

Mikotoksinlerin Genotoksik Etkileri

Genotoxic Effects of Mycotoxins: Review

Merve BECİT,^{a,b}
Sevtap AYDIN,^a
Terken BAYDAR^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Ankara

^bFarmakoloji AD,
Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Erzurum

Geliş Tarihi/Received: 10.02.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 20.04.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Terken BAYDAR
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
tbaydar@hacettepe.edu.tr

ÖZET Mikotoksinler, hem insan ve hayvan sağlığına olumsuz etkilere hem de ciddi ekonomik kayıplara neden olmaları açısından önemli riskler taşımaktadır. Mikotoksinlere maruziyet, asıl olarak yem ve gıdaların tüketilmesi ile olup, inhalasyon veya dermal yolla da temas söz konusu olabilmektedir. Mikotoksinler insan sağlığı üzerinde karaciğer, böbrek, bağışıklık, üreme ve gelişme sistemi gibi birçok organ ve sistemi olumsuz yönde etkileyebilmekte, düşük doz ancak kronik maruziyetlerinde özellikle genotoksik ve karsinojenik etkileri ile kansere yol açabilmektedir. Gıdalarda önemli risk oluşturan mikotoksinler arasında *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* ve *Alternaria* türlerinin oluşturduğu metabolitler yer almaktadır. Bu metabolitler arasında aflatoksinler, okratoksinler, zearalenon, trikotesenler, fusarium ve yeni keşfedilen *fusarium* mikotoksinler, patulin, alternaria toksinleri ve ergot alkaloidleri yer almaktadır. Günümüzde bazı mikotoksinlerin genotoksik olduğu artık bilinmektedir. Mikotoksinlerin genotoksik etki mekanizmalarına yönelik araştırmalar halen devam etmektedir. Her ne kadar in vitro çalışmalarda bazı mikotoksinlerin genotoksik etkileri gösterilmiş olsa da bu etkilerin in vivo koşullarla desteklenmesi, etki mekanizmalarının aydınlatılması ve epidemiyolojik çalışmalarla daha ileri değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu derleme makalesinde, ekonomik kayıplara yol açan, toplum ve hayvan sağlığı için riskleri olan ve gıda kirlenmeleri olarak sık karşılaşılan mikotoksinlerin neden olduğu genetik hasarlardan ve bu hasarın olası mekanizmalarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Aflatoksinler; mutajenler; okratoksinler; mikotoksinler; patulin; mutajenlik testleri; fusarium; alternaria; ergotamin

ABSTRACT Mycotoxins have significant risks in terms of their adverse effects on human and animal health and causing serious economic losses. Exposure to mycotoxins is primarily through the consumption of contaminant feed and food, which may be through the inhalation or dermal route. Mycotoxins can adversely affect many organs and systems such as liver, kidney, immune system, reproductive and developmental system on human health. In low dose but chronic exposures, especially it can cause cancer with genotoxic and carcinogenic effects. Mycotoxins reveal significant risks in terms of both adverse effects on human and animal health and serious economic loss. Mycotoxins, which have significant risks in food, include metabolites of *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* and *Alternaria* species, These metabolites include aflatoxins, ochratoxins, zearalenone, tricothecenes, *fusarium* and emerged *fusarium* mycotoxins, patulin, alternaria toxins and ergot alkaloids. Nowadays, it has known that some mycotoxins are genotoxic. Genotoxic studies on the mechanism of action of mycotoxins are still continuing. Although genotoxic effects of some mycotoxins have been demonstrated in the studies carried out in in-vitro conditions, their effects should be supported in in-vivo studies, their mechanisms of action should be clarified, and also this issue should be further evaluated with the epidemiological studies. In this review, the genetic damage caused by mycotoxins, which cause economic loss, have risks for public and animal health, and are common found as food contaminants, and possible mechanisms of this damage will be discussed.

Keywords: Aflatoxins; mutagens; ochratoxins; mycotoxins; patulin; mutagenicity tests; fusarium; alternaria; ergotamine

Ksenobiyotiklere maruziyet sonucunda DNA'da meydana gelen kalıcı değişikliklere "mutasyon" denir. Mutasyon, genotoksik etkinin nihai bir sonucudur. DNA molekülünde oluşan başlıca primer DNA hasarları; DNA sarmalındaki tek ve çift iplik kırıklarını, DNA bazları ve pro-

teinleri arasındaki çapraz bağlanmaları ve DNA bazlarına katımları içermektedir.¹ Mutasyona yol açan maddelerin, bir diğer ifadeyle mutajenlerin, DNA'da yaptığı bu primer hasarlar genellikle anında fark edilerek DNA onarım süreci ile onarılmaktadır. Ancak, DNA onarımı yeterli olmazsa DNA'daki bu kalıcı değişiklikler gen düzeyinde [baz değişimleri ve kalıp (çerçeve) kayması mutasyonları] veya kromozom düzeyinde (yapısal ve sayısal kromozom değişiklikleri) meydana gelebilmektedir.¹ Genotoksik maddelerin gen ve kromozom düzeyinde DNA yapı veya işlevlerini değiştirilmesi; genetik hastalıklara, doğumsal kusurlara, infertiliteye, yaşlanmaya ve kansere yol açabilmektedir.^{2,3}

X ışınlarının *Drosophila* üzerinde mutasyona yol açtığı belirlenmesi genotoksisite çalışmalarının başlamasında önemli bir rol oynamıştır.⁴ Günümüzde, doğrudan ya da dolaylı olarak genetik hasara yol açan ksenobiyotiklerin genotoksisite potansiyelinin belirlenmesinde, genetik yapısında hasar meydana gelen hücreleri belirleyebilen *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite testler tasarlanmıştır. Bu testler insan ve hayvanlar için tehlikenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.⁵ Genotoksisite testleri ile primer DNA hasarı, gen mutasyonları, kromozom değişimleri ve morfolojik dönüşümler belirlenebilmektedir. Bu testler arasında başlıca Ames testi, tek hücre jel elektroforez (Comet) tekniği, kromozomal sapma testi, mikroçekirdek yöntemi, kardeş kromatit değişim testi yer almaktadır.⁶

Ames testi (*Salmonella*/mikrozom mutajenite testi), kimyasal maddelerin mutajenik etkilerinin araştırılmasında kullanılan, test parametreleri açısından en iyi standardize edilmiş ve mutajen/karsinogen etkisi en iyi bilinen kimyasal maddeler ile geçerliliği en fazla kabul edilmiş bakteriyel test sistemlerinden biridir. Ames testinde, histidin operonunun değişik bölgelerinde çeşitli mutasyonlar içeren *Salmonella typhimurium*'un mutant suşları kullanılır. Bu testin esası, *S. typhimurium*'un yapay mutasyonla oluşturulmuş olan histidin sentezleme yeteneklerini kaybetmiş [histidin sentezinde görevli enzim fosforibozil adenozintrifosfat "adenosine triphosphate (ATPaz)" eksik olan] suş-

larının, sitokrom P-450 enzimlerini içeren memeli karaciğer post mitokondriyal süpernatant (S9) varlığında veya yokluğunda test bileşeni ile işleme tabi tutulduktan sonra, ikinci bir mutasyon geçirip histidini sentezleyebilmesi ve histidinden bağımsız ortamda çoğalması (revertant bakteri meydana gelmesi) esasına dayanmaktadır. Histidinsiz ortamda üreyebilmelerine yol açan ve kendiliğinden geri mutasyona uğrayan koloniler sayılarak mutajenite belirlenmektedir.⁷

Tek hücre jel elektroforez tekniği ile yapılan Comet testi, tek bir hücre bazında DNA hasarının belirlenmesi için yaygın olarak kullanılan, nispeten hassas, güvenilir, basit ve hızlı bir testtir. Agara gömdürülen hücrelerin lize edilmesi, alkali pH'de DNA sarmalının açılması ve elektroforezde belli bir elektrik akımında kırılmış ve hafiflemiş DNA parçacıklarının çekirdekten hızlı göçüne bağlı bir yöntemdir.⁸

Kromozomal sapma testi, mutajenler tarafından indüklenen çeşitli yapısal ve sayısal kromozomal anormalliklerin saptanması amacıyla sıklıkla kullanılan standart bir yöntemdir. Kromozom kırıkları DNA'daki onarılmamış çift zincir kırıklarından, yeni yapıya sahip kromozomlar ise DNA'daki zincir kırıklarının yanlış onarılmasından kaynaklanmaktadır. Genetik materyalde oluşan bu tip hasarlar onarılmadığında, ortaya çıkan yüksek kromozomal sapma frekansı artmış kanser riskine işaret etmektedir.⁹

Mikroçekirdek yöntemi, kromozomda oluşan sayısal ve yapısal anormalliklerin gösterildiği testtir ve mikroçekirdek oluşumu esasına dayanmaktadır. Mikroçekirdek, tüm kromozomun veya kromozom parçalarının hücre bölünmesi sırasında yavru çekirdek olarak ana çekirdek dışına çıkmasıdır.¹⁰

Kardeş kromatit değişimi "sister chromatid exchange (SCE)" testi, kromozomda yapısal anormalliklerin gösterildiği bir testtir ve kromozomun kardeş iki kromatitlerinin homolog lokusları arasında DNA replikasyon ürünlerinin simetrik değişimi esasına dayanmaktadır.¹¹

Bir ksenobiyotığın genotoksik etkisinin saptanmasında tek bir testin yeterli olmayışından do-

layı, in vitro ve in vivo testlerin birlikte yürütüldüğü standart test sistemlerinin gerekliliği düşünülmektedir.^{12,13} Bu bağlamda da Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı “United States Environmental Protection Agency (EPA)”, Ekonomik İş Birliği ve Kalkınma Örgütü “Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD)”, Uluslararası Uyum Konferansı “International Conference on Harmonisation (ICH)” gibi çeşitli kuruluşlar tarafından, belirli sıklıklarla güncellenen genotoksisite izleme rehberleri yayımlanmaktadır.¹³

Mevcut kılavuzlarda, genotoksik etkinin değerlendirilmesine yönelik belirlenen standart test sistemi iki seçenek sunmaktadır.⁵

Birinci seçenek

a) Bakterilerde gen mutasyon testi (Ames testi),

b) Kromozomal hasarın saptanmasına yönelik sitogenetik test (in vitro metafaz kromozom aberrasyon testi veya in vivo mikronükleus testi) veya fare lenfoma timidin kinaz *in vitro* gen mutasyon testi

c) İn vivo genotoksisite testleri.

İkinci seçenek

a) Bakterilerde gen mutasyon testi (Ames testi)

b) Genotoksisitenin in vivo olarak iki farklı dokuda değerlendirilmesi: sıklıkla kemirgen hematopoetik hücreleri ile yapılan mikronükleus testi ve ikinci bir in vivo test (genellikle karaciğer dokusunda DNA zincir kırıklarının belirlenmesi).

Mikotoksinler, bazı küf mantarları tarafından belirli nem ve ısı koşullarında oluşturulan, insan ve hayvanlarda istenmeyen, fizyolojik ve patolojik değişiklikler meydana getiren toksik metabolitlerdir.^{14,15} Günümüzde küf mantarları tarafından üretilen yüzlerce mikotoksin varlığından söz edilmektedir. Ancak, her küf mantarı türü toksik özelliğe sahip olmadığı gibi, her sekonder metabolit de toksik etki göstermez. Özellikle *Aspergillus*, *Penicillium*, *Claviceps*, *Fusarium*, *Alternaria* gibi bazı küf mantarlarının belirli nem ve ısı koşullarında oluşturduğu mikotoksinlerin insanlarda çeşitli hastalıklara ve ölüme yol açabildiği bilinmektedir. Mikotoksin kontaminasyonu gelişmiş ülkeler de dâhil

olmak üzere tüm dünyada ciddi bir sorundur. Bu toksinler ekonomik kayıplara yol açabildiği gibi insan sağlığını tehdit eden hepatotoksik, nefrotoksik, karsinojenik, immünsüpresif, teratojenik ve genotoksik etkiler gibi toksik etkilere neden olabilmektedir.¹⁵⁻¹⁸

Mikotoksinler; fındık, kurutulmuş meyve, kahve, baharat, tohum, mısır, buğday gibi ürünlerde yaygın olarak bulunabildiği gibi yemlerde ve süt, peynir, et gibi hayvansal ürünlerde de bulunabilmektedir.¹⁹ Gıdalarda en çok bulunan mikotoksinler arasında başlıca; *Aspergillus* türleri tarafından üretilen aflatoksin (AF) ler, *Aspergillus* ve *Penicillium* tarafından üretilen okratoksinler, *Fusarium* türleri tarafından üretilen fusarium, zearalenon, trikotesenler ve yeni keşfedilen “*emerging*” mikotoksinler (fusaproliferin, moliniform, böüverin, enniatin), *Penicillium* ve *Aspergillus* tarafından üretilen patulin (PAT), *Alternaria* türleri tarafından üretilen altenuen, alternariol, alternariol metil eter, albertoksin, tenazonik asit, *Claviceps* tarafından üretilen ergot alkaloidleri yer almaktadır.^{20,21}

Mikotoksinlere maruziyet genellikle, kontamine yem ve gıdaların tüketilmesi yoluyla olur.^{21,22} İnsan ve hayvanlarda mikotoksinlerin yol açtığı zehirlenmelere “mikotoksikoz” denir ve mikotoksin türüne, maruz kalınan doz ve zamana bağlı olarak farklı toksik etkiler gözlemektedir.²¹ Bu toksinlerin öneminin kavranmasındaki dönüm noktası, 1960 yılında gerçekleşen, İngiltere’de binlerce hindinin ölümü ile sonuçlanan “Turkey X” hastalığıdır ve yemlerin kanserojen etkiye sahip olan AF ile kontamine olduğunun belirlenmesidir.²³

Mikotoksinlerin toksik etkilerinin belirlenmesi ve etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik araştırmalar, toksik etkilerin önlenmesi amacıyla uzun yıllardır devam etmektedir.^{21,24-26} Birçok mikotoksin genotoksisite ve kanser ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin; AFB1’in hepatoselüler kansere neden olduğunun gösterilmesiyle, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı [International Agency for Research on Cancer (IARC)] tarafından “Grup I”, kesin insan karsinojeni olarak kabul edilmiştir.²⁷ Bir diğer örnek, mısır patojenleri olarak bilinen fumonisinlerin özofagus kanseri insidansın-

TABLO 1: Mikotoksinlerin uluslararası kanser araştırma ajansına göre sınıflandırılması.

Aflatoksin B1 (AFB1)	Grup I	⇒ Bilinen insan kanserojeni
Aflatoksin M1 (AFM1)		
Okratoksin A (OTA)	Grup IIB	⇒ İnsanda muhtemel kanserojen
Sterigmatosistin (STER)		
Deoksinivalenol (DON)		
Fumonisin B1 (FB1)		
Fusarenon-X		
Nivalenol (NIV)		
Patulin (PAT)	Grup III	⇒ İnsanda kanserojen olarak sınıflanamayanlar
Sitrinin		
Trikotesen T-2		
Trikotesen HT-2		
Zearaleron (ZEN)		

daki artıştan sorumlu tutulmasıdır.^{28,29} Mikotoksinlerin IARC sınıflandırılması Tablo 1’de görülmektedir.

Bu sekonder metabolitlerin benzer metabolik yollar üzerinden toksik etkilere yol açtığı öngörülse de özgün toksik etki mekanizmaları olan mikotoksinler de söz konusudur.²² Mikotoksinler ve hatta metabolitleri tarafından uyarılan sitotoksisitenin moleküler mekanizmasında oksidatif stresin tetiklenmesi, protein sentezinin inhibisyonu ve bunlara bağlı olarak DNA hasarı, lipid peroksidasyonu, hücre döngüsünün durdurulması, hücre ölümü vb. metabolik bozukluklar sayılabilir.²² Bazı mikotoksinlerin DNA katım ürünleri oluşturarak, DNA metilasyonunu değiştirirerek, oksidatif stres aracılığı ile vb. mekanizmalarla genotoksisiteye ve karsinojene yol açtığı belirlenmiştir. Ancak, sitotoksisite altında yatan mekanizmaların daha ileri çalışmalar ile aydınlatılması beklenmektedir.²²

Bu çalışmada, gıdalarda yaygın bulunan ve halk sağlığı riski oluşturan mikotoksinlerin genotoksisitesinden söz edilmiştir.

AFLATOKSİNLER

“Turkey X” hastalığı ile binlerce hindinin ölümünden sonra belirlenen ve bilinen insan karsinojeni olarak sınıflanan AF’ler esas olarak *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* türleri tarafından

üretilen toksik metabolitlerdir.³⁰ AF’ler kimyasal yapılarına göre iki ana gruba ayrılır: İlk grup difurokumarosiklopentenon yapı taşıyan AFB1, AFB2, AFM1 ve AFM2; ikinci grup ise difurokumarolaktan yapı taşıyan AFG1, AFG2’dir. AF’lerin isimlendirmesine bakıldığında, ultraviyole ışık altında mavi (*blue*) ve yeşil (*green*) floresans verme özelliğine göre renklerin baş harfleri kodlanarak AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 olarak adlandırılır. AFM1 ve AFM2 ise AFB1’in karaciğerde sitokrom P-450 enzim sistemleriyle biyotransformasyon sonucu oluşan monohidroksillenmiş metabolik türevidir. AF ile kontamine olan besin tüketen memelilerin özellikle süt (*milk*) salgısında bulunmasından dolayı “M” harfi ile kodlanmıştır.^{21,31}

İnsanların AF’lere sıklıkla kontamine yem ile beslenen kümes, küçükbaş ve büyükbaş hayvanlardan elde edilen et, süt, peynir, yumurta ve fındık, tahıl, pirinç gibi ürünlerin tüketimi ile gıda yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak maruz kalabildiği bilinmektedir. AF’ler pişirme, ekstrüzyon (yüksek sıcaklık ve basınçta kısa sürede pişirme), kavurma gibi ısı işlemlere karşı dirençlidir; dolayısıyla kavurulmuş fındık gibi işlenmiş kontamine gıdaların tüketimi de maruziyeti engellemez.^{20,21}

AF’lerin kronik maruziyeti; teratojenite, mutajenite, immünsüpresyon, kanser, ensefalopati, pulmoner interstisyel fibroz gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir.^{20,32} Difuranokumarin yapılı AF’ler içerisinde, çeşitli besin ve tohumlarda kirletici olarak en fazla bulunan ve bilinen en toksik etkili olanı *A. flavus* tarafından üretilen AFB1’dir. Hepatoselüler karsinoma ile ilişkili bulunan AFB1, Grup I karsinojen olarak sınıflandırılır iken, ana metaboliti olan AFM1 Grup IIB karsinojen olarak sınıflandırılmıştır.^{33,34} AF’lerin in vivo ve in vitro çalışmalarda klastojenik bir etmen olduğu gösterilmiştir. 1980’li yıllardan bu yana AFB1’in kromozomal sapmalara, mikroçekirdek oluşumuna, kardeş kromatit değişimine, programsız DNA sentezine ve DNA zincir kırıklarına yol açtığı bilinmektedir.¹³ AFB1’in ekstrahepatik siklusa katıldığı ve esas olarak da metabolik aktivasyonla oluşan 8,9-epoksit metaboliti aracılığı ile DNA’yı değiştirebilecek katımlar meydana getirdiği ve DNA hasarına yol açtığı gösterilmiştir.³⁵

AFB1'in epoksit radikali, moleküler (AFB1-N7-guanin katım ürünü, p53 protein miktarında azalma, apoptozda artma), biyokimyasal [reaktif oksijen türleri (ROT) nde artma, hücre canlılığında azalma, mitokondriyal aktivitede azalma] ve morfolojik (hücre membran hasarı, hücre iletişimde bozulma, mitokondriyal hasar) değişikliklere neden olmaktadır.³⁶ Yapılan çalışmalarda AFB1'in ekso-epoksit formunun DNA'da guaninin N7 konumuna bağlanarak 8,9-dihidro-8-(N7-guanil)-9-hidroksi AFB1 katım ürününü meydana getirdiği, bu katım ürününün de p53 tümör süpresör geninde 249. kodonun üçüncü bazında guanin-timin çapraz geçişine yol açarak mutasyona neden olduğu ve kanseri indüklediği gösterilmiştir. 8,9-epoksit formu daha sonra 8,9-dihidro-AFB1'e metabolize olmaktadır. Bu metabolit, hücre proteinlerindeki lizin aminoasitine bağlanarak hücre hasarına ve hücre ölümüne yol açarak apoptozu artırmaktadır.³⁷ AFB1'in neden olduğu hücre hasardan hem doğrudan DNA katım ürünü oluşturması hem de reaktif oksijen radikalleri (ROR) oluşumunu artırarak kromozomal hasara yol açması, lipid peroksidasyonu tetiklemesi, hücre membran hasarına yol açması sorumlu tutulmaktadır.³⁸ AFB1'in neden olduğu yapısal ve/veya sayısal kromozom değişikliklerin ve hepatotoksisitenin azaltılması için çeşitli önleyici/koruyucu maddeler ile araştırmalar devam etmektedir.³⁹⁻⁴¹

AFB1'e kronik maruziyet sonucu meydana gelen karaciğer kanserine yönelik bireysel duyarlılığın belirlenmesi amacıyla yapılan bir toksikogenetik çalışmada, kodon 247 *XRCC4* gen bölgesinin karaciğer kanser riskini artırıcı özellikte polimorfik olabileceği gösterilmiştir.⁴² 8-hidroksi-2'deoksi-guanozin (8-OHdG); en sık belirlenen ve belirteç olarak kabul edilen oksitlenmiş bir DNA nükleozitidir. AFB1 maruziyeti sonucu oksidatif strese bağlı 8-OHdG düzeyinin arttığı, bu bileşiğin mutajenik ve genomik kararsızlığa yol açtığı belirlenmiş ve AFB1'in karsinogenitesinde katkısının olduğu rapor edilmiştir.⁴³

OKRATOKSİNLER

Okratoksin kontaminasyonu yaygın olarak arpa, mısır, buğday, yulaf, çavdar gibi tahıl ve tahıl ürünlerinin yanı sıra, hayvansal ürünler ve çeşitli sebze-

meyve, baharatlar, bebek maması, çay, kahve, kakao, üzüm suyu, şarap gibi gıdalarda bulunabilmektedir.⁴⁴ *Aspergillus ve Penicillium* küf mantarlarının bazı türleri tarafından üretilen okratosinler, ilk kez keşfedildikleri *Aspergillus ochraceus* küf mantarı ile adlandırılmışlardır. Okratoksin grubuna ait en sık karşılaşılan mikotoksinler arasında okratosin A (OTA) ve genellikle OTA ile birlikte oluşan sitrinindir.⁴⁵ Toksik etki yönünden benzerlik gösteren bu iki mikotoksinin hedef organları böbreklerdir. OTA ve sitrinin içeren gıda tüketiminin Balkan endemik nefropatisi ve üriner sistem tümörleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.^{45,46} OTA'nın hayvanlar ve insanlarda böbrek ve karaciğer toksini olduğu, genotoksik, immünotoksik ve teratojenik etkili olduğu, mide, özofagus ve testis kanseri ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir.^{44,47,48}

1993 IARC raporunda, OTA ile ilgili genotoksisite verilerinde negatif sonuçlara yer verilse de mevcut birçok çalışmada, OTA'nın insan hücrelerinde, fare ve sıçan gibi diğer memeli hücrelerinde DNA hasarına, mikroçekirdek ve DNA katım ürünü oluşumuna yol açarak genotoksik etki gösterebileceği bildirilmiştir.^{13,47,49-53} OTA'nın temel toksik etki mekanizması, fenilalanine yapısal benzerliğinden dolayı, fenilalanine substrat olarak kullanan birçok enzimi, özellikle fenilalanin-tRNA sentetazı inhibe ederek protein, DNA ve RNA sentezini inhibe etmesidir.⁵⁴ Ayrıca, ROT üretimini artırması ve lipid peroksidasyonunu artırarak hücre membranında hasar oluşturması da karsinogenik etkisi altında yatan diğer mekanizmalardır.⁵⁵

OTA'nın; hücrelerin antioksidan koruma proteini olan AP-1'i, glutasyon transkripsiyonunu düzenleyen molekül nükleer faktör eritroid 2 p45-ilişkili faktörün (Nrf2) aktivasyonunu, glutasyon-S-transferazı ve sitoprotektif enzimlerin aktivasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir. Söz konusu mekanizmalara ek olarak, OTA'nın hücre proliferasyonunu, hücre döngüsünde değişimleri ve apoptozu artırması, ATP azalmasına bağlı olarak mitokondriyal solunumu inhibe etmesi de kanserojen etki mekanizması olarak düşünülmektedir.^{20,56-59} OTA'nın genotoksik etkisini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, metafaz-anafaz fazını engellediği, kromozomda yapısal ve sayısal de-

ğişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.⁶⁰ Bu değişikliklerin mikrotübüler sistemin organizasyonunun bozulmasına ve histon-asetil-transferaz (HAT) enziminin inhibe olmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Gen ifadesinin düzenlenmesinden sorumlu olan HAT enziminin inhibisyonuyla DNA onarımı, hücre döngüsünün kontrolü ve mitoz hata onarımı, hücre çoğalması ve genetik bozuklukların düzenlenmesi inhibe olmaktadır.⁶¹ OTA'nın hücre döngüsüne etkileri için yapılan in vitro bir çalışmada, mide epitel hücrelerinde G2 fazını bloke ettiği gösterilmiştir.⁶² OTA maruziyetinin DNA ve kromozom hasarına neden olduğu ve dokular arasında farklılık gösteren DNA katım ürünleri oluşturduğu da bildirilmektedir. Dolayısıyla farklı metabolik aktivasyon yolları olabileceği düşünülmektedir.⁶³

Ames, in vitro kardeş kromatit değişimi testi ve *Escherichia coli* ile yapılan DNA onarım testlerinde OTA'nın mutasyonu indüklediği bildirilmiştir.⁶⁴ OTA'nın doğrudan genotoksik etkisini belirleyen moleküler çalışmalarda, DNA'ya bağlandığı yönünde pek çok görüş bulunmaktadır. Ancak, doğrudan genotoksik etkisinin altında yatan mekanizmalar üç başlık altında toplanmıştır: Biyoaktivasyon, DNA katımı ve mutajenite. OTA'nın biyoaktivasyonunu takiben DNA'ya kovalent bağlanabilen elektrofilik metabolitler mutasyona ve malign tümör oluşumuna yol açabilmektedir.⁴⁷ Genotoksisteye neden olan metabolitler Şekil 1'de görülmektedir.⁴⁷

OTA ile birlikte oluşan sitrininin genotoksik etkisi ise tartışmalıdır ve doz bağımlı sitotoksik etki gösterdiği bildirilmektedir.⁶⁵ Sitrininin ve metabolitinin mutajenik etki göstermediği rapor edilmiştir.⁶⁶ Mevcut bilgiler sitrininin insanlarda karsinojen olmadığı yönündedir. Deney hayvanla-

rında karsinojenik etkisine dair sınırlı veri olması ve insanlarda karsinojen olduğuna ilişkin kanıt bulunmadığı için sitrinin Grup III olarak sınıflandırılmaktadır.³⁴ Sitrininin OTA'nın karsinojenik etkisini artırabileceği bildirilmektedir.^{67,68} Bununla birlikte, sitrininin doğrudan DNA'da hasar oluşturan etkisi üzerine çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Yeşil maymun böbrek fibroblast hücrelerinde (Vero) tek hücre jel elektroforez tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada DNA hasarı yaptığı belirlenmiştir.⁶⁰ Bir başka çalışmada, sitrinine maruz bırakılan çeşitli hücre hatlarında mikroçekirdek frekansının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir.⁶⁶ Sitrinin sitotoksitesisi farklı hücre hatlarında ve türlerinde değişiklik göstermektedir. Sıçanlarda, genotoksik bir etki göstermeden oksidatif stresi artırdığı, mitokondriyal olayları aktive ederek apoptozu artırdığı ve hücre döngüsünün ilerlemesini değiştirerek, özellikle böbreklerde karsinojenite riskinde artışa neden olabileceği belirtilmiştir.^{67,68}

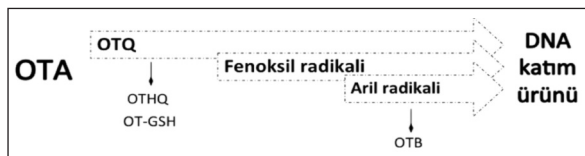
FUSARIUM TOKSİNLERİ

Tahıl ve tahıl ürünleri gibi gıdalarda en çok belirlenen fusarium toksinleri fumonisinler, trikotesenler [deoksinivalenol (DON), nivalenol (NIV), T-2, HT-2], zearalenon ve yeni keşfedilen "emerging" mikotoksinler olarak gruplandırılan enniatinler (ENN), fusaproliferin, moniliformin, böuverisin (BEA) dir.⁶⁹

FUMONİSİNLER

Mısır ve soya fasulyesinin doğal kontaminantları olarak bilinen fumonisinler, *Fusarium moniliforme* başta olmak üzere *Fusarium dlamini*, *Fusarium subglutinans*, *Fusarium napiforme*, *Fusarium proliferatum* ve *Fusarium anthophilum* gibi *Fusarium* küf mantarları tarafından üretilmektedir.^{70,71}

Fumonisinler, sfingolipitlerin prekürsörü olan sfinganin ve sfingozin ile güçlü yapısal benzerlik göstermekte ve bu nedenle sfingolipitlerin biyosentezini inhibe etmektedir. Hücre membranının önemli bileşenlerinden olan sfingolipitlerin sentezinin inhibe olması hücre büyüme ve farklılaşma aşamalarını etkileyerek hücre morfolojisinde değişikliğe yol açmaktadır. Fumonisinler yüksek konsantrasyonlarda, sfinganin açılması ve sfing-



ŞEKİL 1: Okratoksin A biyoaktivasyonu ile oluşan genotoksik metabolitler
OTA: Okratoksin A; OT-GSH: OTA-glutasyon konjugatı; OTQ: OTA-kinon;
OTHQ: OTA-hidrokinon; OTB: Okratoksin B.

gozinin yeniden kullanımını katalize eden ve sfingolipit biyosentezinde önemli bir enzim olan seramid sentaz enzimini inhibe etmektedir. Bu inhibisyon sonucu sfinganin ve diğer sfingoidlerin birikmesi ile hücre büyümesi ve farklılaşması değişmekte, apoptoz gibi birçok hücreyel yolakta toksik etkiler görülmekte; lipit peroksidasyonu sonucu oksidatif stres indüklenmektedir. Tüm bu toksik etkiler fumonisinler ile tetiklenen kanser mekanizmaları olarak ileri sürülmektedir.⁷² Bununla birlikte, insan ve hayvan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri ile fumonisinlerin toksik etki mekanizmasındaki belirsizlikler devam etmektedir.

Fumonisinler arasında doğada en sık rastlanan ve toksikolojik açıdan en önemli toksin fumonisin B1 (FB1) dir.⁷³ Atlarda küflü mısır zehirlenmesi veya "equine leukoencephalomalacia (ELEM)" olarak adlandırılan ölümcül nörolojik bir hastalığa neden olması ve domuzlarda pulmoner ödeme yol açması FB1 için en bilinen durumlarıdır.⁷⁴ Epidemiyolojik araştırmalar, insanlarda özofagus kanseri görülme sıklığı ile fumonisinler arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir.⁷³ FB1'in hedef organı karaciğer ve böbrek olmakla birlikte, doz bağımlı olarak çeşitli organları da etkileyebileceği deney hayvanlarında gösterilmiştir. Özellikle FB1'in neden olduğu toksik etkiler arasında hepatotoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite, kardiyotoksisite ve pulmoner toksisite sayılabilmektedir.^{20,75}

FB1'in genotoksik mi yoksa epigenetik bir toksin mi olduğunun belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar devam etmektedir. Çeşitli hücre hatlarında yapılan in vitro mikroçekirdek ve Comet testlerinde FB1'in DNA hasarına neden olduğu gösterilmiştir.^{76,77} FB1'in DNA hasarı oluşturduğu bilinmektedir; ancak, bu toksik etkinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. FB1'in genotoksik etkisi ve etki mekanizması hâlen önemli bir tartışma konusudur.^{38,78,79} FB1'in neden olduğu DNA hasarının doğrudan değil, oksidatif hasarı indükleyerek, DNA hipometilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir.^{80,81} FB1'in epigenetik mekanizmalar ile insan genom stabilitesini bozduğu ve tümör gelişimine neden olduğu belirtilmektedir. FB1'in DNA

hipometilasyonu indükleyerek ve DNA metilaz/demetilaz dengesini değiştirerek kanserde başlatıcı ve ilerletici rol oynadığına ilişkili veriler bulunmaktadır.⁸¹ Birçok çalışmada, FB1'in lipit peroksidasyon ve serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşumunu in vivo ve in vitro ortamda artırarak DNA'ya hasar verdiği bildirilmektedir. Antioksidan maddelerin de bu hasarları azaltabildiğine dair çalışmalar bulunmaktadır.^{82,83}

ZEARALENONLAR

Fusarium türlerinden özellikle *Fusarium graminearum* küf mantarı tarafından oluşturulan zearalenon (ZEN), insan ve hayvan sağlığını olumsuz etkileyerek ekonomik kayıplara yol açan diğer bir mikotoksindir. Genellikle mısır, buğday, yulaf, arpa, çavdar ve süt kontaminasyonudur. Sıklıkla fumanosinlerin DON ile birlikte oluşması, sinerjistik toksik etki göstermesine neden olmaktadır.^{25,84}

ZEN'lerin ve metabolitlerinin memelilerde hücreyel işlev bozukluğuna, hücre morfolojisinde ve organizasyonunda değişikliklere, genetik materyalde hasara, üreme sistemi hastalıklarına, immünotoksisiteye, hepatotoksisiteye, nefrotoksisiteye ve kansere yol açtığı çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir. Pubertal değişiklik, endometriyal adenokarsinoma, hiperplazi, hepatokarsinoma gibi insanlarda etiyojisi bilinmeyen çeşitli hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir.^{22,69,85-87} ZEN ve metabolitleri 17 β -estradiol yapıcı benzerlikleri ve östrojenik etkilerinden dolayı, endokrin sistem bozucusu olarak bilinmekte ve en çok da üreme sisteminde toksisiteye neden olmaktadır. ZEN'nin bazı hayvan türlerinde ve muhtemelen insanlarda östrojenik etki ile ilişkili olduğu düşünülen üreme bozukluklarına, testis toksisitesine ve genotoksisiteye yol açtığı bildirilmektedir.^{18,20,30,88} Folikül stimüle edici hormonu inhibe ederek folikül olgunlaşmasında gecikme, libidoda değişiklik, yalancı gebelik, testiküler atrofi, spermatogenezde azalma ve infertilite gibi etkiler ile üreme sistemi üzerinde toksik etkilere neden olduğu deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.^{21,69} ZEN'nin insan ve kemirgenlerde hematolojik ve immünojenik parametreleri etkilediği gösterilmiş-

tir. ZEN'nin toksik etkilerinin ve mekanizmalarının araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak, ZEN'nin hepatotoksik, hematotoksik, immünotoksik, genotoksik etkileri ve altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. ZEN'nin mitokondri ve/veya lizozomu hedefleyerek apoptozu artırdığı farklı hücre hatlarında gösterilmiştir.⁸⁶ ZEN'nin hormonal aktivite ve genotoksik etkisinden dolayı karsinojen olabileceği öngörülmektedir.⁸⁹

İnsan bronşiyal epitel hücrelerinde (BEAS-2B), olası apoptoz mekanizması ROT artışı, DNA hasarı, DNA replikasyonun baskılanması, hücre döngüsünün G1/S fazının durması ve DNA tamir mekanizmasının baskılanması olarak bildirilmiştir.⁹⁰ Oksidatif stres artışının, lipid peroksidasyonuna da neden olduğu, hücre proliferasyonunu ve makromoleküllerin sentezini inhibe ettiği ve genotoksik etkilere neden olabileceği belirtilmektedir.^{91,92} İnsan embriyonik böbrek hücrelerinde (HEK293) Comet yöntemi ile yapılan bir diğer çalışmada, ZEN'nin indüklediği lizozomal hasar sonucu DNA kırıklarının oluştuğu; ancak, genotoksik etkinin ROT ile ilişkisinin değerlendirilmesi için antioksidan maddelerin bulunması durumunda oksidatif stresten bağımsız olarak DNA hasarına neden olduğu bildirilmiştir.⁹³ ZEN ve metabolitlerinin DNA katım ürünleri ve DNA lezyonlarının oluşumunu artırdığı, mikroçekirdek ve DNA hata oluşum sıklığını artırdığı in vivo (fare kemik iliği hücreleri) ve in vitro (Çin hamster ovaryum hücreleri, Vero, DOK ve Caco-2 hücreleri) birçok çalışmada rapor edilmiştir.^{88,94-97} ZEN ve metabolitlerinin genotoksik etkilerinin, kromozom aberasyon testi ile karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada; ZEN ve α -zearelenol (ZOL)'un β -ZOL'ye göre daha fazla DNA hasarına neden olduğu in vivo (Balb/c fareleri) ve in vitro (İnsan servikal karsinoma hücreleri, HeLa) olarak gösterilmiştir.⁹⁸ ZEN ve metabolitlerinin (α -ZOL ve β -ZOL) insan meme bezlerinde östrojen reseptörlerini uyardığı, çeşitli proteinlerin ekspresyonunu düzenleyerek apoptozu inhibe ettiği ve meme karsinoma hücrelerinin (MCFF-7) proliferasyonunu artırdığına ilişkin çalışmalar mevcut olsa da IARC tarafından Grup III karsinojen olarak listelenmiştir.^{20,34}

TRİKOTESENLER

İlk kez trikotesen grubuna ait bir metabolit, *Trichothecium roseum*'dan izole edildiği için gruba bu isim verilmiştir. Trikotesenler, birçok tür küf mantarı tarafından, en fazla da *Fusarium* cinsi tarafından üretilmektedir. Buğday, arpa, yulaf, çavdar, mısır, soya fasulyesi ve meyveler *Fusarium* türleri bakımından yüksek kontaminasyon riski taşıyan tarım ürünleridir.¹⁹

1940'lı yıllarda trikotesenler ile kontamine buğdayların tüketimiyle binlerce insanın ölümüyle sonuçlanan ve lökositlerdeki belirgin azalma ile karakterize edilen "Alimentary toxic aleukia (ATA)" mikotoksikozuna neden olduğu bilinmektedir.⁹⁹ Trikotesenler ile ilgili dikkat çekici diğer bir önemli özellik, immünsüpresif etkilerinden dolayı biyolojik silah olarak da kullanılabilmesidir. Trikotesene maruz kalan konakçı, enfeksiyona açık/yatkın hâle gelmektedir.¹⁰⁰

Günümüze kadar insan ve hayvan sağlığını tehdit eden seskiterpen iskeletini taşıyan 200'den fazla trikotesen belirlenmiştir. Trikotesenler fonksiyonel grup farklılıklarına göre A, B, C ve D olmak üzere dört grupta sınıflandırılır. A grubundan T-2, HT-2, diasetoksissirpenol; B grubunda DON, NIV, fusarenon-X; C grubunda krotosin ve D grubunda roridin A, verukarin A ve satratoksin H toksikolojik önemi olan mikotoksinlerdendir.^{21,69,101,102}

Trikotesenlerin nefrotoksik, teratojenik ve karsinojenik etkileri de bulunmaktadır. Bu etkilerin mekanizması, peptidil transferaz ile etkileşme ve ribozomal büyük alt birime (60S'e) bağlanarak ökaryotik protein sentezini inhibe etme olarak düşünülmektedir. Trikotesenlerin, peptidil transferaz enzim inhibisyonu aracılığıyla DNA ve RNA sentezini bozarak genotoksisiteye yol açıp açmadığı tartışma konusudur.^{21,103}

Trikotesen maruziyetinin insanlarda gastroenterit gibi akut yanıtlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu etki, trikotesenlerin DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ederek barsak epitel hücreleri gibi mitotik aktivitesi yüksek olan dokularda hücre çoğalmasında değişimlere yol açarak barsak toksisitesini indüklemesi ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Barsak epitel hücreleri gibi deri hücreleri, lenfoitler ve eritroid hücreler dahil mitotik aktivitenin fazla olduğu hücrelerin özellikle etkilendiği belirtilmektedir.^{21,107,108} Trikotosenlerin mitokondriyal fonksiyonları etkilediği, lipid peroksidasyonunu değiştirdiği, membran stabilitesini bozduğu ve hücre ölümünü uyardığı gösterilmiştir.^{109,110}

A grubu trikotosen ailesine ait T-2 toksini diğer trikotosenlere göre tahıllarda kirletici olarak daha az bulunmasına rağmen, trikotosenler arasında en yüksek toksisiteye sahip olması nedeni ile dikkat çekmektedir.⁶⁹ Toksikitede T-2 toksininin asıl hedefi immün sistemdir.¹¹¹ T-2 toksininin majör metaboliti ise HT-2 toksindir.¹¹² Avrupa Gıda Güvenliliği Otoritesi [European Food Safety Authority, (EFSA)] 2011 yılında T-2 ve HT-2 toksinleri için yaptığı değerlendirmede, Comet yöntemi kullanılarak DNA hasarının in vitro olarak incelendiği çalışmalardan negatif sonuçların alındığını belirtmiştir. Ayrıca, 2001 yılından bu yana T-2 toksininin sitogenetik hasarına dair yeni bir veri olmadığı, T-2 toksininin genotoksik etkisi üzerine epidemiyolojik bir kanıtın bulunmadığı ve Ames, mikroçekirdek, kromozomal sapma testlerinde negatif sonuçlandığı bilgisi yer almaktadır.¹¹³

T-2 toksinin, tiyol grubuna bağlanarak glutasyonu etkisizleştirerek serbest radikal oluşumunu artırdığı, lipid peroksidazı indükleyerek membran stabilitesini bozduğu, apoptozu indüklediği ve DNA, RNA sentezini bozarak protein sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir.^{111,114-116}

Comet yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada, T-2 toksininin tavuklarda doz bağımlı olarak DNA hasarına yol açtığı ve genotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir. Ancak, T-2 toksininin genotoksisite mekanizmasının kesin olarak belirlenmesi için daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır.¹¹⁷

Diğer tehlikeli trikotosenler, tahıllarda yaygın oluşan ve ciddi ekonomik kayıplara neden olan DON ile doğada genellikle DON ile birlikte bulunan, yapısal ve toksikolojik olarak benzerlik gösteren NIV'dir.^{69,118-120} EFSA, 2014 yılında DON ve NIV'nin genotoksitesite üzerine verilerin yetersiz olduğunu bildirmiştir. DON'nin fare kolon ve

kemik iliğinde mikroçekirdek oluşumunu indüklediği ve hem DON hem de NIV'nin glutasyon eksikliğinde bile DNA'da hasar oluşturmadığı rapor edilmiştir.¹²⁰ DON, IARC tarafından Grup III karsinogen olarak sınıflandırılmaktadır.³⁴ DON'nin ribozomal peptidil transferazın aktif bölgesi ile doğrudan etkileşerek protein sentezini inhibe ettiği, stres kinazların aktivasyonu ile ribotoksik stres yanıtını artırdığı bildirilmiştir. Ancak, DNA hasarına ve hücrel toksisiteyi hangi mekanizmalar ile artırdığı hâlen tartışma konusudur.^{69,108,121,122} DON'nin anöjenik aktivitesinden dolayı mikroçekirdek oluşumunu ve kromozomal anormallikleri artırdığını, ayrıca oksidatif DNA hasarını uyardığını gösteren in vitro çalışmalar da bulunmaktadır.^{123,124}

İnsan kolon karsinoma (Caco-2) ve insan hepatoselüler karsinoma (HepG2) hücreleri ile yapılan Comet testinde, DON'nin DNA hasarına neden olduğu, kemik iliği hücrelerinde klastojenik ve/veya anöjenik etkilerini belirlemek üzere yapılan mikroçekirdek testinde pozitif sonuç verdiği bildirilmiştir. DON'nin apoptozu artırdığı ve hücre canlılığını azalttığı gösterilmiştir.¹²⁵⁻¹²⁷ Toksik etki mekanizmalarının aydınlatılmasının yanı sıra DON'nin neden olduğu sitotoksik ve genotoksik etkileri azaltmak amacıyla koruyucu bileşiklerin kullanıldığı in vivo çalışmalar bulunmaktadır.¹²⁸ Bu verilerin yanı sıra DON'nin genotoksik olmadığını gösteren araştırmalar da bulunmaktadır. DON'nin genotoksik etkisinin Ames testi ile araştırıldığı bir çalışmada, gen nokta mutasyonunu, insan lenfoblastoit (TK6) ve insan hepatoma (hepaRG) hücrelerinde primer DNA hasarını ve sitotoksik konsantrasyonlarda TK6 hücrelerinde mikroçekirdek oluşumunu artırmadığı ve bu nedenle DON'nin genotoksik olarak kabul edilemeyeceği belirtilmiştir.¹²⁹

B grubu trikotosenlerden NIV'nin Çin hamster fibroblast hücrelerinde (V79) kromozomal sapmayı indüklediği bildirilirken, Ames testinde mutajenik etki göstermediği rapor edilmiştir.^{130,131} Comet yöntemi ile NIV'nin potansiyel genotoksik etkisinin incelendiği in vitro bir çalışmada ise doz bağımlı DNA hasarını arttırdığı bildirilmiştir.¹⁰⁴ NIV'nin insan ve hayvan sağlığı için risk değerlendir-

dirilmesi yapılan EFSA'nın 2013 yılı raporunda, NIV'nin genotoksitesitesi ile ilgili olarak kardeş kromatit değişim testi, kromozomal sapma testi ve Comet tekniği ile yapılan genotoksitesite çalışmalarından elde edilen verilerin çelişkili olduğu ve NIV'nin genotoksik etkisi hakkında kesin bir değerlendirme yapılamayacağı sonucuna varılmıştır.¹³²

Satratoksin H, *Stachybotrys chartarum* (*S. atra*) *Podostroma cornu-damea* tarafından doğal olarak üretilen makrosiklik D grubu trikotesendir. *S. atra* genellikle nem sorunu olan binalarda kullanılan yapı malzemelerinde (yüksek nem içeren alçı duvar veya duvar kâğıdı gibi) ve kapalı ortam havasında çoğalmaktadır. Satratoksin H; gıdalarda pirinç, mısır, yulaf, arpada bulunabilir ve bu toksine ana maruziyet solunum yoluyla olur. Satratoksin H, T-2 toksinine yapısal benzerlik gösterir ve yapılan hayvan deneylerinde satratoksin H'nin T-2 toksinine göre yaklaşık beş kat daha toksik olduğu bildirilmiştir.¹³³⁻¹³⁵ Havayolu ile maruziyette "bina hastalığı" belirtilerinden sorumlu tutulmaktadır; burun akıntısı, hapşırma, nefes darlığı, alerji, göz yaşarması, solunum yolu inflamasyonu, öksürük, baş ağrısı, baş dönmesi ve yorgunluk gibi.¹³⁶⁻¹³⁸ Satratoksin H'yi yüksek miktarda içeren kontamine gıdanın tüketilmesi ile ciddi belirtiler (mide şikâyetleri, lökosit ve trombosit sayısında azalma, konuşma ve istemli hareket bozukluğuna neden olan beyincik atrofi) ortaya çıkmaktadır.¹³⁹

Satratoksin H'nin sıçan feokromositoma hücrelerinde (PC-12) apoptoza neden olduğu, DNA fragmentasyonunu artırdığı ve genotoksik risk potansiyelinin olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁰ Satratoksin H'nin DNA tek ve çift zincir kırıklarını tetiklediği bilinmesine rağmen, DNA hasar mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. PC12 hücrelerinde IC50 değerinin altında mikroçekirdek testinde kromozom kırıklarına neden olduğu, DNA çift zincir kırık göstergesi olan fosforile histon-H2A düzeyini artırdığı, ancak tek zincir kırık göstergesi olan alkali Comet testinde DNA hasarını artırmadığı bildirilmiştir. Satratoksin H'nin genotoksik etki mekanizması altında DNA çift zincir kırık oluşumunun sorumlu olduğu rapor edilmiştir.¹³⁵

YENİ KEŞFEDİLEN FUSARIUM MİKOTOKSİNLERİ

Fusarium küf mantarlarından oluşan ve yeni keşfedilen (*emerging*) mikotoksinlerin toksik etkileri konusunda henüz sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.²⁰ Bu grubun üyesi olan fusaproliferin (FUS), özellikle *Fusarium proliferatum* ve *Fusarium subglutinans* tarafından üretilen teratojenik ve patojenik etkileri olduğu düşünülen bir mikotoksindir.²⁰ Moniliformin (MON) ise bazı *Fusarium* türleri tarafından oluşturulur ve toksitesitesi, özellikle lenfositlerde ve kardiyomyositlerde belirgindir. Ancak, diğer yeni keşfedilen fusarium mikotoksinlerinde olduğu gibi, toksikokinetiği ve moleküler etki mekanizması hâlen belirsizliğini sürdürmektedir. Pirüvata yapısal benzerlik gösterdiğinden, enerji metabolizmasını ve pirüvat içeren metabolik yolları inhibe etmektedir. MON, bazı tiyamin pirüvofosfat bağımlı enzimleri (örneğin; pirüvat dehidrogenaz) inhibe ederek glukoneogenezi etkilemektedir. Glutasyon-peroksidaz ve -redüktazı da inhibe etmektedir.²⁰

ENN ve BEA, muhtemelen apolar yapıları nedeni ile "katyon seçici kanallar" ile hücre içine girmekte, hücre içi iyon dengesini bozmakta ve sitotoksitesiteye neden olmaktadır.²⁰ Antimikrobiyal, antitümöral ve antiviral etki gösteren BEA, immünsüpresif, apoptotik, iyonoforik ve sitotoksik özelliklerinin fark edilmesiyle de pek çok araştırmanın ilgi odağı olmuştur. BEA, kolesterol asetiltransferazın özgün inhibitörüdür.^{141,142} Lipit membranında katyonlar ile kompleks oluşturarak ya da özel kanallar aracılığıyla membran stabilitesini ve hücre homeostazını bozduğu, oksidatif strese neden olduğu bildirilmektedir.^{69,143} ENN, antimikrobiyal, antihelmintik, insektisit, antifungal herbisit fitotoksik ve sitotoksik etkilidir.¹⁴⁴ ENN'lerin asıl etkileri iyonoforik özellikleri ile ilişkilidir. Bu etkileri ile hücre membran stabilitesini bozarak hücreyi oksidatif strese açık duruma getirmektedir. Son çalışmalarda, ENN'lerin (açıl-koenzim A-kolesterol-açıl transferaz ve siklonükleotit fosfodiesteraz) enzim inhibitörü olarak davranıp mitokondriyal işlev bozukluğuna ve çoklu ilaç rezistans ile ilişkili proteinlerin (ABCG2, ABCB1) inhibisyonuna neden olduğu bildirilmektedir.^{69,143-145}

PATULİN

PAT mikotoksini, *Penicillium* ve *Aspergillus* cinslerinin birçok türünden, özellikle de *Penicillium expansum* ve *Penicillium patulum* tarafından üretilen, 1940'lı yıllarda antibiyotik olarak kullanılan toksik laktonlardır. Özellikle elma, elma suyu ve konsantresi, elma reçeli, elma şekeri gibi ürünlerde bulunabildiği gibi armut, kayısı, şeftali, domates, portakal ve bu meyveler ile üretilen ürünlerde de görülebilmektedir.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

PAT'nin toksisitesi insanlarda tam olarak aydınlatılmadığından, PAT ile kontamine gıdaların tüketilmesi durumunda olası sağlık riskleri kesinleştirilememiştir. PAT'nin çok kanlanan dokularda birikme eğilimi gösterdiği düşünülmektedir. Bazı hayvan modellerinde immünsüpresif, nörotoksik, nefrotoksik, sitotoksik, klastojenik, mutajenik, genotoksik, karsinogenik ve teratojenik ajan olarak değerlendirilmiştir.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ PAT'nin kansere yol açtığına dair yetersiz kanıt olduğundan, IARC tarafından Grup III olarak sınıflandırılmaktadır.³⁴

Karsinogenik ve genotoksik etki mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte, PAT'nin olası toksik etki mekanizmasında sülfidril gruplarına yüksek derecede afinite göstererek, DNA replikasyonunda yer alan enzimleri ve ATP-az, alkalin fosfataz, aldolaz ve heksokinaz gibi birçok enzimi inhibe etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.^{146,150} PAT elektrofilik yapısı nedeni ile nükleofilik gruplara saldırır. Yapısında sistein proteini bulunan ve hücrenin hasara karşı korunmasında önemli rolü olan glutatyon dâhil çeşitli proteinlerin ve DNA'nın yapısını kalıcı olarak değiştirerek sitotoksikiteye ve genotoksikiteye yol açabileceği ileri sürülmektedir.¹⁵¹ PAT'nin memeli hücrelerinde klastojen olduğu kabul edilmektedir. Özellikle glutatyon düzeyi düşük hücrelerde mutajenik etkili olduğu, kromozom sapmalarında artışına yol açtığı ve mikroçekirdek oluşumunu artırdığı bildirilmektedir.²² PAT'nin, insan kolon kanser hücrelerinde G1/S hücre döngüsünü durdurduğu, insan lösemi hücrelerinde ve kolorektal kanser hücrelerinde hücre apoptozunu indüklediği gösterilmiştir.²²

PAT'nin sülfidril gruplarına olan afinitesi nedeniyle artan mikroçekirdek ve nükleoplazmik

köprü oluşumu ve DNA çapraz bağlanmaları ile kromozomal hasara neden olduğu bildirilmiştir.^{147,150-153} Tiyol gruplarına olan afinitesi nedeni ile glutatyonu azaltması sonucu SOR'yi artırdığı ve böylece oksidatif strese yol açarak, insan hücrelerinde sitotoksikiteye ve kromozom kırıklarına yol açarak genotoksikiteye neden olduğu gösterilmiştir. Toksik etkilerin moleküler düzeyde araştırılması sonucunda, PAT toksisitesinde özgül bir protein olan kinazın rolü olduğu gösterilmiştir. Hücre çoğalmasında bir gösterge olan ornitin dekarboksilaz aktivasyonuna yol açtığı, DNA hasarına neden olabildiği ve apoptoza öncülük eden p53 proteinin üretilmesinde bir stres sinyali gibi etki ettiği bildirilmiştir.^{149,154}

PAT'nin indüklediği oksidatif stresi ve kromozomal anormalliklerini azaltmaya yönelik son yıllarda yapılan çalışmalarda, antioksidan ve anti-genotoksik maddelerin bu olumsuz etkileri düzelttiği gösterilmiştir.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷

ALTERNARIA TOKSİNLERİ

Alternaria toksinleri, *Alternaria* cinsi özellikle de *Alternaria alternata* tarafından üretilen sekonder metabolitlerdir. Bu mikotoksinler bitkilerde birikerek gıda üretim zinciri içerisinde yer almaktadır. Alternaria toksinleri özellikle meyve-sebze ve hasat sonrası ürünlerde yaygın olarak bulunabilmektedir.¹⁵⁸ Taşıdıkları kimyasal grup farklılıklarına göre 30'un üzerinde alternaria türevi toksin mevcuttur. En sık karşılaşılan ve toksikolojik açıdan önemli olanları; alternariol (AOH), alternariol monometil eter (AME), altenuen (ALT), altertoksinler [alterotoksiner (ATX) I ve II], tenözönik asit (TEA) ve izo-tenözönik asit (izo-TEA), tentoksin (TEN), altenuen, AAL-toksinler (fumonisin benzeri, *A.alternata f. sp. lycopersici toxins*) dir.^{20,159,160} EFSA raporunda, alternaria toksinlerine maruziyet ile özofagus kanserleri arasında ilişki olduğu; ancak, alternaria toksinlerinin toksikodinamik ve toksikokinetiği ile ilgili daha fazla bilimsel veriye gereksinim olduğu belirtilmiştir.¹⁵⁹ Toksikokinetik çalışmalarda, özellikle dibenzo- α -piron yapısını taşıyan AOH, AME ve perilen kinon yapılı ATX üzerinde durulmaktadır.¹⁶¹

Alternaria toksinleri ile ilgili yapılan genotoksisite çalışmalarında, Ames testi ile ATX, AOH ve AME'nin mutajenik özelliklere sahip olduğu, ancak TEA ve TEN'nin negatif sonuç gösterdiği belirlenmiştir.¹⁶² AOH ve AME'nin V79, HepG2 ve insan kolon adenokarsinoma (HT-29) hücrelerinde DNA çift zincir kırıklarına neden olduğu gösterilmiştir.¹⁶³ AOH ve AME'nin in vitro sistemlerde fetotoksik, klastojenik, mutajenik, genotoksik etkili olduğu bildirilmiştir. Bu toksinlerin klastojenik etkisinde replikasyon sırasındaki programlanmamış DNA sentezinin ve çift zincir kırıklarının neden olduğu öne sürülür iken, genotoksik etki mekanizması için topoizomeraz enzim inhibisyonundan söz edilmektedir. Alternaria toksinleri, DNA tamir mekanizmasında önemli rolü olan topoizomeraz-I ve -II zehri olarak da tanımlanmaktadır.^{159,160,164-166} Topoizomeraz inhibitörü ve topoizomeraz katım ürünlerinin onarımında kilit rol oynayan tirozil DNA fosfodiesteraz (TDP), AOH ile indüklenen genotoksisiteyi etkilemektedir. TDP'si baskılanan hücrelerde AOH'ye bağlı daha çok genotoksik hasar olduğu bildirilmiştir.^{166,167}

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, in vitro koşullarda alternaria toksinlerinden ATX ve stemfil-toksin III (STTX) ün AOH ve AME'den çok daha mutajenik ve genotoksik olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁸ Bu toksinlerin Ames testinde yüksek mutajenik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.¹⁶⁹ ATX'in AOH'den daha fazla genotoksik etkili olduğu bildirilmiştir. ATX'in genotoksik etkisinde, yapısında fazla sayıda epoksit gruplarını taşıması ve topoizomeraz-II'ye saldırması sonucu DNA zincir kırıklarını ve DNA katım ürünü oluşumunu artırması sorumlu tutulmuştur.^{161,168,170} ATX ve STTX için, yapılarındaki perilen kinonların epoksit grubu ile topoizomerazın etkileşmesi sonucu topoizomeraz II'nin katalitik inhibisyonu da farklı bir etki mekanizması olarak ileri sürülmektedir. ATX'in glutatyon ve tubulinin tiyol grubuna bağlanmasının gösterilmesi bu mekanizmayı desteklemektedir.^{161,168} ATX ve STTX'in genotoksik ve mutajenik etkisinde, yapısındaki epoksit gruplarının aktivitesi sonucunda DNA katım ürünü oluşturup oluşturmadığı hâlen tartışılmaktadır. Araştırmaların geneline bakıldığında, ATX ve STTX'in DNA katım ürünü oluşturduklarına dair

destekleyici ve güçlü kanıtların olduğu düşünülmektedir.¹⁶⁸ EFSA'nın 2011 yılı raporunda, alternaria toksinlerinin in vitro genotoksisite verilerinin olduğu, ancak in vivo koşullarda genotoksik etkisine dair çalışma bulunmadığı belirtilmiştir.¹⁵⁹

ERGOTOKSİNLER

Ergot alkaloidleri, özellikle *Claviceps purpurea* tarafından üretilen toksik bileşiklerdir. Bu bileşikler, triptofan türevi alkaloidler olup, tetrasiklik ergolin halka sistemi taşımaktadır. Ergot alkaloidlerinin adrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik gibi nörot-rasmitter reseptörler üzerinde etkileri nedeni ile uzun yıllardır ilaç olarak kullanılmaktadır. Ergot alkaloidlerinin genotoksisite üzerine olan çalışmaları genellikle ergotamin üzerinden yürütülmektedir.²⁰ EFSA'nın 2012 yılı raporunda, ergotamin dışındaki diğer ergot alkaloidleri üzerinde yapılan genotoksisite çalışmalarının yetersiz olduğu bildirilmiştir.¹⁷¹

Ergotaminin, Ames ve L5178Y fare lenfoma hücre mutasyon testlerinde mutajenik olmadığı gösterilmiştir.¹⁷² Ancak, Çin hamster ovaryum hücrelerinde ergotamin ve ergometrinin etkin kardeş kromatit değişiminin indükleyicisi olduğu, ergokristinin hafif indükleyici, ergokriptinin ise etki etmediği bildirilmiştir.¹⁷³ İnsan lenfositlerinde ve lökositlerinde ergotaminin kromozomal anormallikleri indükleyebildiği gösterilmiştir.¹⁷⁴ Ames testinde liserjik asit prekürsörü olan agroklaavinin ancak metabolik aktivasyon varlığında mutajenik aktivite gösterdiği bildirilmiştir.¹⁷⁵ Ergotamin, agroklaavin gibi ergot alkaloidlerin genotoksisitesini gösteren in vitro çalışmaların, in vivo çalışmalar ile de desteklenmesi, genotoksik ve mutajenik etkilere dair daha kapsamlı in vivo çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir.¹⁷¹

SONUÇ

Küf mantarları tarafından belirli nem ve ısı koşullarında oluşturulan mikotoksinler baharatlar, fındık ve ceviz gibi kuruyemişler mısır, buğday gibi tahıl ürünleri dâhil birçok gıdada süt ve süt ürünleri ve yemlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Mikotoksinler insan sağlığı üzerinde karaciğer, böbrek, bağışıklık sistemi, üreme ve gelişme sistemi

gibi birçok organ ve sistemi olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Kronik düşük doz maruziyetlerinde, özellikle genotoksik ve karsinojenik etkileri ile kansere yol açabilmektedirler. Mikotoksinler, hem insan ve hayvan sağlığına olumsuz etkileri hem de ciddi ekonomik kayıplara neden olmaları açısından önemli riskler oluşturmaktadır. Mikotoksinlere maruziyet, asıl olarak kontamine yem ve gıdaların tüketilmesi ile olup, inhalasyon veya dermal yolla da temas söz konusu olabilmektedir.

Gıdalarda önemli risk oluşturan mikotoksinler arasında *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* ve *Alternaria* türlerinin oluşturduğu metabolitler yer almaktadır. Bu küf mantarlarının oluşturduğu başlıca önemli mikotoksinler arasında; AF'ler, okratoksinler, ZEN, trikotesenler, fusarium ve yeni keşfedilen fusarium mikotoksinler, PAT, alternaria toksinleri ve ergot alkaloidleri yer almaktadır. Günümüzde bazı mikotoksinlerin genotoksik olduğu artık bilinmektedir. AFB1 üzerine yapılan çalışmalarda; kromozomal sapmalara, mikroçekirdek oluşumuna, kardeş kromatit değişimine, programsız DNA sentezine ve DNA zincir kırıklarına yol açtığı gösterilmiştir. AFB1'in ekstrahepatik siklusa katıldığı ve metabolik aktivasyonla oluşan 8,9-epoksit metabolitinin genotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir. AFB1'in neden olduğu hücre hasardan, doğrudan DNA katım ürünü oluşturması sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca, ROT oluşumuna aracılık ederek buna katkı sağladığı düşünülmektedir. Fumonisin B1'in DNA hasarı oluşturduğu bilinmektedir; ancak, bu toksik etkinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. FB1, genotoksik olmayan, kanser başlatıcı ve geliştirici özellik gösteren bir toksin olarak değerlendirilmektedir. Trikotesenler arasında en yüksek toksisiteye sahip olan T-2 toksini ve HT-2 toksinlerinin genotoksik etkisi üzerine yeterli mekanistik çalışma bulunmamaktadır. Tahıllarda yaygın oluşan ve ciddi ekonomik kayba neden olan DON ve NIV'in genotoksitesisi üzerine yapılan çalışmalar yeterli değildir. DON ve NIV'nin hangi mekanizmalar ile DNA hasarını ve hücre toksisiteyi artırdığı hâlen tartışma konusudur ve genotoksik etkileri hakkında kesin bir değerlendirme yapılamamıştır. Genotoksik etki açısından risk teşkil eden satratoksin H'nin

DNA tek ve çift zincir kırıklarını tetiklediği bilinmesine rağmen, DNA hasar mekanizması kesin olarak açıklanamamıştır. Satratoksin H'nin genotoksik etkilerinin ve altında yatan mekanizmaların ortaya çıkarılması halk sağlığı açısından son derece önemlidir ve bu nedenle de daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni keşfedilen fusarium mikotoksinleri ve PAT'nin toksik etki mekanizmaları insanlarda tam olarak aydınlatılamamıştır ve genotoksitesilerine dair çalışma bulunmamaktadır. PAT, bazı hayvan modellerinde immünsüpresif, nörotoksik, nefrotoksik, sitotoksik, klastojenik, mutajenik, genotoksik, karsinojenik ve teratojenik etmen olarak değerlendirilmektedir. Alternaria toksinleri için in vitro genotoksite verilerinin olduğu, ancak in vivo koşullarda genotoksik etkisine ilişkin çalışmaların bulunmadığı anlaşılmaktadır. Ergotamin dışındaki diğer ergot alkaloidleri üzerinde yapılan genotoksite çalışmaları ise yetersiz olup, etki mekanizmaları henüz aydınlatılamamıştır.

Son söz olarak, önemli bir halk sağlığı problemi olan mikotoksinlerin genotoksik etki mekanizmalarına yönelik araştırmaların yeterli olmadığı görülmektedir. Her ne kadar in vitro koşullarda yapılan çalışmalarda bazı mikotoksinlerin genotoksik etkileri gösterilmiş olsa da bu etkilerin in vivo koşullarla desteklenmesi ve etki mekanizmalarının aydınlatılması gerekmektedir. Genotoksik etki mekanizmalarının aydınlatılması, karsinojenite ve toksisite oluşumunu önleme açısından son derece önemlidir. Epidemiyolojik çalışmalarla genotoksik etkili mikotoksinlerin daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Terken Baydar, konuyu belirlemiş, fikre uygun yazar ekibini planlamış, organizasyonun ilerlemesini denetlemiş, dergi seçimini yaparak dil ve yazınsal düzeltmeleri tamamlayarak derleme makalesini teslim etmiştir. **Sevtap Aydın**, makalenin hazırlanması safhalarını planlamış, kaynak taramasını denetlemiş, ilk düzeltmeleri yapmıştır. **Merve Becit**, kaynaklara erişimi sağlamış, güncel taramalarını derlemiş ve makalenin yazım sorumluluğunu almıştır.

KAYNAKLAR

- Wang Z. DNA damage and mutagenesis. In: Smart RC, Hodgson E, eds. *Molecular and Biochemical Toxicology*. 4th ed. New Jersey, United States: John Wiley & Sons, Inc; 2008. p.441-92.
- Reddy KR, Salleh B, Saad B, Abbas HK, Abel CA, Shier WT. An overview of mycotoxin contamination in foods and its implications for human health. *Toxin Rev* 2010;29(1):3-26.
- Fenech M, Knasmueller S, Bolognesi C, Bonassi S, Holland N, Migliore L, et al. Molecular mechanisms by which in vivo exposure to exogenous chemical genotoxic agents can lead to micronucleus formation in lymphocytes in vivo and ex vivo in humans. *Mutat Res* 2016;770(Pt A):12-25.
- Muller HJ. Artificial transmutation of the gene. *Science* 1927;66(1699):84-7.
- Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use S2(R1). ICH International Council for Harmonisation (ICH); 2012. p.28. Erişim adresi: <http://www.fda.gov/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. USA.
- Preston RJ, Hoffmann GR. Genetic toxicology. In: Klaassen, CD, ed. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008. p.381-414.
- Ames BN, McCann J, Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat Res* 1975;31(6):347-64.
- Collins AR. The comet assay for DNA damage and repair: principals, applications, and limitations. *Mol Biotechnol* 2004;26(3):249-61.
- Galloway SM, Aardema MJ, Ishidate M Jr, Ivett JL, Kirkland DJ, Morita T, et al. Report from working group on in vitro tests for chromosomal aberrations. *Mutat Res* 1994;312(3):241-61.
- Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res* 2000;455(1-2):81-95.
- Sasaki MS. Chromosome aberration formation and sister chromatid exchange in relation to DNA repair in human cells. In: Generoso WM, Shelby MD, De Serres FJ, eds. *DNA Repair and Mutagenesis in Eukaryotes*. 1st ed. New York: Plenum Press; 1980. p.285-313.
- Alkan FU, Anlas C. [Genotoxicity tests and genotoxic poisons]. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics* 2015;1(1):69-74.
- Corcuera LA, Vettorazzi A, Arbillaga L, Pérez N, Gil AG, Azqueta A, et al. Genotoxicity of Aflatoxin B1 and Ochratoxin A after simultaneous application of the in vivo micronucleus and comet assay. *Food Chem Toxicol* 2015;76:116-24.
- Steyn PS, Stander MA. Mycotoxins with special reference to the carcinogenic mycotoxins: aflatoxins, ochratoxins and fumonisins. In: Balantyne B, Marrs TC, Syversen TLM, eds. *General and Applied Toxicology*. 2nd ed. United Kingdom: Macmillan Reference Ltd; 1999. p.2145-76.
- Fung F, Clark RF. Health effects of mycotoxins: a toxicological overview. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(2):217-34.
- Girgin G, Basaran N, Sahin G. [Mycotoxins in Turkey and the world]. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2001;58(3):97-118.
- Baydar T, Engin AB, Girgin G, Aydın S, Sahin G. Aflatoxin and ochratoxin in various types of commonly consumed retail ground samples in Ankara, Turkey. *Ann Agric Environ Med* 2005;12(2):193-7.
- Edita Bezerra da Rocha M, Freire FdCO, Erlan Feitosa Maia F, Izabel Florindo Guedes M, Rondina D. Mycotoxins and their effects on human and animal health. *Food Control* 2014;36(1):159-65.
- Afsah-Hejri L, Jinap S, Hajeb P, Radu S, Shakibazadeh S. A review on mycotoxins in food and feed: Malaysia case study. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2013;12(6):629-51.
- Marin S, Ramos AJ, Cano-Sancho G, Sanchis V. Mycotoxins: occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food Chem Toxicol* 2013;60:218-37.
- Abdallah MF, Girgin G, Baydar T. Occurrence, prevention and limitation of mycotoxins in feeds. *Animal Nutr Feed Technol* 2015;15(3):471-90.
- Wen J, Mu P, Deng Y. Mycotoxins: cytotoxicity and biotransformation in animal cells. *Toxicol Res* 2016;5(2):377-87.
- Sargeant K, Sheridan A, O'Kelly J, Carnaghan RBA. Toxicity associated with certain samples of groundnuts. *Nature* 1961;192:1096-7.
- Creppy EE. Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicol Lett* 2002;127(1-3):19-28.
- Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(3):497-516.
- Cheli F, Battaglia D, Gallo R, Dell'Orto V. EU legislation on cereal safety: an update with a focus on mycotoxins. *Food Control* 2014;37(1):315-25.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Chemical agents and related occupations: a review of human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Geneva: WHO Press; 2012. p.100F-1.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Some naturally occurring substances: heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Human. Volume. 56. Lyon, France: World Health Organization; 1993. p.397-444.
- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO/FAO Food Additives Series 65. Seventy-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva: Word Press; 2012. p.817.
- Hussein HS, Brasel JM. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology* 2001;167(2):101-34.
- Bräse S, Encinas A, Keck J, Nising CF. Chemistry and biology of mycotoxins and related fungal metabolites. *Chem Rev* 2009;109(9):3903-90.
- Aydın M, Aydın S, Bacanlı M, Başaran N. Aflatoxin levels in chronic hepatitis B patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma in Balıkesir, Turkey. *J Viral Hepat* 2015;22(11):926-35.
- Gross-Steinmeyer K, Eaton DL. Dietary modulation of the biotransformation and genotoxicity of aflatoxin B(1). *Toxicology* 2012;299(2-3):69-79.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Human. Volme 82. Lyon, France: IARC Press; 2002. p.1-556.
- Kensler TW, Roebuck BD, Wogan GN, Groopman JD. Aflatoxin: a 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology. *Toxicol Sci* 2011;120 Suppl 1:S28-48.
- Reddy L, Odhav B, Bhoola K. Aflatoxin B1-induced toxicity in HepG2 cells inhibited by carotenoids: morphology, apoptosis and DNA damage. *Biol Chem* 2006;387(1):87-93.
- Groopman JD, Kensler TW. Role of metabolism and viruses in aflatoxin-induced liver cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;206(2):131-7.
- Theumer MG, Cánepa MC, López AG, Mary VS, Dambolena JS, Rubinstein HR. Subchronic mycotoxicoses in Wistar rats: assessment of the in vivo and in vitro genotoxicity induced by fumonisins and aflatoxin B(1), and oxidative stress biomarkers status. *Toxicology* 2010; 268(1-2):104-10.
- Deabes MM, Darwish HR, Abdel-Aziz KB, Farag IM, Nada SA, Tawfek NS. Protective effects of Lactobacillus rhamnosus GG on aflatoxins-induced toxicities in male albino mice. *J Environment Analytic Toxicol* 2012; 2(3):1-9.

40. Johnson NM, Egner PA, Baxter VK, Sporn MB, Wible RS, Sutter TR, et al. Complete protection against aflatoxin B(1)-induced liver cancer with a triterpenoid: DNA adduct dosimetry, molecular signature, and genotoxicity threshold. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7(7):658-65.
41. Yang X, Lv Y, Huang K, Luo Y, Xu W. Zinc inhibits aflatoxin B1-induced cytotoxicity and genotoxicity in human hepatocytes (HepG2 cells). *Food Chem Toxicol* 2016;92:17-25.
42. Long XD, Zhao D, Wang C, Huang XY, Yao JG, Ma Y, et al. Genetic polymorphisms in DNA repair genes XRCC4 and XRCC5 and aflatoxin B1-related hepatocellular carcinoma. *Epidemiology* 2013;24(5):671-81.
43. Guindon-Kezis KA, Mulder JE, Massey TE. In vivo treatment with aflatoxin B1 increases DNA oxidation, base excision repair activity and 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 levels in mouse lung. *Toxicology* 2014;321:21-6.
44. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to ochratoxin A in food. Question N° EFSA-Q-2005-154. *EFSA J* 2006;365:1-56.
45. Flajs D, Peraica M. Toxicological properties of citrinin. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009;60(4):457-64.
46. Mally A, Hard GC, Dekant W. Ochratoxin A as a potential etiologic factor in endemic nephropathy: lessons from toxicity studies in rats. *Food Chem Toxicol* 2007;45(11):2254-60.
47. Pfohl-Leschkowicz A, Manderville RA. Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(1):61-99.
48. Liu J, Wu S, Shen H, Cui J, Wang Y, Xing L, et al. Ochratoxin A induces DNA damage and G2 phase arrest in human esophageal epithelium Het-1A cells in vitro. *J Toxicol Sci* 2015;40(5):657-65.
49. Hibi D, Kijima A, Kuroda K, Suzuki Y, Ishii Y, Jin M, et al. Molecular mechanisms underlying ochratoxin A-induced genotoxicity: global gene expression analysis suggests induction of DNA double-strand breaks and cell cycle progression. *J Toxicol Sci* 2013;38(1):57-69.
50. González-Arias CA, Benitez-Trinidad AB, Sordo M, Robledo-Marengo L, Medina-Díaz IM, Barrón-Vivanco BS, et al. Low doses of ochratoxin A induce micronucleus formation and delay DNA repair in human lymphocytes. *Food Chem Toxicol* 2014;74:249-54.
51. Domijan AM, Gajski G, Novak Jovanović I, Gerić M, Garaj-Vrhovac V. In vitro genotoxicity of mycotoxins ochratoxin A and fumonisin B(1) could be prevented by sodium copper chlorophyllin--implication to their genotoxic mechanism. *Food Chem* 2015;170:455-62.
52. Šegvić Klarić M, Jakšić Despot D, Kopjar N, Rašić D, Kocsubé S, Varga J, et al. Cytotoxic and genotoxic potencies of single and combined spore extracts of airborne OTA-producing and OTA-non-producing *Aspergilli* in Human lung A549 cells. *Ecotoxicol Environ Saf* 2015;120:206-14.
53. Costa JG, Saraiva N, Guerreiro PS, Louro H, Silva MJ, Miranda JP, et al. Ochratoxin A-induced cytotoxicity, genotoxicity and reactive oxygen species in kidney cells: An integrative approach of complementary endpoints. *Food Chem Toxicol* 2016;87:65-76.
54. McMasters DR, Vedani A. Ochratoxin binding to phenylalanyl-tRNA synthetase: computational approach to the mechanism of ochratoxicosis and its antagonism. *J Med Chem* 1999;42(16):3075-86.
55. Marin-Kuan M, Ehrlich V, Delatour T, Cavin C, Schilter B. Evidence for a role of oxidative stress in the carcinogenicity of ochratoxin A. *J Toxicol* 2011;2011:645361.
56. Kőszegi T, Poór M. Ochratoxin A: Molecular Interactions, Mechanisms of toxicity and prevention at the molecular level. *Toxins (Basel)* 2016;8(11):1-25.
57. Ringot D, Chango A, Schneider YJ, Larondelle Y. Toxicokinetics and toxicodynamics of ochratoxin A, an update. *Chem Biol Interact* 2006;159(1):18-46.
58. Marin-Kuan M, Cavin C, Delatour T, Schilter B. Ochratoxin A carcinogenicity involves a complex network of epigenetic mechanisms. *Toxicon* 2008;52(2):195-202.
59. Sorrenti V, Di Giacomo C, Acquaviva R, Barbagallo I, Bognanno M, Galvano F. Toxicity of ochratoxin A and its modulation by antioxidants: a review. *Toxins (Basel)* 2013;5(10):1742-66.
60. Bouslimi A, Bouaziz C, Ayed-Boussema I, Hassen W, Bacha H. Individual and combined effects of ochratoxin A and citrinin on viability and DNA fragmentation in cultured Vero cells and on chromosome aberrations in mice bone marrow cells. *Toxicology* 2008;251(1-3):1-7.
61. Mally A. Ochratoxin A and mitotic disruption: mode of action analysis of renal tumor formation by ochratoxin A. *Toxicol Sci* 2012;127(2):315-30.
62. Cui J, Xing L, Li Z, Wu S, Wang J, Liu J, et al. Ochratoxin A induces G(2) phase arrest in human gastric epithelium GES-1 cells in vitro. *Toxicol Lett* 2010;193(2):152-8.
63. el-Khoury A, Atoui A. Ochratoxin A: general overview and actual molecular status. *Toxins (Basel)* 2010;2(4):461-93.
64. Neal GE. Genetic implications in the metabolism and toxicity of mycotoxins. *Toxicol Lett* 1995;82-83:861-7.
65. European Food Safety Authority (EFSA), 2012a. Scientific opinion on the risks for public and animal health related to the presence of citrinin in food and feed. *EFSA J* 2012a;10(3):2605.
66. Knasmüller S, Cavin C, Chakraborty A, Darroudi F, Majer BJ, Huber WW, et al. Structurally related mycotoxins ochratoxin A, ochratoxin B, and citrinin differ in their genotoxic activities and in their mode of action in human-derived liver (HepG2) cells: implications for risk assessment. *Nutr Cancer* 2004;50(2):190-7.
67. Kanisawa M. Synergistic effect of citrinin on hepatorenal carcinogenesis of ochratoxin A in mice. *Dev Food Sci* 1984;7:245-54.
68. Jeswal P. Cumulative effect of ochratoxin A and citrinin on induction of hepatorenal carcinogenesis in mice (*Mus musculus*). *Biomed Lett* 1995;52:269-75.
69. Escrivá L, Font G, Manyes L. In vivo toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: a review. *Food Chem Toxicol* 2015;78:185-206.
70. Richard JL. Some major mycotoxins and their mycotoxicoses--an overview. *Int J Food Microbiol* 2007;119(1-2):3-10.
71. Scott PM. Recent research on fumonisins: a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2012;29(2):242-8.
72. Soriano JM, González L, Catalá AI. Mechanism of action of sphingolipids and their metabolites in the toxicity of fumonisin B1. *Prog Lipid Res* 2005;44(6):345-56.
73. Voss KA, Smith GW, Haschek WM. Fumonisin: toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. *Animal Feed Sci Technol* 2007;137(3-4):299-325.
74. Harrison LR, Colvin BM, Greene JT, Newman LE, Cole JR Jr. Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by fumonisin B1, a toxic metabolite of *Fusarium moniliforme*. *J Vet Diagn Invest* 1990;2(3):217-21.
75. Ahangarkani F, Rouhi S, Gholamour Azizi I. A review on incidence and toxicity of fumonisins. *Toxin Reviews* 2014;33(3):95-100.
76. Aranda M, Pérez-Alzola LP, Ellahueñe MF, Sepúlveda C. Assessment of in vitro mutagenicity in *Salmonella* and in vivo genotoxicity in mice of the mycotoxin fumonisin B(1). *Mutagenesis* 2000;15(6):469-71.
77. Domijan AM, Zelježić D, Kopjar N, Peraica M. Standard and Fpg-modified comet assay in kidney cells of ochratoxin A- and fumonisin B(1)-treated rats. *Toxicology* 2006;222(1-2):53-9.
78. Domijan AM, Zelježić D, Milić M, Peraica M. Fumonisin B(1): oxidative status and DNA damage in rats. *Toxicology* 2007;232(3):163-9.
79. Demirel G, Alpertunga B, Özden S. Role of fumonisin B1 on DNA methylation changes in rat kidney and liver cells. *Pharm Biol* 2015;53(9):1302-10.
80. Mary VS, Theumer MG, Arias SL, Rubinstein HR. Reactive oxygen species sources and biomolecular oxidative damage induced by aflatoxin B1 and fumonisin B1 in rat spleen mononuclear cells. *Toxicology* 2012;302(2-3):299-307.

81. Chuturgoon A, Phulukdaree A, Moodley D. Fumonisin B1 induces global DNA hypomethylation in HepG2 cells - An alternative mechanism of action. *Toxicology* 2014;315: 65-9.
82. Hassan AM, Abdel-Azimey SH, El-Nekeety AA, Abdel-Wahhab MA. Panax ginseng extract modulates oxidative stress, DNA fragmentation and up-regulate gene expression in rats sub chronically treated with aflatoxin B1 and fumonisin B1. *Cytotechnology* 2015;67(5): 861-71.
83. Abbès S, Ben Salah-Abbès J, Jebali R, Younes RB, Oueslati R. Interaction of aflatoxin B1 and fumonisin B1 in mice causes immunotoxicity and oxidative stress: Possible protective role using lactic acid bacteria. *J Immunotoxicol* 2016;13(1):46-54.
84. Streit E, Schatzmayr G, Tassis P, Tzika E, Marin D, Taranu I, et al. Current situation of mycotoxin contamination and co-occurrence in animal feed--focus on Europe. *Toxins (Basel)* 2012;4(10):788-809.
85. Ouanes Z, Abid S, Ayed I, Anane R, Mobio T, Creppy EE, et al. Induction of micronuclei by Zearalenone in Vero monkey kidney cells and in bone marrow cells of mice: protective effect of Vitamin E. *Mutat Res* 2003;538(1-2):63-70.
86. Abid-Essefi S, Ouanes Z, Hassen W, Baudrimont I, Creppy E, Bacha H. Cytotoxicity, inhibition of DNA and protein syntheses and oxidative damage in cultured cells exposed to zearalenone. *Toxicol In Vitro* 2004;18(4):467-74.
87. Lioi MB, Santoro A, Barbieri R, Salzano S, Ursini MV. Ochratoxin A and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects and cell death induced in bovine lymphocytes. *Mutat Res* 2004;557(1):19-27.
88. Zinedine A, Soriano JM, Moltó JC, Mañes J. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin. *Food Chem Toxicol* 2007;45(1):1-18.
89. Fleck SC, Hildebrand AA, Müller E, Pfeiffer E, Metzler M. Genotoxicity and inactivation of catechol metabolites of the mycotoxin zearalenone. *Mycotoxin Res* 2012;28(4):267-73.
90. So MY, Tian Z, Phoon YS, Sha S, Antoniou MN, Zhang J, et al. Gene expression profile and toxic effects in human bronchial epithelial cells exposed to zearalenone. *PLoS One* 2014;9(5):1-19.
91. Othmen ZO, Golli EE, Abid-Essefi S, Bacha H. Cytotoxicity effects induced by Zearalenone metabolites, alpha Zearalenol and beta Zearalenol, on cultured Vero cells. *Toxicology* 2008;252(1-3):72-7.
92. Kang C, Lee H, Yoo YS, Hah DY, Kim CH, Kim E, et al. Evaluation of Oxidative DNA Damage Using an Alkaline Single Cell Gel Electrophoresis (SCGE) Comet Assay, and the Protective Effects of N-Acetylcysteine Amide on Zearalenone-induced Cytotoxicity in Chang Liver Cells. *Toxicol Res* 2013;29(1):43-52.
93. Gao F, Jiang LP, Chen M, Geng CY, Yang G, Ji F, et al. Genotoxic effects induced by zearalenone in a human embryonic kidney cell line. *Mutat Res* 2013;755(1):6-10.
94. El-Makawy A, Hassanane MS, Abd Alla ES. Genotoxic evaluation for the estrogenic mycotoxin zearalenone. *Reprod Nutr Dev* 2001;41(1):79-89.
95. Ouanes Z, Ayed-Boussema I, Baati T, Creppy EE, Bacha H. Zearalenone induces chromosome aberrations in mouse bone marrow: preventive effect of 17beta-estradiol, progesterone and Vitamin E. *Mutat Res* 2005;565(2): 139-49.
96. Ayed-Boussema I, Ouanes Z, Bacha H, Abid S. Toxicities induced in cultured cells exposed to zearalenone: apoptosis or mutagenesis? *J Biochem Mol Toxicol* 2007;21(3):136-44.
97. Zorgui L, Ayed-Boussema I, Ayed Y, Bacha H, Hassen W. The antigenotoxic activities of cactus (*Opuntia ficus-indica*) cladodes against the mycotoxin zearalenone in Balb/c mice: prevention of micronuclei, chromosome aberrations and DNA fragmentation. *Food Chem Toxicol* 2009;47(3): 662-7.
98. Ayed Y, Ayed-Boussema I, Ouanes Z, Bacha H. In vitro and in vivo induction of chromosome aberrations by alpha- and beta-zearalenols: comparison with zearalenone. *Mutat Res* 2011; 726(1):42-6.
99. Joffe AZ. *Fusarium poae* and *F. sporotrichioides* as principal causal agents of alimentary toxic aleukia. In: Wyllie TD, Morehouse LG, eds. *Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Mycotoxicoses: an Encyclopaedic Handbook*. Vol. 3. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 1978. p.21-86.
100. Antonissen G, Martel A, Pasmans F, Ducatelle R, Verbrugge E, Vandenbroucke V, et al. The impact of *Fusarium* mycotoxins on human and animal host susceptibility to infectious diseases. *Toxins (Basel)* 2014;6(2):430-52.
101. Nielsen KF, Gräfenhan T, Zafari D, Thrane U. Trichothecene production by *Trichoderma brevicompactum*. *J Agric Food Chem* 2005;53(21):8190-6.
102. McCormick SP, Stanley AM, Stover NA, Alexander NJ. Trichothecenes: from simple to complex mycotoxins. *Toxins (Basel)* 2011;3(7):802-14.
103. Rocha O, Ansari K, Doohan FM. Effects of trichothecene mycotoxins on eukaryotic cells: a review. *Food Addit Contam* 2005;22(4):369-78.
104. Bony S, Olivier-Loiseau L, Carcelen M, Devaux A. Genotoxic potential associated with low levels of the *Fusarium* mycotoxins nivalenol and fusarenon X in a human intestinal cell line. *Toxicol In Vitro* 2007;21(3):457-65.
105. Alassane-Kpembi I, Kolf-Clauw M, Gauthier T, Abrami R, Abiola FA, Oswald IP, et al. New insights into mycotoxin mixtures: the toxicity of low doses of Type B trichothecenes on intestinal epithelial cells is synergistic. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;272(1):191-8.
106. Pinton P, Oswald IP. Effect of deoxynivalenol and other Type B trichothecenes on the intestine: a review. *Toxins (Basel)* 2014;6(5):1615-43.
107. Eriksen GS, Pettersson H. Toxicological evaluation of trichothecenes in animal feed. *Animal Feed Sci Technol* 2004;114(1-4):205-39.
108. Sobrova P, Adam V, Vasatkova A, Beklova M, Zeman L, Kizek R. Deoxynivalenol and its toxicity. *Interdiscip Toxicol* 2010;3(3):94-9.
109. Sudakin DL. Trichothecenes in the environment: relevance to human health. *Toxicol Lett* 2003; 143(2):97-107.
110. Wu QH, Wang X, Yang W, Nüssler AK, Xiong LY, Kuča K, et al. Oxidative stress-mediated cytotoxicity and metabolism of T-2 toxin and deoxynivalenol in animals and humans: an update. *Arch Toxicol* 2014;88(7):1309-26.
111. Minervini F, Fornelli F, Lucivero G, Romano C, Visconti A. T-2 toxin immunotoxicity on human B and T lymphoid cell lines. *Toxicology* 2005;210(1):81-91.
112. Yang S, Li Y, Cao X, Hu D, Wang Z, Wang Y, et al. Metabolic pathways of T-2 toxin in vivo and in vitro systems of Wistar rats. *J Agric Food Chem* 2013;61(40):9734-43.
113. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on the risks for animal and public health related to the presence of T-2 and HT-2 toxin in food and feed. *EFSA J* 2011a;9(12):2481.
114. Chaudhari M, Jayaraj R, Bhaskar AS, Lakshmana Rao PV. Oxidative stress induction by T-2 toxin causes DNA damage and triggers apoptosis via caspase pathway in human cervical cancer cells. *Toxicology* 2009;262(2): 153-61.
115. Yang L, Yu Z, Hou J, Deng Y, Zhou Z, Zhao Z, et al. Toxicity and oxidative stress induced by T-2 toxin and HT-2 toxin in broilers and broiler hepatocytes. *Food Chem Toxicol* 2016;87: 128-37.
116. Yuan Z, Matias FB, Yi JE, Wu J. T-2 toxin-induced cytotoxicity and damage on TM3 Leydig cells. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2016;181-182:47-54.
117. Rezar V, Frankic T, Narat M, Levart A, Salobir J. Dose-dependent effects of T-2 toxin on performance, lipid peroxidation, and genotoxicity in broiler chickens. *Poult Sci* 2007;86(6):1155-60.
118. Summerell BA, Leslie JF. Fifty years of *Fusarium*: how could nine species have ever been enough? *Fungal Diversity* 2011;50(1):135-44.
119. European Food Safety Authority (EFSA). Deoxynivalenol in food and feed: occurrence and exposure. *EFSA J* 2013a;11(10):3379.

120. European Food Safety Authority (EFSA). The in vivo genotoxicity studies on nivalenol and deoxynivalenol. Supporting publication. EFSA J 2014;EN-697.
121. Pestka JJ. Deoxynivalenol: mechanisms of action, human exposure, and toxicological relevance. Arch Toxicol 2010;84(9):663-79.
122. Audenaert K, Vanheule A, Hôtef M, Haesaert G. Deoxynivalenol: a major player in the multifaceted response of *Fusarium* to its environment. Toxins (Basel) 2013;6(1):1-19.
123. Mishra S, Dwivedi PD, Pandey HP, Das M. Role of oxidative stress in Deoxynivalenol induced toxicity. Food Chem Toxicol 2014;72:20-9.
124. Yang W, Yu M, Fu J, Bao W, Wang D, Hao L, et al. Deoxynivalenol induced oxidative stress and genotoxicity in human peripheral blood lymphocytes. Food Chem Toxicol 2014;64:383-96.
125. Bony S, Carcelen M, Olivier L, Devaux A. Genotoxicity assessment of deoxynivalenol in the Caco-2 cell line model using the Comet assay. Toxicol Lett 2006;166(1):67-76.
126. Zhang X, Jiang L, Geng C, Cao J, Zhong L. The role of oxidative stress in deoxynivalenol-induced DNA damage in HepG2 cells. Toxicol 2009; 54(4):513-8.
127. Singh S, Banerjee S, Chattopadhyay P, Borthakur SK, Veer V. Deoxynivalenol induces cytotoxicity and genotoxicity in animal primary cell culture. Toxicol Mech Methods 2015;25(3):184-91.
128. Abdel-Wahhab MA, El-Kady AA, Hassan AM, Abd El-Moneim OM, Abdel-Aziem SH. Effectiveness of activated carbon and Egyptian montmorillonite in the protection against deoxynivalenol-induced cytotoxicity and genotoxicity in rats. Food Chem Toxicol 2015;83:174-82.
129. Takakura N, Nesslany F, Fessard V, Le Hegarat L. Absence of in vitro genotoxicity potential of the mycotoxin deoxynivalenol in bacteria and in human TK6 and HepaRG cell lines. Food Chem Toxicol 2014;66:113-21.
130. Hsia CC, Wu ZY, Li YS, Zhang F, Sun ZT. Nivalenol, a main *Fusarium* toxin in dietary foods from high-risk areas of cancer of esophagus and gastric cardia in China, induced benign and malignant tumors in mice. Oncol Rep 2004; 12(2):449-56.
131. Bárta I, Šmerák P, Polívková Z, Bártová J, Kováčová E. Mutagenic effect of nivalenol, fusarenon X, penicillic acid and their combinations with aflatoxin B1. Hygiene 2001;46(2):63-71.
132. European food safety authority (EFSA), 2013b. Scientific Opinion on risks for animal and public health related to the presence of nivalenol in food and feed. EFSA J 2013b;11(6):3262.
133. Glávits R, Ványi A. Effect of trichothecene mycotoxins (satratoxin H and T-2 toxin) on the lymphoid organs of mice. Acta Vet Hung 1988;36(1-2):37-41.
134. Nikulin M, Reijula K, Jarvis BB, Veijalainen P, Hintikka EL. Effects of intranasal exposure to spores of *Stachybotrys atra* in mice. Fundam Appl Toxicol 1997;35(2):182-8.
135. Nusuetrong P, Saito M, Kikuchi H, Oshima Y, Moriya T, Nakahata N. Apoptotic effects of satratoxin H is mediated through DNA double-stranded break in PC12 cells. J Toxicol Sci 2012;37(4):803-12.
136. Johanning E, Biagini R, Hull D, Morey P, Jarvis B, Landsbergis P. Health and immunology study following exposure to toxicogenic fungi (*Stachybotrys chartarum*) in a water-damaged office environment. Int Arch Occup Environ Health 1996;68(4):207-18.
137. Cooley JD, Wong WC, Jumper CA, Straus DC. Correlation between the prevalence of certain fungi and sick building syndrome. Occup Environ Med 1998;55(9):579-84.
138. Hossain MA, Ahmed MS, Ghannoum MA. Attributes of *Stachybotrys chartarum* and its association with human disease. J Allergy Clin Immunol 2004;113(2):200-8.
139. Saikawa Y, Okamoto H, Inui T, Makabe M, Okuno T, Suda T, et al. Toxic principles of a poisonous mushroom *Podostroma cornudamae*. Tetrahedron 2001;57(39):8277-81.
140. Nusuetrong P, Pengsuparp T, Meksuriyen D, Tanitsu M, Kikuchi H, Mizugaki M, et al. Satratoxin H generates reactive oxygen species and lipid peroxides in PC12 cells. Biol Pharm Bull 2011;31(6):1115-20.
141. Klarić MS, Pepeljnjak S, Domijan AM, Petrik J. Lipid peroxidation and glutathione levels in porcine kidney PK15 cells after individual and combined treatment with fumonisin B(1), beauvericin and ochratoxin A. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006;100(3):157-64.
142. Wang Q, Xu L. Beauvericin, a bioactive compound produced by fungi: a short review. Molecules 2012;17(3):2367-77.
143. Ruiz MJ, Franzova P, Juan-García A, Font G. Toxicological interactions between the mycotoxins beauvericin, deoxynivalenol and T-2 toxin in CHO-K1 cells in vitro. Toxicol 2011;58(4):315-26.
144. Prosperini A, Meca G, Font G, Ruiz MJ. Study of the cytotoxic activity of beauvericin and fusaproliferin and bioavailability in vitro on Caco-2 cells. Food Chem Toxicol 2012;50(7):2356-61.
145. Juan C, Manyes L, Font G, Juan-García A. Evaluation of immunologic effect of Enniatin A and quantitative determination in feces, urine and serum on treated Wistar rats. Toxicol 2014; 87:45-53.
146. Puel O, Galtier P, Oswald IP. Biosynthesis and toxicological effects of patulin. Toxins (Basel) 2010;2(4):613-31.
147. Glaser N, Stopper H. Patulin: Mechanism of genotoxicity. Food Chem Toxicol 2012;50(5):1796-801.
148. Sanzani SM, Reverberi M, Punelli M, Ippolito A, Fanelli C. Study on the role of patulin on pathogenicity and virulence of *Penicillium expansum*. Int J Food Microbiol 2012;153(3):323-31.
149. Sahin G, Ünüvar S, Baydar T. [Patulin: its toxicity and possible contamination of products used in baby nutrition]. Türk Ped Arş 2011;46(4):275-9.
150. de Melo FT, de Oliveira IM, Greggio S, Dacosta JC, Guecheva TN, Saffi J, et al. DNA damage in organs of mice treated acutely with patulin, a known mycotoxin. Food Chem Toxicol 2012;50(10):3548-55.
151. Schumacher DM, Müller C, Metzler M, Lehmann L. DNA-DNA cross-links contribute to the mutagenic potential of the mycotoxin patulin. Toxicol Lett 2006;166(3):268-75.
152. Zhou SM, Jiang LP, Geng CY, Cao J, Zhong LF. Patulin-induced genotoxicity and modulation of glutathione in HepG2 cells. Toxicol 2009;53(5):584-6.
153. Donmez-Altuntas H, Gokalp-Yildiz P, Bitgen N, Hamurcu Z. Evaluation of genotoxicity, cytotoxicity and cytostasis in human lymphocytes exposed to patulin by using the cytokinesis-block micronucleus cytome (CBMN cyt) assay. Mycotoxin Res 2013;29(2):63-70.
154. Jin H, Yin S, Song X, Zhang E, Fan L, Hu H. p53 activation contributes to patulin-induced nephrotoxicity via modulation of reactive oxygen species generation. Sci Rep 2016;6(24455):1-12.
155. Yang G, Zhong L, Jiang L, Geng C, Cao J, Sun X, et al. 6-gingerol prevents patulin-induced genotoxicity in HepG2 cells. Phytother Res 2011;25(10):1480-5.
156. Ayed-Boussema I, Abassi H, Bouaziz C, Hlima WB, Ayed Y, Bacha H. Antioxidative and antigenotoxic effect of vitamin E against patulin cytotoxicity and genotoxicity in HepG2 cells. Environ Toxicol 2013;28(6):299-306.
157. Song E, Xia X, Su C, Dong W, Xian Y, Wang W, et al. Hepatotoxicity and genotoxicity of patulin in mice, and its modulation by green tea polyphenols administration. Food Chem Toxicol 2014;71:122-7.
158. Zhao K, Shao B, Yang D, Li F, Zhu J. Natural occurrence of alternaria toxins in wheat-based products and their dietary exposure in China. PLoS One 2015;10(6):1-11.
159. European Food Safety Authority (EFSA), 2011b. Scientific opinion on the risks for animal and public health related to the presence of Alternaria toxins in feed and food. EFSA J 2011b;9(10):2407.
160. Dellafiora L, Dall'Asta C, Cruciani G, Galaverna G, Cozzini P. Molecular modelling approach to evaluate poisoning of topoisomerase I by alternariol derivatives. Food Chem 2015;189:93-101.

161. Fleck SC, Pfeiffer E, Podlech J, Metzler M. Epoxide reduction to an alcohol: a novel metabolic pathway for perylene quinone-type alternaria mycotoxins in mammalian cells. *Chem Res Toxicol* 2014;27(2):247-53.
162. Schrader TJ, Cherry W, Soper K, Langlois I. Further examination of the effects of nitrosylation on *Alternaria alternata* mycotoxin mutagenicity in vitro. *Mutat Res* 2006;606(1-2):61-71.
163. Pfeiffer E, Eschbach S, Metzler M. *Alternaria* toxins: DNA strand-breaking activity in mammalian cells in vitro. *Mycotoxin Res* 2007;23(3):152-7.
164. Brugger EM, Wagner J, Schumacher DM, Koch K, Podlech J, Metzler M, et al. Mutagenicity of the mycotoxin alternariol in cultured mammalian cells. *Toxicol Lett* 2006;164(3):221-30.
165. Ostry V. *Alternaria* mycotoxins: an overview of chemical characterization, producers, toxicity, analysis and occurrence in foodstuffs. *World Mycotoxin Journal* 2008;1(2):175-88.
166. Fehr M, Pahlke G, Fritz J, Christensen MO, Boege F, Altemöller M, et al. Alternariol acts as a topoisomerase poison, preferentially affecting the I α isoform. *Mol Nutr Food Res* 2009;53(4):441-51.
167. Fehr M, Baechler S, Kropat C, Mielke C, Boege F, Pahlke G, et al. Repair of DNA damage induced by the mycotoxin alternariol involves tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1. *Mycotoxin Res* 2010;26(4):247-56.
168. Fleck SC, Sauter F, Pfeiffer E, Metzler M, Hartwig A, Köberle B. DNA damage and repair kinetics of the *Alternaria* mycotoxins alternariol, altertoxin II and stemphytoxin III in cultured cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2016;798-799:27-34.
169. Schrader TJ, Cherry W, Soper K, Langlois I, Vijay HM. Examination of *Alternaria alternata* mutagenicity and effects of nitrosylation using the Ames Salmonella test. *Teratog Carcinog Mutagen* 2001;21(4):261-74.
170. Fleck SC, Burkhardt B, Pfeiffer E, Metzler M. *Alternaria* toxins: Altertoxin II is a much stronger mutagen and DNA strand breaking mycotoxin than alternariol and its methyl ether in cultured mammalian cells. *Toxicol Lett* 2012;214(1):27-32.
171. European Food Safety Authority (EFSA), 2012b. Scientific opinion on ergot alkaloids in food and feed. *EFSA J* 2012b;10(7):2798.
172. Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RH. A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. *Chem Res Toxicol* 2006;19(5):627-44.
173. Dighe R, Vaidya VG. Induction of sister chromatid exchanges by ergot compounds in Chinese hamster ovary cells in vitro. *Teratog Carcinog Mutagen* 1988;8(3):169-74.
174. Roberts G, Rand MJ. Chromosomal damage induced by some ergot derivatives in vitro. *Mutat Res* 1977;48(2):205-14.
175. Glatt H, Pertz H, Kasper R, Eich E. Clavine alkaloids and derivatives as mutagens detected in the Ames test. *Anticancer Drugs* 1992;3(6):609-14.