

Mykotoxiny

Přehled, analytika a choroby

Doc. MUDr. Jan Šimůnek, CSc.

Ústav veřejného zdraví

6. června 2022

◂ ◃ ◅ ◆ ◇ ◈ ◉ ◊ ○ ◌ ◍ ◎ ● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ ◖ ◗ ◘ ◙ ◚ ◛ ◜ ◝ ◞ ◟ ◠ ◡ ◢ ◣ ◤ ◥ ◦ ◧ ◨ ◩ ◪ ◫ ◬ ◭ ◮ ◯ ◰ ◱ ◲ ◳ ◴ ◵ ◶ ◷ ◸ ◹ ◺ ◻ ◼ ◽ ◾ ◿ ◀ ▶ ↻ ↺ ↻ ↺

◂ ◃ ◅ ◆ ◇ ◈ ◉ ◊ ○ ◌ ◍ ◎ ● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ ◖ ◗ ◘ ◙ ◚ ◛ ◜ ◝ ◞ ◟ ◠ ◡ ◢ ◣ ◤ ◥ ◦ ◧ ◨ ◩ ◪ ◫ ◬ ◭ ◮ ◯ ◰ ◱ ◲ ◳ ◴ ◵ ◶ ◷ ◸ ◹ ◺ ◻ ◼ ◽ ◾ ◿ ◀ ▶ ↻ ↺ ↻ ↺

Historie

Prehistorické a raně historické otravy

Látky řazené mezi mykotoxiny jsou spojovány s některými legendárními nebo historickými událostmi:

- ▶ smrt prvorozených
- ▶ Jobova nemoc
- ▶ Thúkidydův mor v Athénách
- ▶ některé středověké epidemie
- ▶ podíl na čarodějnických procesech a jevech spojovaných s vampyrismem

◂ ◃ ◅ ◆ ◇ ◈ ◉ ◊ ○ ◌ ◍ ◎ ● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ ◖ ◗ ◘ ◙ ◚ ◛ ◜ ◝ ◞ ◟ ◠ ◡ ◢ ◣ ◤ ◥ ◦ ◧ ◨ ◩ ◪ ◫ ◬ ◭ ◮ ◯ ◰ ◱ ◲ ◳ ◴ ◵ ◶ ◷ ◸ ◹ ◺ ◻ ◼ ◽ ◾ ◿ ◀ ▶ ↻ ↺ ↻ ↺

◂ ◃ ◅ ◆ ◇ ◈ ◉ ◊ ○ ◌ ◍ ◎ ● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ ◖ ◗ ◘ ◙ ◚ ◛ ◜ ◝ ◞ ◟ ◠ ◡ ◢ ◣ ◤ ◥ ◦ ◧ ◨ ◩ ◪ ◫ ◬ ◭ ◮ ◯ ◰ ◱ ◲ ◳ ◴ ◵ ◶ ◷ ◸ ◹ ◺ ◻ ◼ ◽ ◾ ◿ ◀ ▶ ↻ ↺ ↻ ↺

Historie

Start mykotoxinového boomu

1960 katastrofální hynutí krůtat na farmách v Nové Anglii.

- ▶ turkey-X disease
- ▶ prokázán vliv plesnivých arašidových pokrutin
- ▶ identifikována houba *Aspergillus flavus*
- ▶ izolovány substance světélkující pod UV lampou, pojmenovány *aflatoxiny* a rozlišeny podle typu fluorescence (B = blue, G = green) a indexovány podle Rf na tehdejších chromatografických médiích a soustavách
- ▶ identifikovány jako vysoce toxické a karcinogenní

Obrát v nazírání na mikroskopické houby v potravinách a prostředí.

◂ ◃ ◅ ◆ ◇ ◈ ◉ ◊ ○ ◌ ◍ ◎ ● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ ◖ ◗ ◘ ◙ ◚ ◛ ◜ ◝ ◞ ◟ ◠ ◡ ◢ ◣ ◤ ◥ ◦ ◧ ◨ ◩ ◪ ◫ ◬ ◭ ◮ ◯ ◰ ◱ ◲ ◳ ◴ ◵ ◶ ◷ ◸ ◹ ◺ ◻ ◼ ◽ ◾ ◿ ◀ ▶ ↻ ↺ ↻ ↺

◂ ◃ ◅ ◆ ◇ ◈ ◉ ◊ ○ ◌ ◍ ◎ ● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ ◖ ◗ ◘ ◙ ◚ ◛ ◜ ◝ ◞ ◟ ◠ ◡ ◢ ◣ ◤ ◥ ◦ ◧ ◨ ◩ ◪ ◫ ◬ ◭ ◮ ◯ ◰ ◱ ◲ ◳ ◴ ◵ ◶ ◷ ◸ ◹ ◺ ◻ ◼ ◽ ◾ ◿ ◀ ▶ ↻ ↺ ↻ ↺

Historie

Odeznění boomu

- ▶ Opuštění názorů na produkci aflatoxinů širokým spektrem plísní (dnes uznávány *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* a *Aspergillus nomius*).
- ▶ Zavedení konfirmace aflatoxinů na TLC
- ▶ Řada „falešných poplachů“ ve spojitosti s RIA a ELISA metodami a jejich odhalování
- ▶ Postupné ustalování počtu mykotoxinů kolem 450 druhů látek (problémy s počítáním)
- ▶ Ustálení počtu toxických druhů mikroskopických hub kolem 150

◂ ◃ ◅ ◆ ◇ ◈ ◉ ◊ ○ ◌ ◍ ◎ ● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ ◖ ◗ ◘ ◙ ◚ ◛ ◜ ◝ ◞ ◟ ◠ ◡ ◢ ◣ ◤ ◥ ◦ ◧ ◨ ◩ ◪ ◫ ◬ ◭ ◮ ◯ ◰ ◱ ◲ ◳ ◴ ◵ ◶ ◷ ◸ ◹ ◺ ◻ ◼ ◽ ◾ ◿ ◀ ▶ ↻ ↺ ↻ ↺

◂ ◃ ◅ ◆ ◇ ◈ ◉ ◊ ○ ◌ ◍ ◎ ● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ ◖ ◗ ◘ ◙ ◚ ◛ ◜ ◝ ◞ ◟ ◠ ◡ ◢ ◣ ◤ ◥ ◦ ◧ ◨ ◩ ◪ ◫ ◬ ◭ ◮ ◯ ◰ ◱ ◲ ◳ ◴ ◵ ◶ ◷ ◸ ◹ ◺ ◻ ◼ ◽ ◾ ◿ ◀ ▶ ↻ ↺ ↻ ↺

Definice

Mykotoxiny

jsou látky toxické pro člověka a hospodářská zvířata, produkovány mikroskopickými houbami, nebílkovinné povahy, s nimiž dochází ke kontaktu proti vůli a zájmům člověka.

Můžeme si povšimnout:

antropocentrismus – primární je toxicita pro člověka, nebo objekty jeho zájmu

vyloučení rostlin – fyto(pato)toxiny jsou mimo

ne bílkoviny – historický důvod, toxickými bílkovinami se v době objevu mykotoxinů zabývala jiná pracoviště

jedna látka může být nebo nebyť mykotoxinem podle kontextu působení

◂ ◃ ◅ ◆ ◇ ◈ ◉ ◊ ○ ◌ ◍ ◎ ● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ ◖ ◗ ◘ ◙ ◚ ◛ ◜ ◝ ◞ ◟ ◠ ◡ ◢ ◣ ◤ ◥ ◦ ◧ ◨ ◩ ◪ ◫ ◬ ◭ ◮ ◯ ◰ ◱ ◲ ◳ ◴ ◵ ◶ ◷ ◸ ◹ ◺ ◻ ◼ ◽ ◾ ◿ ◀ ▶ ↻ ↺ ↻ ↺

Historie

Počátky moderního zkoumání

- ▶ průkaz souvislosti ergotismu s námelem v obilí (polovina 19. století)
- ▶ toxicita plesnivé rýže (Japonsko, 90. léta 19. století)
- ▶ vztah plísní na obilí a ATA (30. a 40. léta 20. století)

Zastaveno „penicilinovým boomem“ po 2. světové válce.

◂ ◃ ◅ ◆ ◇ ◈ ◉ ◊ ○ ◌ ◍ ◎ ● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ ◖ ◗ ◘ ◙ ◚ ◛ ◜ ◝ ◞ ◟ ◠ ◡ ◢ ◣ ◤ ◥ ◦ ◧ ◨ ◩ ◪ ◫ ◬ ◭ ◮ ◯ ◰ ◱ ◲ ◳ ◴ ◵ ◶ ◷ ◸ ◹ ◺ ◻ ◼ ◽ ◾ ◿ ◀ ▶ ↻ ↺ ↻ ↺

Historie

Další vývoj

- ▶ Objev dalších aflatoxinů (některé objeveny jako metabolity z intoxikovaných organismů a dodatečně nalezeny i produkční kmeny)
- ▶ Objev řady toxických látek produkováných mikroskopickými houbami
- ▶ Ztotožnění některých nemocí s mykotoxikózami
- ▶ Přeražení některých toxických antibiotik mezi mykotoxiny

◂ ◃ ◅ ◆ ◇ ◈ ◉ ◊ ○ ◌ ◍ ◎ ● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ ◖ ◗ ◘ ◙ ◚ ◛ ◜ ◝ ◞ ◟ ◠ ◡ ◢ ◣ ◤ ◥ ◦ ◧ ◨ ◩ ◪ ◫ ◬ ◭ ◮ ◯ ◰ ◱ ◲ ◳ ◴ ◵ ◶ ◷ ◸ ◹ ◺ ◻ ◼ ◽ ◾ ◿ ◀ ▶ ↻ ↺ ↻ ↺

Historie

Současnost

- ▶ Zavedení některých mykotoxinů jako modelových toxinů (především v testech genotoxicity)
- ▶ Využití produkce mykotoxinů pro determinaci mikroskopických hub
- ▶ Zneužití mykotoxinů jako bojové biologické (? chemické) zbraně, odtud „antiteroristická legislativa“
- ▶ Standardizace metod stanovení některých mykotoxinů, zavedení normalizovaných metod, limitů atd.
- ▶ **V současné době patří stanovení základních mykotoxinů mezi standardní pořadovaná vyšetření potravin, krmiv a surovin**

◂ ◃ ◅ ◆ ◇ ◈ ◉ ◊ ○ ◌ ◍ ◎ ● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ ◖ ◗ ◘ ◙ ◚ ◛ ◜ ◝ ◞ ◟ ◠ ◡ ◢ ◣ ◤ ◥ ◦ ◧ ◨ ◩ ◪ ◫ ◬ ◭ ◮ ◯ ◰ ◱ ◲ ◳ ◴ ◵ ◶ ◷ ◸ ◹ ◺ ◻ ◼ ◽ ◾ ◿ ◀ ▶ ↻ ↺ ↻ ↺

Historie

V ČSSR

- ▶ Na konci 60. let měli zdravotní problémy pracovníci hygienické služby, degustující kečupy a rajské protlaky. Problém byl řešen na našem pracovišti.
- ▶ Prakticky současně na VŠV (nyní VFU) řešili aflatoxikózy hospodářských zvířat (pracoviště přerostlo na nynější CHPR v rámci SZÚ)
- ▶ Výzkum ČSAV byl soustředěn na pracoviště v Olešnici v Orlických horách
- ▶ V Plzni byla vybudována referenční laboratoř pro aflatoxiny (Adensam, Turek)
- ▶ Významný výzkum ve spolupráci s českými i zahraničními pracovišti prováděla Dvořáčková v Hradci Králové
- ▶ Několik center vzniklo na Slovensku, především na Výzkumném ústavu preventivního lékařstva

◀ ▶ ↻ 🔍

Historie

Hlavní problém výzkumu před rokem 1989

Výzkum byl roztržštěný a negativně poznamenán utajováním a nemožností publikovat některá fakta. Řada akcí byla za hranicemi tehdy legálních postupů. To je i příčina nedostatečné publikační aktivity v té době, řada hodnotných (minimálně z historického hlediska) prací je uložena po špatně dostupných sbornících.

◀ ▶ ↻ 🔍

Základní mykotoxiny

aflatoxiny – zpravidla se vyčleňuje aflatoxin B₁, někdy aflatoxin M₁ a zbytek jako „suma ostatních aflatoxinů“

patulin – současně „zastupuje“ i kyselinu penicillovou
ochratoxin

nějaké trichotheceny – u nás tč. T-2 toxin a deoxynivalenol
mohou být i další – jednak z hlediska toxicity, jednak z hlediska karcinogenního potenciálu

◀ ▶ ↻ 🔍

Producenti mykotoxinů

Nejdůležitější rody

- ▶ *Aspergillus*
- ▶ *Penicillium*
- ▶ *Fusarium*

Nebezpečnost producentů

Produkce mykotoxinu může být druhovým znakem, častěji ale kolísá uvnitř druhu, někdy až mezi nulou a vysokými hodnotami

Proto rozlišujeme

potenciální toxinogenitu houba patří ke druhu, který je schopen produkovat mykotoxiny

toxinogenitu u daného záchytu byla prokázána produkce mykotoxinů (alespoň na modelovém substrátu)

◀ ▶ ↻ 🔍

Dělení mykotoxinů

Hlavní systémy

- ▶ podle chemické struktury
- ▶ podle mohutnosti toxicity
- ▶ podle účinků na úrovni makroorganismu
- ▶ podle účinků na úrovni buňky
- ▶ podle biosyntézy
- ▶ rozdělení na karcinogenní a nekarcinogenní

◀ ▶ ↻ 🔍

Detoxikace mykotoxinů

V malém měřítku (domácnost) je prakticky nemožná, ve velkém (výroba potravin a krmiv) je drahá a snižuje hodnotu detoxikovaných surovin.

V některých případech se používá speciální zpracování.

◀ ▶ ↻ 🔍

Detekce mykotoxinů

Přehled metod

- ▶ Fyzikálně chemické
 - ▶ Sloupcová chromatografie
 - ▶ TLC (HPTLC)
 - ▶ HPLC
- ▶ Biologické
 - ▶ Toxikologické
 - ▶ Mikrobiologické
 - ▶ Imunologické
 - ▶ RIA
 - ▶ ELISA

◀ ▶ ↻ 🔍

Obecný postup

Přehled

- ▶ Odběr a mixáž vzorku
- ▶ Předčištění a čištění
- ▶ Separace
- ▶ Detekce

◀ ▶ ↻ 🔍

Výhody a nevýhody

HPLC

- ▶ Vysoce citlivá a přesná detekce
- ▶ Vyžaduje náročné čistící postupy
- ▶ Může dávat chybné hodnoty při změně materiálu
- ▶ Instrumentální náročnost

TLC

- ▶ Méně přesná kvantitativní detekce
- ▶ Menší nároky na čištění
- ▶ Výrazně nižší cena
- ▶ Určitá pravděpodobnost nalezení látek, s nimiž se nepočítalo



Výhody a nevýhody

Toxikologické metody

- ▶ Jednoduché provedení
- ▶ Cena versus etika (v tom výhoda bezobratlých a mikrobiologických metod)
- ▶ Najde se vše jedovaté

RIA, ELISA

- ▶ Instrumentálně náročné
- ▶ Často se pracuje s neupraveným vzorkem
- ▶ Musí se upravit na konkrétní materiál
- ▶ Mohou být ovlivněny ve smyslu kladné i záporné chyby, i velmi obtížně předvídatelné
- ▶ Zachytí i příbuzné látky (v některých případech pozitivní, jindy zmátčivé)



Přehled chorob 1

Jisté mykotoxikózy

- ▶ Ergotismus
- ▶ Akutní kardiální beri-beri
- ▶ ATA

Mykotoxiny jako jeden z více faktorů

- ▶ Toxická hepatitida
- ▶ Primární hepatom
- ▶ Reyův syndrom
- ▶ Kwashiorkor
- ▶ Hyperestrogenismus
- ▶ Karcinom jícnu



Přehled chorob 2

Nejisté nebo nedostatečně prokázané

- ▶ Kardiomyopatie „kobaltového piva“
- ▶ Balkánská endemická nefropatie
- ▶ Pelagra
- ▶ Další nádory
- ▶ Poruchy imunity

Podíl na „tajemných a záračných“ jevech

- ▶ „Egyptské rány – smrt prvorozených“
- ▶ Jobovo onemocnění
- ▶ Některé příznaky čarodějnictví (Salemský proces)
- ▶ Některé příznaky vampyrismu

