő organizmusra, emberekre gyakorolt behatás (expozíció) – lokális vagy akár globális problémát, társadalmi kihívást jelent, mely eseteként komoly (humán) egészségügyi kockázatot is képvisel. Az igény a probléma kezelésére és megoldására egyre nagyobb, ami elsősorban az expozíciós forrásnak az elkerülése, csökkentése vagy az érintett szinteken/helyeken való mielőbbi észlelése, semlegesítése vagy megszüntetése lehet.

Az emberi populációk környezetterhelésnek való kitettsége napjaink része, és gyakran a például foglalkozással járó, akár nagy dózisos eseti (akut) expozícióval történő közvetlen kontaktus mellett a már szennyezett haszonnövények és -állatok, a vadállomány vagy a kapcsolódó feldolgozott termékek táplálékként való, gyakran folyamatos, hosszú ideig tartó fogyasztása során valósul meg.

POP-vegyületek és környezetterhelésük

A fenti kémiai anyagok az ún. perzisztens, szerves szennyező (persistent organic pollutants, POP) vegyületek közé tartoznak. Nagy fizikai-kémiai stabilitással rendelkeznek, akkumulálódva a szervezetben lassan bomlanak, metabolizálódnak vagy inaktíválódnak. Apoláris jellegűek, gyakran szemipermeábilisak. Képesek a biológiai membránokon átjutni, a sejtekben és azok kompartmentjeiben (például sejtmag, mitokondrium, endoplas-

maticus reticulum) felhalmozódni, targetekhez, receptorokhoz vagy a nukleinsav-állományhoz kötődve változatos biológiai folyamatokat, például jelátviteli utakat, expressziós/repressziós szintű változásokat indukálni, modulálni.

A természetes POP-behatások megjelenésének, illetve eloszlásai változásának hátterében is állhat közvetve emberi tevékenység. Napjainkra a klímaváltozás, a kapcsolódó hőmérsékleti és egyéb éghajlati, természeti változások, összességében környezetünk gyorsuló dinamikájú változása, a természetes és a művelt területek aránya az industrializáció, a növekvő termelés-termesztés és fogyasztás során folyamatosan módosul, ami a (természetes) POP-vegyületek újabb expozíciós mintázatainak térbeli és időbeli megjelenését is eredményez(het)i az adott lokációban. Az élőlények (így az ember is) új, számukra „még ismeretlen” expozícióval, koncentrációs szintekkel érintkezhetnek, vagy akár a még nem érintett organizmusok is egy adott expozíció alá kerülhetnek.

A POP-behatások krónikus jelleggel is fennállhatnak, ami még diszkrét dózisok esetén is – a természetes környezetterhelő vegyületek sajátosságai miatt – az élő szervezetekben akkumulálódva már elérhet olyan küszöbértéket, amely már veszélyes, biológiai, élettani és viselkedésre gyakorolt hatások manifesztálódását okozhatja. Fontos megemlíteni, hogy a POP-vegyületekre vonatkozó törvényi szabályozás általában csak bizonyos magasabb dózisok (határértékek) felett „szankcionál”, a „törvényileg elhanyagolható” (határértéknél kisebb koncentrációjú), ugyanakkor potenciálisan krónikus behatás és a lehetséges okozatok sok esetben nem kerülnek a jogalkotók látókörébe. A tudatos ember próbálja lassítani a fenti változásokat (alkalmas technológia, korszerű jogalkotás, változó fogyasztási szemlélet és viselkedés stb.), a társadalmi evolúció és a megszokott életmód azonban már mindenképpen előidézi azokat a folyamatokat, amelyek az antropogén és természetes környezeti behatásokat kiváltják.

Mikotoxinok mint természetes környezetterhelők

Mikotoxinok

A mikotoxinok olyan természetes POP-vegyületek [17], amelyek penészgombák által termelt másodlagos anyagcseretermékek (metabolitok vagy azok különböző formálódó, módosult vegyületei) [18], és amelyek az élő szervezetekben akkumulálódva káros hatással lehetnek az egészségre [19]. Egy-egy mikotoxin-termelő faj a környezeti körülményektől függően (hőmérséklet, csapadék stb.), „adaptációs válaszként” többféle mikotoxint is termelhet, és ismert az is, hogy egy adott mikotoxint több faj is termelhet [20].

Az *Aspergillus*, a *Fusarium* és a *Penicillium* nemzetségek a fontosabb ismert mikotoxin-termelők. Több száz mikotoxint azonosítottak, de a jelentős gazdasági és

(humán)egészségügyi kockázatot képviselők (tudományos tényekkel is alátámasztva) és a törvényi szabályozás alatt is állók az aflatoxinok, a trichotecének (különösen a DON, T2- és HT2-toxin), a zearalenon (ZEA), a fumonizinek, az ochratoxinok (főleg az ochratoxin-A), a patulin és a citrinin. Szántóföldi, tárolási toxinként előfordulhatnak haszonnövényeinken és hőstabilitásuk miatt a feldolgozott élelmiszerekben. Ez világszerte élelmiszerbiztonsági problémákat vet fel, megerősítve a fenti növényekben, termékekben mint lehetséges expozíciós forrásokban a mikotoxinok monitoringjának fontosságát [21, 22].

Számos humán homeosztatisz hatások ismert, sok esetben az endokrin/neuroendokrin rendszer működését is zavarhatják (endocrine-disrupting chemicals – EDC) [23].

Közös jellemzőjük a sejtekben a fehérjeszintézis gátlása, az oxidatív stressz, a génexpressziós változások és akár az apoptózis indukálása. Az immunrendszerre, a szaporodásra, a fejlődésre és a szervekre gyakorolt negatív, toxikus hatásai is ismertek.

Az aflatoxinok a legjelentősebb egészségügyi kockázati mikotoxinok karcinogén, teratogén, mutagén és erős immunosuppresszív hatásai miatt, károsíthatják az állatok és az emberek egészségét. Nagy dózisban visszafordíthatatlan májkárosodást idézhetnek elő, ezenfelül számos, belső szervekre ártalmas hatással számoltak már be [21, 24].

Akkumuláció, (multi-)mikotoxikózis

A POP-vegyületekhez hasonlóan a mikotoxinok a tápláléklánc minden szintjén megtalálhatók, és jellemzően a termelők, majd az elsődleges fogyasztók kontaminációja a mikotoxinszintek dúsulását idézheti elő a magasabb, fogyasztó/ragadozó szinteken, így az ember esetében is. Egy adott lokációban ma már általános a többszörös behatás, többféle mikotoxinok együttes jelenléte, ami a kiváltott hatások (additív vagy szinergista) kombinálódását is jelentheti. A mikotoxinok is akkumulálódnak az élő szervezetekben, a bélcsatornában jelentős részük felszívódik (a legmagasabb értékben az aflatoxinok akár 90%-a!), majd a vérben szállítódva az egyes szervekben felhalmozódnak. Az anyatejbe is bekerülnek, ami a következő generációnak is potenciális veszélyforrás lehet. A klímaváltozás miatti hőmérséklet-növekedés kedvez bizonyos termelő gombák (így a termelt mikotoxinok) elterjedésének, ami az érintkező állati és humán populációk egyre gyakoribb, akár betegségekben eszkalálódó (multi-)mikotoxikózisaihoz vezethet [22].

Mikotoxin-felszívódás mint az akkumuláció alapja, a bélrendszerre gyakorolt hatás

A mikotoxinok károsak a gastrointestinalis rendszerre, elsősorban a szennyezett élelmiszerek elfogyasztása,

a toxintartalom felszívódása miatt. A bélrendszer-nyálkahártya egyetlen réteg, fizikailag összekapcsolódó (szoros és adherens kapcsolat, desmosomák) epithelialis sejtekből áll, és számos baktérium, archea és eukaryota kolonizálja, amelyek kritikus szerepet játszanak az „általános jóllét és egészség” fenntartásában. A mikotoxinok befolyásolhatják a gyomor-bél rendszer mikrobiotáját antimikrobiális aktivitásukon vagy másodlagos mechanizmusokon keresztül, amelyek magukban foglalják további antimikrobiális vegyületek felszabadulását a mikotoxin által károsított gazdasejtekből [22, 25].

A mikotoxin-expozíció megnyilvánulása általában gyulladás, nekrotikus elváltozások, a bélgát funkciójának károsodása, a szekréciós aktivitás károsodása és az enterocytametabolizmus megváltozása. Továbbá a kezdeti *in vivo* vizsgálatok a gyomor-bél traktuson keresztüli érintkezés révén az enterális idegrendszerre is hatást mutatnak [26]. A korábbi áttekintő cikkek összefoglalták, hogy a penészgombáknak és mikotoxinoknak való kitettség (például felázott épületekben) neurológiai és neuropszichiátriai tünetekkel is járhat, emellett fájdalom, mozgási nehézségek, delíriumos demencia, egyensúlyzavarok és koordinációs zavarok is felléphetnek [27, 28]. Megfigyelték továbbá, hogy a krónikus fertőzésből eredő gyulladás és a neurotoxinok termelődésének kombinációja szerepet játszhat a szisztémás neuronális degenerációban, illetve többek között a mikotoxinok és a Parkinson-kór között is fellelhető a kapcsolat [29, 30].

IgY-alkalmazási lehetőségek a mikotoxin-felszívódás csökkentésére

Az expresszált mikotoxin (mint szolúbilis analit) detektálása talán még fontosabb, mint a termelő fajé, mert az emberi populációk a termelő penészekkel „ritkán” kontaktálnak közvetlenül. Bár humán felhasználási területe még nem ismert, állatokon már alkalmaztak antimikotoxin-IgY-(elő)kezeléseket, amelyek hatékonyan csökkentették a bélcsatornában felszívódott mikotoxin-mennyiséget, és hatással voltak a mikotoxinok bélflórára irányuló káros, antibiotikus hatására is, vagy csökkentették azok toxikus hatásait is.

Akkumulálódott mikotoxinok mérése immunoassay révén

A mikotoxin kimutatásának jelentősége

A behatások és a kiváltott hatások felismerése, kimutatása és mérése alapvető a szükséges cselekvési megoldások meghatározásához. A megelőzés és a felismerés fontos eleme lehet az expozíciós források (például szennyezett élelmiszerek) mellett a már akkumulálódott mikotoxinszintek alkalmas, gyors, egyszerű, költséghatékony és dedikált, célzott monitorozása.

A nagyműszeres, kémiai analízisen alapuló mérési eljárások mellett (például a nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás technika, folyadékkromatográfia [LC], a tömegspektrometria [MS] vagy az LC/MS, a tandem tömegspektrometriához kapcsolt LC [LC/MS/MS]) ismeretes és alkalmazott egyrészt a mycosis kimutatásához molekuláris polimeráz-láncreakció eljárás (PCR) és az immunoassay alapú, általában IgG-t használó áramlás-citometriai és enzimhez kötött immunszorbens-vizsgálatok (ELISA) is [16]. Az immunoassay és annak egyszerűbb platformon történő alkalmazása preferált lehet a fenti műszeres technikák költséges, bonyolult, hosszadalmas és laboratóriumi háttérrel igénylő jellege miatt.

Az expozíciós forrásokban jelen lévő és akár akkumulálódott mikotoxinok (például aflatoxinok vagy ZEA) kimutatása már a különböző mátrixokban (szövetekben és vizeletmintákban) is lehetségessé vált, de az eljárásokat az adott mérendő mátrixhoz kell adaptálni és praktikusabb, dedikált módon megvalósítani [31, 32]. Fontos cél lenne a gyors, nagy mintaáteresztő képességű (lehetőleg) – például az anti-ZEA-IgY és a ZEA és származékaik mérésére szolgáló – immunoassay alapú tesztszerek fejlesztése, melynél a praktikum és a költséghatékonyság is erős, elsődleges szempont kell, hogy legyen [9].

Multimikotoxin-kimutatás

A többszörös behatás, a ma már szinte általánosan tapasztalható multimikotoxin-szennyezettség (például *Fusarium*-toxinok vagy trichotecének és ZEA) felveti a toxin(expozíció)-interakciók kérdését is. Több toxin együttes hatása ugyanis nem becsülhető előre az egyes toxinok önálló hatása alapján, mivel azok egymás hatását felerősíthetik, módosíthatják, szinergista vagy akár antagonistán módon hathatnak [33]. A fenti dedikált, fejlesztendő, IgY-alapú immunoassay multiplex mérésre való képessége (például ZEA és DON) vagy könnyű (tovább)fejlesztetősége szintén (esetleg távolabbi, de szükség-szerű) cél lehet.

A dedikált immunoassay-fejlesztések szükségességének demonstrálása egy releváns példán

A példánkban használt ZEA gyakori, törvényi szabályozás alatt álló, EDC típusú mikotoxin [23].

A ZEA ösztrogén-szerű hatásokkal, ismert kiváltott szaporodásbiológiai, fiziológiai és viselkedésre gyakorolt hatásával szükségszerűen a mérendő expozítorok közé tartozik [34]. Relevanciája és előfordulási gyakorisága vitathatatlan, az alábbiakban ez a szaporodásbiológiai és immunológiai hatásainak ismertetésével kerül demonstrálásra.

A ZEA-nak mint expozíciós forrásnak a kimutatása (például gabonából, takarmányból-élelmiszerekből) már

megoldott, piaci-alkalmazott immunanalitikai és konvencionális kémiai nagyműszeres termékek, szolgáltatások és eljárások egyaránt rendelkezésre állnak. Az akkumulálódott ZEA-szintek (májban, vesében, csontban, izomban és testfolyadékokban) mérésére szolgáló praktikus, nagy mintaszámra is költséghatékonyan alkalmazható eljárások megléte azonban még nem megfelelő meglátásunk szerint.

A zearalenon mikotoxin, expozíciók és kiváltott hatások

A ZEA egy ösztrogénhatású fuzariotoxin, amelyet fito-ösztrogénként vagy mikoösztrogénként is ismerhetünk, és struktúráját tekintve nagyon hasonlít a természetesen is előforduló ösztrogénekre, mint az ösztradiol, ösztron, ösztriol, 7 β -ösztradiol, 17 β -ösztradiol [35]. Vízben oldhatatlan, hőstabil, őrlés, extrudálás, tárolás vagy melegítés során nem bomlik le. A ZEA jelenléte az egyes termékekben kontinensenként, országonként változó. Európában 15% és 85% között mozog ez az arány, melyet jelentősen befolyásol az egyes országokban alkalmazott, mikotoxin-tesztelésre vonatkozó szabályozás is. Az egyes élelmiszerekben a ZEA számos metabolitjával együttesen van jelen. Ezeknek a metabolitoknak eltérő hatása és hatáserőssége ismert. A ZEA a bélsejtekben metabolizálódik, és két fő metabolitja van: α -zearalenol (α -ZEL, amely a ZEA szintetikus formája egyébként) és β -zearalenol (β -ZEL) [36]. A ZEA egyéb formái az α -zearalenol (α -ZAL) és a β -zearalenol (β -ZAL). A ZEA két izomerként létezhet: transz és cisz, amelyek közül a cisz-forma nagyobb affinitással rendelkezik az ösztrogénreceptorokhoz [37]. Egyes növények főként glükózkonjugátumok képzésével képesek metabolizálni a gombatoxinokat, és vizsgálatok kimutatták, hogy a ZEA zearalenon-16-O- β -glükoziddá alakul, amely *in vitro* nem lép kölcsönhatásba az emberi ösztrogénreceptorral [38]. Mauro és mtsai 2018-ban rámutattak arra, hogy a ZEA konjugált metabolitjainak átlagértékei a praemenopausális nőkben magasabbak voltak, mint a postmenopausás nőkben [39].

A ZEA aktivitása élő szervezetekben a szervezet immunállapotától és a reproduktív rendszer állapotától (serdülőkor vagy terhességi szakasz – ösztrogénreceptorprezentáció) függ. A májban a ZEA kórszöveti változásokat indukál, és ezt követően májrák alakulhat ki; Rai és mtsai szerint a máj a ZEA-metabolizáció fő szerve [40].

A ZEA erős ösztrogén- és anabolikus hatású mikotoxin. A ZEA egyik metabolitját, az α -ZAL-t anabolikus aktivitása miatt növekedésserkentőként használják. Emberben a ZEA kötődhet az alfa- és béta-ösztrogén-receptorokhoz, és megzavarhatja az endokrin rendszer működését [38]. A ZEA és metabolitjai képesek kötődni az ösztrogénreceptorokhoz (a 17 β -ösztradiolhoz specifikus receptorokhoz), aminek következményeként szaporodási rendellenességek, csökkent termékenység, magzati és

fejlődési rendellenességek, illetve csökkent alomméret léphet fel, emellett megfigyelték a módosulást a reproduktív hormonok szintjében [41].

A ZEA ösztrogénszerű hatásai közé tartoznak a termékenység zavarai (meddőség vagy csökkent termékenység), a hüvelyi prolapsus, a szeméremtest duzzanata és a mellék megnagyobbodása nőknél, míg férfiaknál hereatrófia és az emlőmirigyek megnagyobbodása jelentkezik egyes állatfajokhoz hasonlóan [42]. Ugyancsak okozhatja a méh megnagyobbodását, az álterhesség megnövekedett előfordulását, csökkent libidót, halvaszülést is. A ZEA gátolja a szteroidhormonok szekrécióját, megzavarja az ösztrogénválaszt az ovulációs szakaszban, és gátolja a tüszőérést. A ZEA a hiperösztrogén-állapotért is felelős [43], és korai pubertast okoz [44]. Terhes nőknél a táplálékon keresztül hosszú távú ZEA-expozíció csökkenti az embrió túlélését és a magzat súlyát, valamint az anyatejtermelést. A ZEA, illetve metabolitjai a dózis és az expozíciós idő függvényében képesek befolyásolni az uterus fejlődését, és morfológiai változásokat indukálhatnak. A praepubertas időszakában az uterus fejlődésének késleltetését, méretének csökkenését idézheti elő a ZEA az egyes rétegek (endometrium, myometrium) elvékonyodása mellett, míg kisebb dózisban a pubertast követően endometrium-hyperplasia kialakulása volt jellemző [45]. Férfiakban a ZEA csökkentheti a spermiumok számát és életképességét [46]; továbbá a spermatoenezist is akadályozhatja.

Emellett a ZEA toxikus hatása máshol is megfigyelhető a reproduktív rendszeren kívül. Lenyelést követően a ZEA többféle vegyületté is metabolizálódhat, amelyek eltérően fejtik ki immuntoxikus hatásukat. Bár a ZEA biotranszformációja túlnyomórészt a májban fordul elő, a humán bélhámsejtek is képesek metabolizálni a ZEA-t α - és β -ZEL-lé *in vitro*. Mind az α -ZEL, mind a β -ZEL csökkentette az IL8-szekréciót és a sejtek életképességét sertésneutrofilekben, és ez erősebb volt, mint a ZEA által indukált [47]. Ez arra utal, hogy a ZEA bomlástermékei nagyobb befolyást gyakorolhatnak a gazdaszervezet immunitására. Számos tanulmány foglalkozott már a ZEA bélrendszerre gyakorolt hatásaival, amelyek főként a sejtek (epithelialis sejtek, a Peyer-plakkok lymphocytái) életképességbeli változásait, apoptotikus és nekrotikus elváltozásokat emeltek ki [48, 49].

Igazolták, hogy a ZEA jelentős hatással van az immunválasz minden szintjére, aminek végeredménye lehet egy stimuláló vagy egy szuppresszív mechanizmus [41, 50]. A veleszületett immunválasz szintjén gyulladásos reakciót láthatunk, amely aktiválja a szerzett immunrendszer sejt és humorális elemeit [51].

A veleszületett immunrendszer sejtjei olyan komponensek, amelyek képesek hálózatok kialakítására, és kulcsszerepet játszanak a fertőzésekre és szövethárosodásokra adott kezdeti immunválaszban. Stimuláció hatására ezek reakcióképes oxigénvegyületet (ROS-t) termelhetnek, amely fontos a sejtjelátvitelben és a homeosztázis fenntartásában. A ROS-termelés és a nem hatékony eli-

mináció közötti kiegyensúlyozatlanság a ROS-szint növekedéséhez és oxidatív stresszhez vezet, amely sejtkárosodást indukál. Korábban megfigyelték, hogy a megnövekedett ROS-termelés a szarvasmarha-neutrofilekben csökkentette az antioxidáns enzimek (szuperoxid-dizmutáz és kataláz) működését a NADPH, az ERK és a p38 aktiválásával, és hozzájárult a neutrofil extracelluláris csapdák (NET-ek, a DNS extracelluláris rostjainak hálózata) formálódásához [52, 53]. A gyulladás gyors, nem specifikus immunválasz, amelyen keresztül a phagocytasejtek aktiválódnak, és bioaktív molekulákat (gyulladásos citokineket, prosztaglandinokat és leukotriéneket), valamint oxigén- és nitrogénmetabolitokat termelnek [41, 54]. Az ösztrogénreceptorok agonistájaként a ZEA a koncentrációjától, az expozíció idejétől és a vizsgált immunindexektől függően hasonlóan képes modulálni a gyulladásos választ *in vitro* és *in vivo*. *In vivo* vizsgálatok megerősítették a ZEA gyulladásra kifejtett kétfázisú hatását. Például malacokon végzett kísérletek során azt találták, hogy a lépben és a vérben a ZEA növelte a gyulladásos citokinek, mint a TNF α , IL6, IL8 és IL1 β génexpresszióját, míg a májban a toxin ellentétes hatást váltott ki. Ez a tanulmány arra is rávilágított, hogy a ZEA-val szennyezett étrend jelentős gátló hatást fejtett ki más májgyulladásos mediátorok, mint a mátrix-metalloproteinázok és szöveti inhibitoraik génexpressziójára [55].

Az adaptív immunválasz szintjét tekintve az állatok különböző dóziszú ZEA-nak való kitettsége a humorális immunitás megváltozását okozta. Igazolták, hogy a ZEA előidézte a szérum IgM- és IgG-szintjének csökkenését az állatfajtól (egér, patkány vagy sertés), a toxinkoncentrációtól vagy az expozíció időtartamától függetlenül [41, 56]. A szérum IgA-koncentrációja nem változott egerekben, patkányokban vagy sertésekben a toxin kis és közepes koncentrációjának (0,08–30 mg/kg takarmány) expozíciója után [57]. A humorális immunválaszra kifejtett hatása mellett a ZEA negatív hatással van az adaptív immunrendszer celluláris elemeire (például a sejtek életképességére és proliferációjára, az apoptózisra és a nekrozisra, valamint a citokinek termelésére) amiatt, hogy az immunválaszban részt vevő sejtek többségének felületén ösztrogénreceptorok találhatóak [54]. A B- és T-lymphocyták a ZEA hatása által érintett immunsejtek közé tartoznak, a kiváltott immunszuppressziót a csökkenés okozza ezen lymphocyták életképességében és proliferációjában [58].

A ZEA-t számos multimikotoxin-behatásban említik, ezért együttes mérése releváns mikotoxin-kombinációkban mindenképpen szükségszerű. Multimikotoxin-behatás esetén az IgY-felhasználásnak (nem csak a diagnosztikában) is figyelembe kell vennie a részt vevő toxinokat.

Immunoassay alapú megoldások a zearalenon mérési lehetőségeire

A piacon számos, ZEA-mérésre alkalmas, akár immunoassay alapú eljárás (szolgáltatás vagy 'kit' jellegű termék)

vásárolható, és az irodalomban is bőven található tanulmány [9]. Ezek általában ELISA-kitek vagy ún. 'lateral-flow dipstick' (LFD) gyorsesztek vagy eljárások. A piaci (és az irodalomban fellelhető ELISA, LFD, áramláscitometriai vagy például ún. kis denzitású protein microarray) megoldások nagy többsége azonban csak az érintett növényi (gabonafélék) és feldolgozott termékeknek mint expozíciós forrásoknak a mikotoxin-tartalmát képesek mérni. A termékek és sok esetben az eljárások a törvényi szabályozásnak megfelelően működnek, a határértékek detektálása megbízható módon kivitelezhető, érzékenyséjük változó lehet. A legtöbb esetben a diszkrét (a határérték alattinál jóval kisebb) dózisok már nem mérhetőek. Megjegyzendő, hogy a szervezetben akkumulálódott, várható toxikoncentrációk is alacsonyabbak lehetnek, mint a határérték, ezért a detektálásukra érzékeny immunoassay-re van szükség.

Kevés (validált) eljárás létezik az akkumulálódott ZEA-szintek mérésére vérből vagy vizeletből, és gyakorlatilag nincs jelenleg piaci megoldás az állati és humán szervekből, biopsziából vagy testfolyadékokból extrahált mikotoxinok, például a ZEA mérésére.

Anti-ZEA-IgY fejlesztéséről az irodalom legjobb tudomásunk szerint csak egyetlen esetben számol be [59]. A konvencionális IgY-technika használatával fejlesztett antitestet a gabonafélék ZEA-kontaminációjának mérésére alkalmas ELISA-eljárás fejlesztéséhez használták, de humán felhasználása nem ismert, bár később részlegesen alkalmazták egy platform fejlesztésében is [60]. Munkacsoportunk már beszámolt folyamatban lévő anti-ZEA-IgY-fejlesztéseiről és a lehetséges technikai kihívásokról, és összegezte a kevés számú antimikotoxin-IgY-antitest-fejlesztést és alkalmazásukat diagnosztikai eljárásokban, amelyeket főleg az agrárium vagy az állatgyógyászat területén hasznosítottak. Hasonló igény fogalmazódott meg az állatgyógyászat mellett a humán orvosi felhasználás területén, a humán mikotoxin (ZEA)-kitettség monitorozásának kapcsán mind expozíciós forrásból, mind pedig humán mintákból [9].

Következtetés

Összegezve elmondható, hogy az IgY-technika felhasználása a környezetterhelő expozíciók (mikotoxinok, például a ZEA) emberi érintettségben való alkalmazásaiban – a környezetterhelés problémakörének mélyebb megértése és figyelembevétele mellett – perspektivikus területe lehet akár mind a humámdiagnosztikának, mind a terápia felhasználásnak.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka a Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem EGYETEMI-ÖKO_POC-2022-003 azonosí-

tóju PoC-pályázatának anyagi támogatásában valósult meg.

Szerzői munkamegosztás: A jelölt kapcsolódó részek írása, véleményezése: B. K.: immunológia, N. Gy.: általános, környezetterhelés, immunglobulin-fejlesztések, M. Zs.: immunglobulin-fejlesztések, S. L.: szaporodásbiológia, P. K.: általános, B. L.: immunglobulin-fejlesztések, Sz. Zs.: szaporodásbiológia, mikotoxinok. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek kapcsolódó érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki munkacsoportjuk valamennyi tagjának, akik hozzájárultak a közlemény elkészítéséhez és a csoport kapcsolódó kísérletes munkafolyamatainak megvalósításához.

Irodalom

- [1] Yakhkesi S, Wu R, Chelliappan B, et al. Trends in industrialization and commercialization of IgY technology. *Front Immunol.* 2022; 13: 991931.
- [2] Zhang X, Calvert RA, Sutton BJ, et al. IgY: a key isotype in antibody evolution: IgY antibody. *Biol Rev.* 2017; 92: 2144–2156.
- [3] Pereira EP, van Tilburg MF, Florean EO, et al. Egg yolk antibodies (IgY) and their applications in human and veterinary health: a review. *Int Immunopharmacol.* 2019; 73: 293–303.
- [4] Tizard I. The avian antibody response. *Sem Avian Exotic Pet Med.* 2002; 11: 2–14.
- [5] Réhault-Godbert S, Guyot N. Vitellogenesis and yolk proteins, birds. In: Skinner MK. (ed.) *Encyclopedia of reproduction* (2nd ed). Academic Press, Oxford, 2018; pp. 278–284.
- [6] Nilsson E, Larsson A. Stability of chicken IgY antibodies freeze-dried in the presence of lactose, sucrose, threolose. *J Poult Sci.* 2007; 44: 58–62.
- [7] Lee L, Samardzic K, Wallach M, et al. Immunoglobulin Y for potential diagnostic and therapeutic applications in infectious diseases. *Front Immunol.* 2021; 12: 696003.
- [8] Leiva CL, Gallardo MJ, Casanova N, et al. IgY-technology (egg yolk antibodies) in human medicine: a review of patents and clinical trials. *Int Immunopharmacol.* 2020; 81: 106269.
- [9] Molnár Zs, Tóth A, Bodó K, et al. Perspectives on using chicken egg yolk antibodies in immunoassays for detection of mycotoxin exposure levels literature review. [Perspektívák a csirkeantitestek immunoassay-ben történő használatához a mikotoxinexpozíciós szintek kimutatására: irodalmi összefoglaló.] *Magy Állatorv L.* 2023; 145: 83–95.
- [10] Karachaliou CE, Vassilakopoulou V, Livaniou E. IgY technology: methods for developing and evaluating avian immunoglobulins for the in vitro detection of biomolecules. *World J Methodol.* 2021; 11: 243–262.
- [11] Zhang X, Chen H, Tian Z, et al. Chicken monoclonal IgY antibody: a novel antibody development strategy. *Avian Biol Res.* 2010; 3: 97–106.
- [12] Zolfagharian H, Dounighi NM. Study on development of *Vipera lebetina* snake anti-venom in chicken egg yolk for passive immunization. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11: 2734–2739.
- [13] Kollberg H, Carlander D, Olesen H, et al. Oral administration of specific yolk antibodies (IgY) may prevent *Pseudomonas aeruginosa*

- nosa infections in patients with cystic fibrosis: a phase I feasibility study. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 35: 433–440.
- [14] Frumkin LR, Lucas M, Wallach M, et al. COVID-19 prophylaxis with immunoglobulin Y (IgY) for the world population: the critical role that governments and non-governmental organizations can play. *J Glob Health* 2022; 12: 03080.
- [15] Kovacs-Nolan J, Mine Y. Using egg IgY antibodies for health, diagnostic and other industrial applications. In: Nys Y, Bain M, Van Immerseel F. (eds.) *Improving the safety and quality of eggs and egg products.* Elsevier, Amsterdam, 2011; pp. 346–373.
- [16] Arce-López B, Lizarraga E, Vettorazzi A, et al. Human biomonitoring of mycotoxins in blood, plasma and serum in recent years: a review. *Toxins (Basel)* 2020; 12: 147.
- [17] Tsakiris IN, Kokkinakis E, Dumanov JM, et al. Comparative evaluation of xenobiotics in human and dietary milk: persistent organic pollutants and mycotoxins. *Cell Mol Biol. (Noisy-le-grand)* 2013; 59: 58–66.
- [18] Berthiller F, Crews C, Dall'Asta C, et al. Masked mycotoxins: a review. *Mol Nutr Food Res.* 2013; 57: 165–186.
- [19] Omotayo OP, Omotayo AO, Mwanza M, et al. Prevalence of mycotoxins and their consequences on human health. *Toxicol Res.* 2019; 35: 1–7.
- [20] Richard JL. Some major mycotoxins and their mycotoxicoses – an overview. *Int J Food Microbiol.* 2007; 119: 3–10.
- [21] Alshannaq A, Yu JH. Occurrence, toxicity, and analysis of major mycotoxins in food. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 632.
- [22] Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16: 497–516.
- [23] Martins C, Vidal A, De Boevre M, et al. Mycotoxins as endocrine disruptors – an emerging threat. In: Zaragoza O, Casadevall A. (eds.) *Encyclopedia of mycology.* Elsevier, Amsterdam, 2021; pp. 180–192.
- [24] Guan Y, Chen J, Nepovimova E, et al. Aflatoxin detoxification using microorganisms and enzymes. *Toxins (Basel)* 2021; 13: 46.
- [25] Guerre P. Mycotoxin and gut microbiota interactions. *Toxins (Basel)* 2020; 12: 769.
- [26] Gonkowski S, Gajęcka M, Makowska K, et al. Mycotoxins and the enteric nervous system. *Toxins (Basel)* 2020; 12: 461.
- [27] Baldo JV, Ahmad L, Ruff R. Neuropsychological performance of patients following mold exposure. *Appl Neuropsychol.* 2002; 9: 193–202.
- [28] Empting L. Neurologic and neuropsychiatric syndrome features of mold and mycotoxin exposure. *Toxicol Ind Health* 2009; 25: 577–581.
- [29] Kraft S, Buchenauer L, Polte T. Mold, mycotoxins and a dysregulated immune system: a combination of concern? *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 12269.
- [30] French PW, Ludowyke R, Guillemin GJ. Fungal neurotoxins and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotox Res.* 2019; 35: 969–980.
- [31] Niessen L. PCR-based diagnosis and quantification of mycotoxin-producing fungi. *Adv Food Nutr Res.* 2008; 54: 81–138.
- [32] Szóke Z, Babarczy B, Mézes M, et al. Analysis and comparison of rapid methods for the determination of ochratoxin A levels in organs and body fluids obtained from exposed mice. *Toxins (Basel)* 2022; 14: 634.
- [33] Tolosa J, Rodríguez-Carrasco Y, Ruiz MJ, et al. Multi-mycotoxin occurrence in feed, metabolism and carry-over to animal-derived food products: a review. *Food Chem. Toxicol* 2021; 158: 112661.
- [34] Rogowska A, Pomastowski P, Sagandykova G, et al. Zearalenone and its metabolites: effect on human health, metabolism and neutralisation methods. *Toxicol* 2019; 162: 46–56.
- [35] Ropejko K, Twarużek M. Zearalenone and its metabolites – general overview, occurrence, and toxicity. *Toxins (Basel)* 2021; 13: 35.
- [36] Zinedine A, Soriano JM, Moltó JC, et al. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin. *Food Chem Toxicol.* 2007; 45: 1–18.
- [37] Mirocha CJ, Pathre SV, Behrens J, et al. Uterotropic activity of cis and trans isomers of zearalenone and zearalenol. *Appl Environ Microbiol.* 1978; 35: 986–987.
- [38] Kovalsky Paris MP, Schweiger W, Hametner C, et al. Zearalenone-16-O-glucoside: a new masked mycotoxin. *J Agric Food Chem.* 2014; 62: 1181–1189.
- [39] Mauro T, Hao L, Pop LC, et al. Circulating zearalenone and its metabolites differ in women due to body mass index and food intake. *Food Chem Toxicol.* 2018; 116: 227–232.
- [40] Rai A, Das M, Tripathi A. Occurrence and toxicity of a fusarium mycotoxin, zearalenone. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 60: 2710–2729.
- [41] Bulgaru CV, Marin DE, Pistol GC, et al. Zearalenone and the immune response. *Toxins (Basel)* 2021; 13: 248.
- [42] Peraica M, Radić B, Lucić A, et al. Toxic effects of mycotoxins in humans. *Bull World Health Organ.* 1999; 77: 754–766.
- [43] Zhang GL, Feng YL, Song JL, et al. Zearalenone: a mycotoxin with different toxic effect in domestic and laboratory animals' granulosa cells. *Front Genet.* 2018; 9: 667.
- [44] Sáenz De Rodríguez CA, Bongiovanni AM, Borrego LC, et al. An epidemic of precocious development in Puerto Rican children. *J Pediatr.* 1985; 107: 393–396.
- [45] Wang H, Zhao X, Ni C, et al. Zearalenone regulates endometrial stromal cell apoptosis and migration via the promotion of mitochondrial fission by activation of the JNK/Drp1 pathway. *Mol Med Rep.* 2018; 17: 7797–7806.
- [46] Kwaśniewska K, Gadzała-Kopciuch R, Cendrowski K. Analytical procedure for the determination of zearalenone in environmental and biological samples. *Crit Rev Anal Chem.* 2015; 45: 119–130.
- [47] Marin DE, Taranu I, Burlacu R, et al. Effects of zearalenone and its derivatives on the innate immune response of swine. *Toxicol* 2010; 56: 956–963.
- [48] Obremski K, Gonkowski S, Wojtacha P. Zearalenone-induced changes in the lymphoid tissue and mucosal nerve fibers in the porcine ileum. *Pol J Vet Sci.* 2015; 18: 357–365.
- [49] Fan W, Lv Y, Ren S, et al. Zearalenone (ZEA)-induced intestinal inflammation is mediated by the NLRP3 inflammasome. *Chemosphere* 2018; 190: 272–279.
- [50] Brown R, Priest E, Naglik JR, et al. Fungal toxins and host immune responses. *Front Microbiol.* 2021; 12: 643639.
- [51] Sun L, Wang X, Saredy J, et al. Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. *Redox Biol.* 2020; 37: 101759.
- [52] Chen X, Song M, Zhang B, et al. Reactive oxygen species regulate T cell immune response in the tumor microenvironment. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 1580967.
- [53] Wang JJ, Wei ZK, Han Z, et al. Zearalenone induces estrogen-receptor-independent neutrophil extracellular trap release in vitro. *J Agric Food Chem.* 2019; 67: 4588–4594.
- [54] Wang YC, Deng JL, Xu SW, et al. Effects of zearalenone on IL-2, IL-6, and IFN- γ mRNA levels in the splenic lymphocytes of chickens. *Sci World J.* 2012; 2012: 567327.
- [55] Pistol GC, Gras MA, Marin DE, et al. Natural feed contaminant zearalenone decreases the expressions of important pro- and anti-inflammatory mediators and mitogen-activated protein kinase/NF- κ B signalling molecules in pigs. *Br J Nutr.* 2014; 111: 452–464.

- [56] Yin S, Zhang Y, Gao R, et al. The immunomodulatory effects induced by dietary zearalenone in pregnant rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2014; 36: 187–194.
- [57] Ren ZH, Zhou R, Deng JL, et al. Effects of the fusarium toxin zearalenone (ZEA) and/or deoxynivalenol (DON) on the serum IgA, IgG and IgM levels in mice. *Food Agricultural Immunol.* 2014; 25: 600–606.
- [58] Ben Salah-Abbès J, Abbès S, Houas Z, et al. Zearalenone induces immunotoxicity in mice: possible protective effects of radish extract (*raphanus sativus*). *J Pharm Pharmacol.* 2008; 60: 761–770.
- [59] Pichler H, Krska R, Székács A, et al. An enzyme-immunoassay for the detection of the mycotoxin zearalenone by use of yolk antibodies. *Fresenius J Anal Chem.* 1998; 362: 176–177.
- [60] Gémes B, Takács E, Gáboros P, et al. Development of an immunofluorescence assay module for determination of the mycotoxin zearalenone in water. *Toxins (Basel)* 2021; 13: 182.

(Nagyéri György dr.,
Gödöllő, Szent-Györgyi Albert u. 4., 2100
e-mail: nagyeri.gyorgy@uni-mate.hu)



MAGYARORSZÁG LEGMODERNEBB KIADÓI MEGOLDÁSA

- 1000 szakkönyv és tankönyv
29 tudományterületen
- folyamatosan bővülő tartalom
- intelligens, prediktív keresés
- számos kényelmi funkció
a hatékony kutatáshoz



AKADÉMIAI KIADÓ

www.mersz.hu

Online. Bárhol. Bármikor.



A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)