

Alacsony dózisú fumonizin B1 mikotoxin máj- és vesekárosító hatása modell- és háziállatokban (szövettan, lipidek összetételében bekövetkező változások, peroxidatív károsodások)

Szabó András ^{1,2}, Omeralfaroug Ali ¹

¹ Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Élettani és Takamányozástani Intézet, Élettani és
Állategészségügyi Tanszék, Kaposvár
HUN-REN-MATE

² Mikotoxinok az Élelmiszerláncban Kutatócsoport, Kaposvár–Gödöllő

Összefoglalás

*Tanulmányunkban a fumonizin B1 és fumonizin B sorozatú mikotoxinokkal az elmúlt 12 évben végzett kísér-
letes eredményeket foglaljuk össze. A legtöbb házi- vagy modellállat-kísérletben eltérő érzékenységgel a máj
és a vese lipidprofil-változásait elemeztük; a kísérleteket patkányokon, nyulakon és sertéseken végeztük, az
alkalmazott metodika pedig nagy felbontású lipidomika, részletes szövettani elemzés, vérbiokémiai analízis,
lipidperoxidációs és antioxidáns paraméterek meghatározása, illetve speciális esetekben áramlási citometria
és PET-MR képalkotás volt. A tanulmányban eredményeinket fajonként, szervenként ismertetjük, az azokat
felölölő közlemények pontos megadásával. Az eredményeink összefoglaló értelmezésén túl azokra alapozva új
kutatási irányokat igyekeztünk definiálni, illetve felhívtuk a figyelmet a munkánk során kialakult nyitott kér-
désekre is.*

Kulcsszavak: patkány, házinyúl, sertés, fumonizin, toxikológia, lipidek, zsírsavak

Rövidítések jegyzéke

AA: arachidonsav
CE: koleszterinészter
Cer: ceramid
CL: kardiolipin
ELEM: equine leukoencephalomalacia
FB: fumonizin B
FFA: nem észterezett zsírsav
PA: foszfatidsav
PC: foszfatidilkolin
PE: foszfatidiletanolamin
PG: foszfatidilglicerol
PI: foszfatidilinozitol
PPE: porcine pulmonary edema
PS: foszfatidilszerin
SM: szfingomielin

1. A FB1 előfordulása és hatása az állati szervezetre

A fumonizinek a mikotoxinok egy olyan csoportját képviselik, amelyek nem fluoreszkálnak, és elsősorban specifikus penészgombák, főként *Fusarium* fajok, *F. verticillioides* és *Fusarium proliferatum* által szintetizálódnak (RHEEDER ÉS MTSAL, 2002). A nem *Fusarium* fajok (az *Alternaria*, *Aspergillus* és *Tolypocladium* nemzetségbe tartozó gombafajok) hozzájárulása a globális fumonizintermeléshez alacsony és leggyakrabban specifikus izomerek termelésével jellemezhető (FRISVAD ÉS MTSAL, 2007; MIROCHA ÉS MTSAL, 1996; MOGENSEN ÉS MTSAL, 2011; MOGENSEN ÉS MTSAL, 2010; PALENCIA ÉS MTSAL, 2014). Napjainkig körülbelül 100 különböző fumonizintípusú molekulát jellemeztek, amelyeket az A, B, C, D, P, Py és La csoportokba soroltak (ANGELI és mtsai., 2022; GAO ÉS MTSAL, 2023; RENAUD ÉS MTSAL, 2015). Globális szinten a fumonizinek a leggyakoribb mikotoxinok közé tartoznak, előfordulásuk a gabonafélékben 26–87% közötti és emelkedő tendenciát mutat (www.dsm.com).

Az élelmiszerekben és a takarmányokban leggyakrabban előforduló fumonizinanalogok a fumonizin B1 (FB1), FB2, FB3 és a FB4. Előfordulásuk és takarmánybeli koncentrációjuk összefügg az azokat termelő gombák jelenlétének mértékével, azok optimális vagy szuboptimális termelési körülményeivel és a penészgomba fajjal is. A fumonizinek általában széles körben elterjedtek a gabonafélékben és azok termékeiben, elsősorban a kukoricában, ami alátámasztja, hogy a fumonizinek termelődése a betakarítás előtt és után egyaránt előfordulhat. Fumonizineket alacsony koncentrációban további mezőgazdasági termékekben is kimutatták (pl. gyümölcsben: KARBANCIOGLU-GÜLER ÉS HEPERKAN, 2009; zöldségben: WONG ÉS JEFFRIES, 2006), így világszerte komoly aggodalom alakult ki a fumonizinek magas előfordulási gyakoriságára és (nyilvánvaló és potenciális) toxikus hatására irányulóan, mely egyaránt érinti a növényeket, az állatokat és az embereket (RHEEDER ÉS MTSAL, 2002).

A számos azonosított fumonizintípus közül az egyes molekulák toxicitásának mértéke eltérő, esetenként kevésbé vagy egyáltalán nem ismert (pl. FB3, FB4). A fumonizin B1 (FB1) valójában a fumonizinek legtoxikusabb ismert formája és számos káros hatása van a gerincesekre (VOSS ÉS MTSAL, 2001). YU ÉS MTSAL. (2020) a következőképpen rangsorolta az FB-k toxicitását az emberi gyomor hámsejtjeinek károsodását tekintve: FB1 > FB2 > FB3. A fumonizinek toxicitásának sajátosságát „fumonizin-paradoxonnak” nevezzük, amely kifejezés a toxinok kifejezetten alacsony biológiai hozzáférhetőségét (3-5%) és ennek ellenére erős toxikus hatását övező rejtélyt írja le (SHIER, 2000). A fumonizinek toxicitása különböző szerveket, szervrendszereket érint, mint például máj, vese, idegrendszer, emésztőrendszer és légzőrendszer, az állatfajok és szervek között eltérő érzékenységgel és toxicitással, a fajoktól és a fumonizin metabolizmusától (biotranszformáció, elimináció és mikrobiális transzformáció) függően. A fumonizineket összefüggésbe hozták bizonyos „indikátor jellegű” megbetegedésekkel, például a sertések tüdőödémájával (PPE; HASCHEK ÉS MTSAL, 2001), a lovak leukoencephalomaláciájával (ELEM); a májrákot okozó hatással egerekben (CAO ÉS MTSAL, 2022), a vesekárosító hatást tekintve pedig patkányokban (FAO/WHO ÉLELMISZER-ADALÉKANYAGOKKAL FOGLALKOZÓ KÖZÖS SZAKÉRTŐI BIZOTTSÁG, 2002) mutatták ki. Emberekben a fumonizin fogyasztása olyan betegségekkel hozható összefüggésbe, mint a nyelőcsőrák és a neurális rendellenességek (MARASAS ÉS MTSAL, 2004). Az emlősökhöz képest a madárfajok ellenállóbbak a fumonizin toxicitásával szemben (a reakciók változatossága a madárfaj, a genetikai háttér, az ivar és az életkor függvénye), azonban kimutatták, hogy a viszonylag magasabb szintű expozíció hátráltatja a növekedést, metabolikus változásokat okoz például a csontokban és a bélfalban, továbbá hepatotoxikus hatással rendelkezik (GALLI ÉS MTSAL, 2020; SOUSA ÉS MTSAL, 2020; TARDIEU ÉS MTSAL, 2007; TOMASZEWSKA ÉS MTSAL, 2021).

1.1. A FB1 molekuláris szintű hatásmechanizmusa emlősökben

A fumonizinek által okozott toxicitás jellegzetes formája a sejtmembránok működésének, egyensúlyának zavara, vagy erős módosítása, amely különböző állatfajok esetében eltérő mértékű lehet. Az összetételében mutatkozó változások komplex folyamatok következményei, elsődleges okuk a fumonizinek gátló jellegű beavatkozása a szfingolipid-anyagcserébe, ami szubsztrátkompetícióhoz vezet a szfingolipidek szintézisében (szfingolipidek vs. fumonizinek) kulcsszerepet játszó enzimcsalád, a ceramid-szintázok (CerS 1-6) esetében. Ez a mechanizmus a szfinganin (Sa) és kisebb mértékben a felszabadult szfingozin (So) arányos koncentráció-emelkedéséhez vezet a sejtekben (RILEY ÉS MERRILL, 2019), amit ezen citotoxikus molekulák transzformációja is követ (Sa-1-P és So-1-P). A fumonizinek által kiváltott szfingolipid-anyagcsere zavara döntő jelentőségű, mivel az a membránlipidek összetételének megváltozásához, és következésképpen a sejtmembránok károsodásához vezet (BURGER ÉS MTSAL, 2018), ami messzemenő következményekkel járhat, és valószínűleg a sejtciklust, annak szabályozását is érinti; ezáltal a fumonizinek direkt módon járulnak hozzá az apoptózis kialakulásához.

1.2. A membránkárosodás biológiai háttere

Számos mechanizmust azonosítottak, amelyek hozzájárulnak a fumonizinek biológiai membránokra irányuló toxicitásához. Ezek közül kiemelten fontos a szfingolipid-anyagcsere specifikus gátlása, az oxidatív stressz, az enzimaktivitás-változások, a génexpresszió módosítása, a dezoxiribonukleinsav (DNS) integritásának megbomlása, az ER funkciójának negatív befolyásolása (stressz), a tumornekrózis-faktor jelátviteli útjának aktiválása, a sejt alakjának és felszínének megváltozása, illetve a citoszkeleton módosulása (ALI ÉS SZABÓ, 2024). Fontos megjegyezni, hogy ezen események nem mindegyike járul hozzá elsődelegesen a membránlipidek modulációjához. Nem ismert továbbá részleteiben az sem, hogy ezek az események egymástól függetlenül zajlanak-e, vagy a szfingolipid-anyagcsere zavarának következményei, ami aláhúzza a fumonizinek toxicitásának komplexitását és a multidiszciplináris megközelítés fontosságát e toxinok hatásainak tanulmányozásában.

A fentiek ismeretében szisztematikusan felépített állatkísérleteket végeztünk a fumonizinek toxicitásának részletes megismerése érdekében.

2. Patkánymodellen végzett kísérletek főbb eredményei

A patkánymodellen végzett munka egyfajta iteráció volt. Első szinten arra kerestünk választ, hogy milyen toxinkoncentráció mellett detektálható máj- és vesekárosodás. Ezt követően a lehető legalacsonyabb koncentráció és lehetőleg minél rövidebb expozíció mellett a szervi károsodások mértékét vizsgáltuk egyre érzékenyebb módszerekkel.

Első kísérletünkben hím Wistar patkányoknak 5 és 10 napon keresztül intraperitoneálisan adagoltunk tiszta fumonizin B1-et (FB1; 0, 20, 50 és 100 mg/kg takarmánydózis-egyenértékben). A szervi integritáson túl metabolikus reakciókat elemeztünk, illetve a máj és vese esetében vizsgáltuk a dózis- és időfüggő FB1-hatást a membránlipidek (foszfatidilkolin (PC), foszfatidil-inozitol (PI) és foszfatidil-etanolamin (PE) esetében.

A kísérletünkben mért szomatikus adatokat az 1. táblázat mutatja.

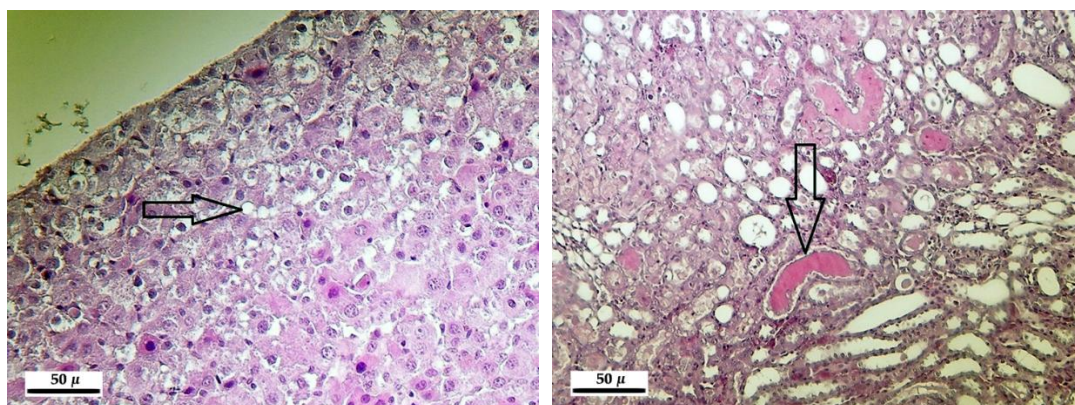
1. táblázat. Patkányok intraperitoneális FB1-kezelésekor rögzített szomatikus adatok

paraméter	kezelés (nap)	kontroll	20 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
kezdeti testsúly (g)	5	326,7 ± 15,2	323,6 ± 10,7	324,0 ± 9,60	331,1 ± 9,93
	10	325,5 ± 13,9	329,4 ± 6,9	336,9 ± 15,6	329,8 ± 20,6
végső testsúly (g)	5	346,7 ± 14,6 ^b	316,9 ± 17,5 ^a	315,5 ± 17,2 ^a	308,1 ± 15,1 ^a
	10	368,0 ± 11,6 ^b	321,8 ± 28,5 ^{ab}	283,4 ± 36,1 ^a	270,7 ± 47,9 ^a
súlygyarapodás (g)	5	19,9 ± 2,29 ^c	-6,73 ± 7,97 ^b	-8,55 ± 7,95 ^b	-23 ± 10,7 ^a
	10	42,5 ± 13,4 ^c	-7,58 ± 30,0 ^b	-53,5 ± 29,0 ^{ab}	-59,1 ± 34,1 ^a
máj súlya (g)	5	14,1 ± 1,18 ^b	10,1 ± 1,37 ^a	10,1 ± 0,87 ^a	8,97 ± 0,41 ^a
	10	15,2 ± 1,14 ^b	9,12 ± 2,55 ^a	7,83 ± 1,66 ^a	7,45 ± 1,41 ^a
relatív májsúly (%)*	5	4,07 ± 0,28 ^b	3,15 ± 0,29 ^a	3,22 ± 0,21 ^a	2,92 ± 0,08 ^a
	10	4,12 ± 0,22 ^b	2,92 ± 0,52 ^a	2,73 ± 0,32 ^a	2,80 ± 0,19 ^a
vese súlya (g)	5	2,33 ± 0,19	2,07 ± 0,12	2,27 ± 0,27	2,07 ± 0,16
	10	2,47 ± 0,21 ^{ab}	2,42 ± 0,22 ^{ab}	2,30 ± 0,22 ^a	2,77 ± 0,39 ^b
relatív vesesúly (%)*	5	0,68 ± 0,04	0,63 ± 0,05	0,72 ± 0,10	0,67 ± 0,08
	10	0,67 ± 0,05 ^a	0,78 ± 0,15 ^a	0,83 ± 0,10 ^{ab}	1,05 ± 1,21 ^b

* A máj, illetve a vese súlya a testsúly %-ában.

Eredményeink szerint a hímivarú állatok esetében már öt nap és 20 mg/kg takarmánydózis-ekvivalens is szignifikáns mértékben csökkent a növekedést, a máj és a vese abszolút, illetve a máj testsúlyszázalékában kifejezett relatív súlyát is. A 20 mg/kg dózis feletti szintek és az öt napnál hosszabb expozíció az ismertetett változásokat tovább súlyosbítja.

A máj esetében a szövettani elemzés két jellegzetes elváltozást, vakuoláris sejtdegenerációt és az apoptózis eredményeképp kialakuló *Councilman*-testek megjelenését mutatta (1. ábra).



1. ábra. Vakuoláris degeneráció és *Councilman*-testek megjelenése 100 mg/kg takarmány FB1 ekvivalenssel i.p. kezelt patkány májában, 10 nap után (hematoxinilín – eozin, 400x)

A szervek membránlipidjeiben bekövetkező változásokat a 2. táblázatban mutatjuk be – eredményeink szerint a vese érzékenysége fokozott, a májhoz viszonyítva.

2. táblázat. Patkányok vese- és májszöveti membránlipid-frakcióinak FB1 hatására kialakuló lineáris dóziszválasza, a lineáris modellek paraméterei

Vese		5 nap		10 nap			
PC							
zsírsav	meredekség	konstans	R ²	zsírsav	meredekség	konstans	R ²
C16:0	30,3	1,78	0,635	C16:0	0,156	0,108	0,639
				C18:1			
C20:4 n6	-2,74	21,6	0,639	n9	1,359	2,565	0,721
				C20:1			
C22:6 n3	-0,198	1,24	0,672	n9	0,082	0,027	0,733
				C20:3			
PUFA	-3,63	31,1	0,639	n6	-0,238	1,193	0,628
Σ n3	-3,38	29,2	0,633	MUFA	1,413	3,02	0,719
Σ n6	-0,236	1,69	0,689				
UI	-13,8	116,8	0,641				
ACL	-0,106	17,9	0,656				
Vese		5 nap		10 nap			
PI							
zsírsav	meredekség	konstans	R ²	zsírsav	meredekség	konstans	R ²
				C20:3			
C18:0	1,728	43,7	0,645	n6	-0,175	0,715	0,616
PUFA	-3,6	21,3	0,725				
Máj PE		5 nap		10 nap			
zsírsav	meredekség	konstans	R ²	zsírsav	meredekség	konstans	R ²
Σ n3	2,23	6,66	0,617				

Eredményeink szerint a legnagyobb érzékenységet a vese, abban pedig a foszfatidilkolin (PC) frakció mutatta. Jellegzetes változás volt a PUFA (többszörösen telítetlen zsírsavak) aránycsökkenése, mely magába foglalta mind az n3, mind pedig az n6 zsírsavcsaládokat és jellemzően azok leghosszabb és fokozottabban telítetlen képviselőit, az arachidonsavat és a dokozahexaénsavat (C20:4 n6 és C22:6 n3). Ezen hosszúláncú zsírsavak aránycsökkenése az átlagos zsírsavszénlánc-hosszt és a teljes telítetlenség mértékét csökkentette, utóbbi az FB1 okozta oxidatív stresszre utal. Az 5 és 10 napos kezelések összevetése azt mutatja, hogy az akut fázis lezajlását követően egyfajta fokozott stabilitás jellemzi a patkányvese membránlipidjeit, bizonyos adaptációra utalva (SZABÓ ÉS MTSAL, 2019) már 10 nap alatt is.

Az oxidatív stressz kialakulását nemcsak indirekt, hanem direkt módon is elemeztük (3. táblázat), és egyértelműen kialakuló antioxidáns adaptációt (GSH) és ezzel párhuzamosan fokozódó lipidperoxidációt igazoltunk a vesében, ötnapos kezelés esetében, a toxindózistól függően. Ezzel szemben a 10 napos kezelés bizonyos enyhe antiperoxidatív/antioxidáns adaptációt mutatott, a nefrotikus lipidperoxidáció mértéke nem változott érdemben, a megemelkedő toxinszint ellenére sem.

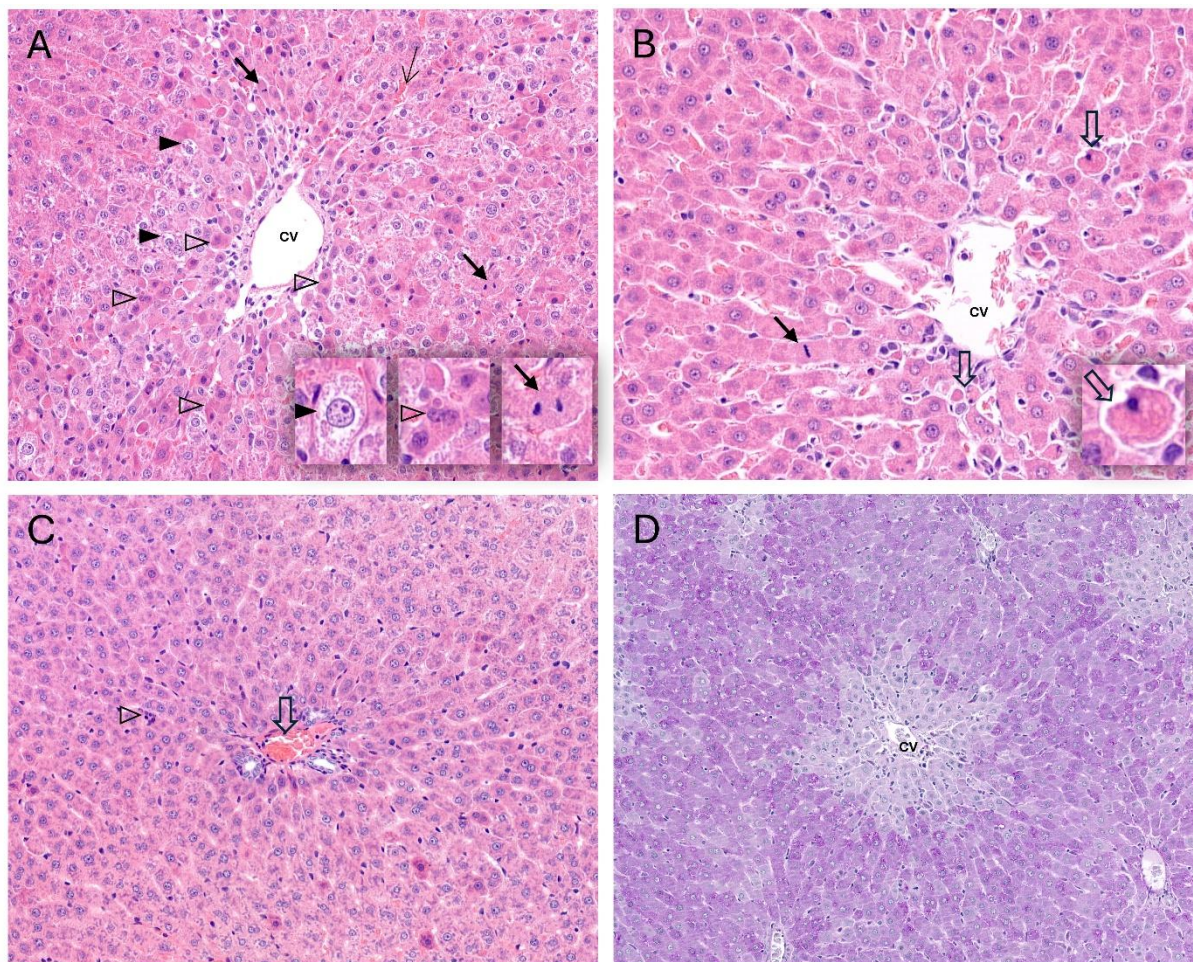
A májban dóziszfüggően fokozódó és azt követően stagnáló lipidperoxidációt igazoltunk, az antioxidáns-kapacitás érdemi változása nélkül, az 5 és a 10 napig tartó kezelésekben egyaránt (3. táblázat).

3. táblázat. A vese- és májbeli antioxidáns és lipidperoxidációs tulajdonságok FB1-dózistól függő változása patkányokban

FB1 (ppm)	10				20				50				100			
Vese	5 nap															
GSH (micromol/g prot.)	2,65	±	0,44	a	4,26	±	1,09	ab	6,65	±	0,79	ab	5,24	±	1,00	b
GSHPx (IU/g prot.)	2,47	±	0,38	ab	1,99	±	0,86	a	3,13	±	0,40	b	2,50	±	0,33	ab
MDA (nmol/g)	52,17	±	8,02	ab	57,67	±	5,09	b	44,31	±	2,89	a	63,43	±	10,07	b
	10 nap															
GSH (micromol/g prot.)	3,19	±	0,47	a	4,68	±	0,21	b	4,86	±	0,46	b	5,30	±	0,61	b
GSHPx (IU/g prot.)	2,11	±	0,10	a	2,89	±	0,35	b	2,82	±	0,18	b	2,97	±	0,51	b
MDA (nmol/g)	66,50	±	11,28	b	55,00	±	8,27	ab	41,91	±	6,24	a	54,82	±	9,75	ab
Máj	5 nap															
GSH (micromol/g prot.)	2,72	±	0,76		3,01	±	0,41		3,06	±	0,71		2,95	±	1,15	
GSHPx (IU/g prot.)	1,39	±	0,31	ab	1,11	±	0,10	a	1,82	±	0,42	b	1,60	±	0,36	ab
MDA (nmol/g)	55,60	±	3,19	a	69,87	±	4,09	b	64,88	±	7,57	ab	68,87	±	8,52	b
	10 nap															
GSH (micromol/g prot.)	3,20	±	0,27		4,12	±	1,19		3,52	±	1,00		3,98	±	1,14	
GSHPx (IU/g prot.)	1,42	±	0,20		2,01	±	1,02		1,05	±	0,53		1,61	±	1,06	
MDA (nmol/g)	47,26	±	14,19	a	74,65	±	12,42	b	61,45	±	13,15	ab	63,64	±	3,94	ab

Összegzésként megállapítható, hogy a patkányok veséje alacsony dózisu és viszonylag rövid ideig tartó FB1-expozíció hatására érzékenyen reagál a membrán lipidösszetételének változásaival. A patkányok veséjének kéregállományában a legérzékenyebb lipidfrakció a PC volt, melyben már 10 ppm FB1 (és a magasabb dózisokkal pedig dóziszfüggő módon) megzavarta az n3 és az n6 zsírsavak, és így a PUFA-egyensúlyt, ami részben a PI-frakció esetében is igazolódott. A patkány-máj kevésbé volt érzékeny az FB1-re, a PE-frakció pedig csak minimális reaktivitást mutatott.

Fenti eredményeink alapján csökkentett dózison alapuló kísérletet terveztünk, melyben már nem vékonyréteg- és gázkromatográfiás, hanem lipidomikai közelítést alkalmaztunk. A toxinkezelés hatására kialakuló szövettani (2. ábra) és klinikai kémiai változásokat referenciaként detektáltuk, a korábbiakhoz képest ebben a vizsgálati szegmensben csak az új eredményeket mutatjuk be. Mivel a lipidomikai adatokhoz, azok teljes újszerűsége miatt kevés referencia található, azokat elsősorban korrelatív módon értelmeztük: azt vizsgáltuk, melyik szövettani elváltozás melyik lipidindikátorhoz köthető. Az alkalmazott toxindózis 1,6 mg/kg takarmánydózis ekvivalens volt (1X), illetve annak 5X és 10X többszöröse, összesen öt napig, intraperitoneálisan adagolva.

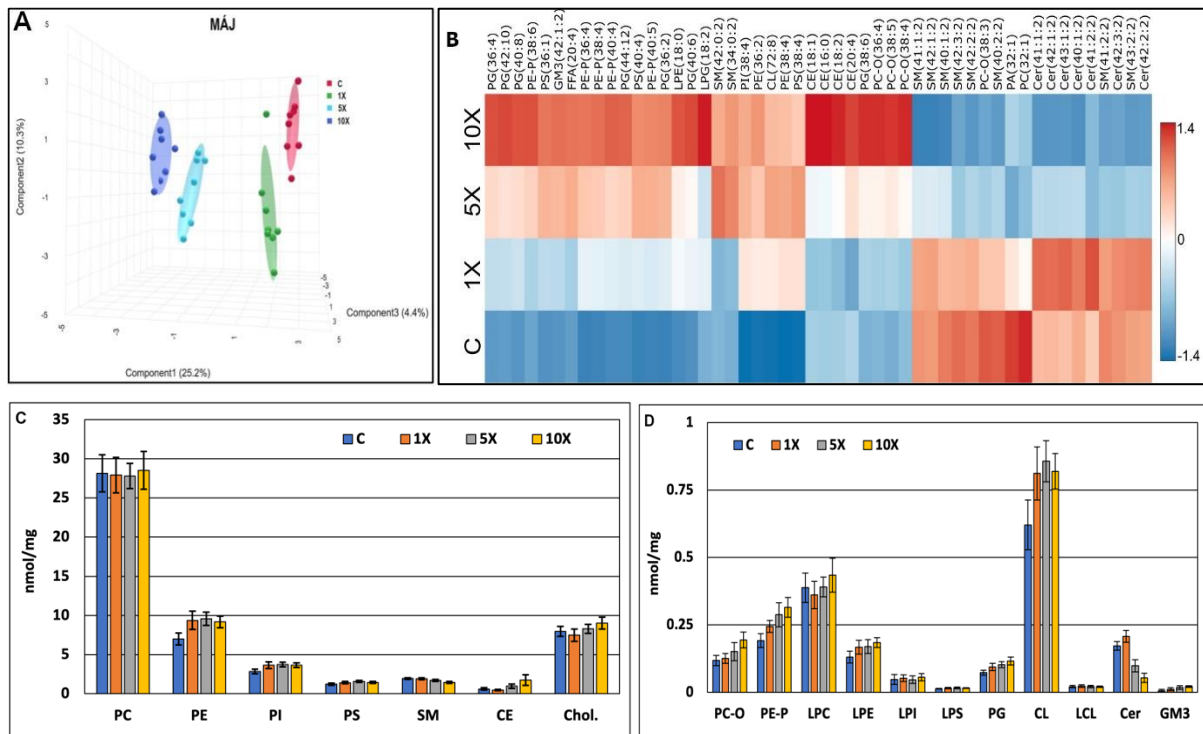


2. ábra. Öt egymást követő nap után, 10X FB1 dózis (16 mg/kg) hatására kialakult szövettani változások patkánymájban

(A) Hepatociták hidropikus elváltozása (fekete nyíl és insert) pericentralis mitotikus jelekkel (nyíl és insert) és parenchyma összeomlással, atrofikus hepatocitákkal (üres nyílhegy és insert) (63X, HE festés). (B) Apoptózis (Councilman-testek, üres nyíl, insert) és mitotikus jelek (nyíl) jelenléte pericentralis (CV: központi véna) dominanciával (63X, HE festés). (C) Minimális portális változások, elsősorban pangás (üres nyíl) és eseti limfocita infiltrátumok a periportális régióban (üres nyílhegy) (63X, HE festés). (D) A PAS festés intenzitásának (pozitivitásának) csökkenése a pericentralis régióban (63X, PAS festés).

2.1. Lipidomikai elemzés – máj

Lipidomikai eredményeink szerint nemcsak a 10X, hanem már az 5X és 1X kezelés is jelentősebb mértékben torzította a májlipidom szinte egészét. A 3. ábracsoport a lipidomikai adatok összességének bevonására alapozott csoportelkülönítést, illetve a jelentősebb (major) és kevésbé jelentősebb (minor) nagyságrendben megjelenő lipidfrakciók koncentrációváltozásait mutatja.

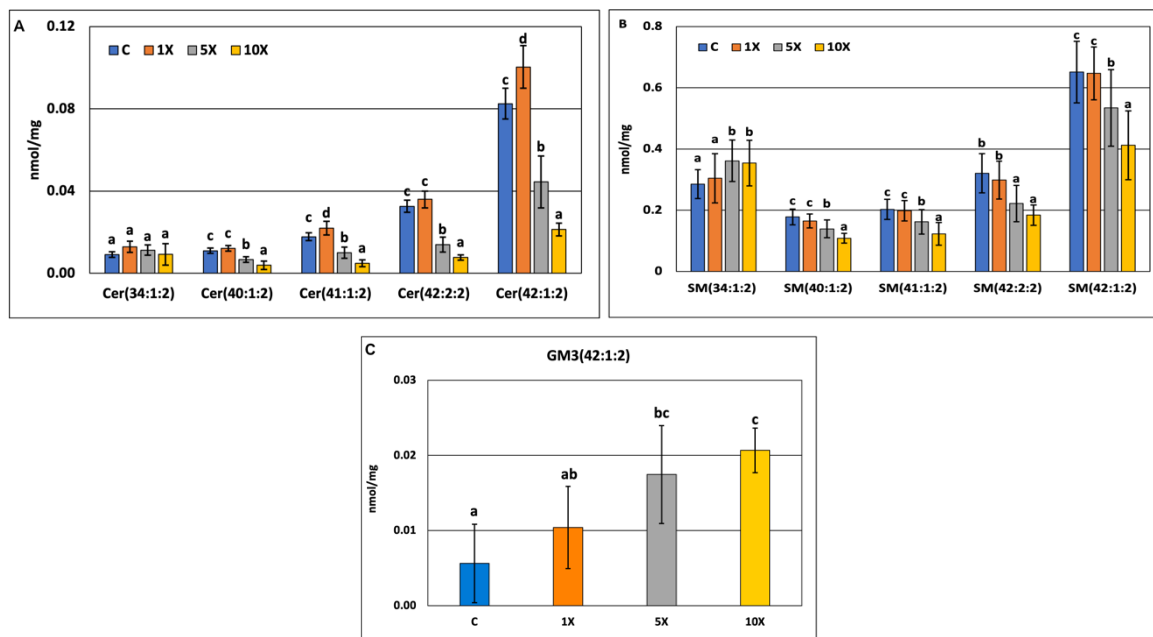


3. ábra. Az i.p. FB1-kezelésre adott lipidomikai válasz áttekintése

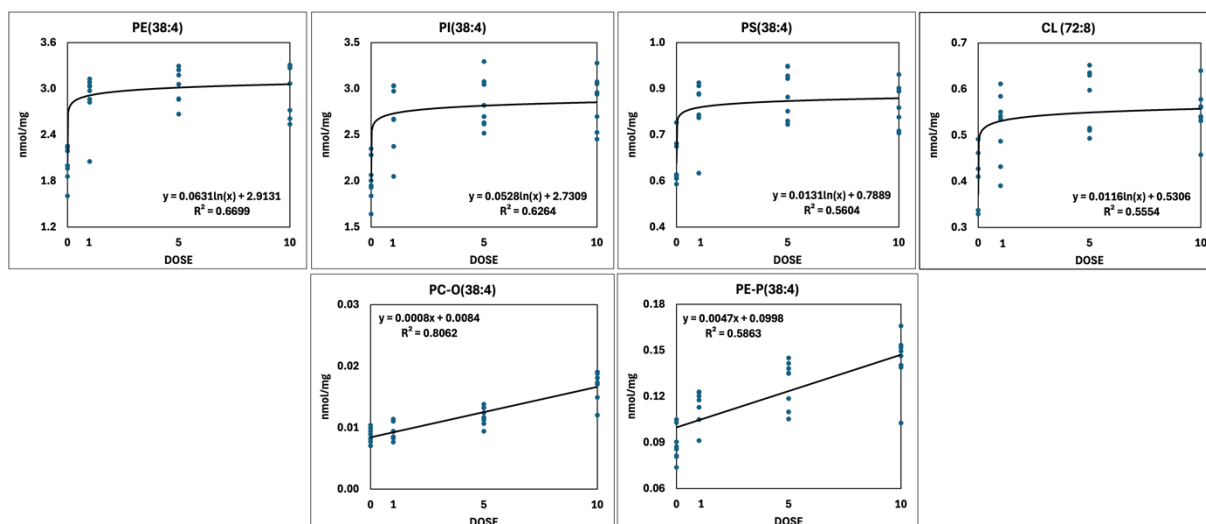
(A) PLS-DA diagram és (B) hő térkép ábrázolása a teljes máj lipidomikai adatainak alapján végzett hierarchikus klaszterelemzésnek (az ANOVA, az euklideszi távolság és a Ward klaszterezési algoritmus alapján kiválasztottuk az 50 legjelentősebb lipid molekulát; a hőszínek normalizált értékeket jelöl (z-pontszámok)), FB1 által kiváltott változások lipidosztály-szinten a (C) major és (D) minor lipidek esetében (az oszlopok 8 egyedi érték átlagát $\pm$ SD jelzik). (C, 1X, 5X, 10X: kontrol, 1,6 mg/kg, 8 mg/kg és 16 mg/kg dózisok)

Az FB1-kezelés dózis-válaszának értékeléséhez elemeztük a lipidosztályok lineáris vagy logaritmikus illesztéseit. Az eredmények enyhe, de dóziszfüggő koncentrációnövekedést jeleztek a plazmanil-PC (PC-O) esetében, míg jelentős koncentrációnövekedést mutatnak a PE-P, PG (P-glicerin) és LPG (lizo-PG), GM3 gangliozid és koleszterin-észterek (CE) esetében. Dóziszfüggő csökkenést találtunk a teljes ceramid frakció (Cer) és a szfingomielinek esetében. Az SL-lebontás és a PE-szintézis útvonalainak összekapcsolódása, valamint az FB1 zsírsav-anyagcserére gyakorolt moduláló hatása miatt az FB1 az SL-anyagcsere zavarán túlmutató, mélyebb hatást gyakorolhat a teljes máj lipidomra. A glicerofoszfolipidek (GPL) koncentrációjának lipidosztályok szerinti csoportosítása eltérő válaszokat mutatott. A lipidosztályok szintjén a diacil-foszfatidilkolin (PC), a leggyakoribb membránlipid nem változott, míg a többi fő szerkezeti lipid, a PE, PI és PS a FB1-kezelés eredményeként növekedett (4. ábra). Számos kisebb GPL osztály, az éter lipidek (PC-O és PE-P) valamint a PS (P-szerin), PG, CL (kardiopin) és a lizolipidek LPE és LPG szintén emelkedtek.

A lipid molekulák szintjén megvalósuló választ a legnagyobb előfordulási gyakoriságú Cer- és SM-molekulák, a GM3 gangliozid (szfingolipidek), illetve az arachidonsavtartalmú glicerofoszfolipid (GPL) molekulák koncentrációváltozásával szemléltetjük a 4. és 5. ábrán.



4. ábra. A legnagyobb gyakoriságú Cer-molekulák (A), az upstream SM-típusok (B) és az egyetlen azonosított GM3 gangliosid (C) molekula FB1 dóziszfüggő változásai. (a, b, c: a különböző indexek $p < 0,05$ szignifikánsan eltérő csoportátlagokat jelölnek)

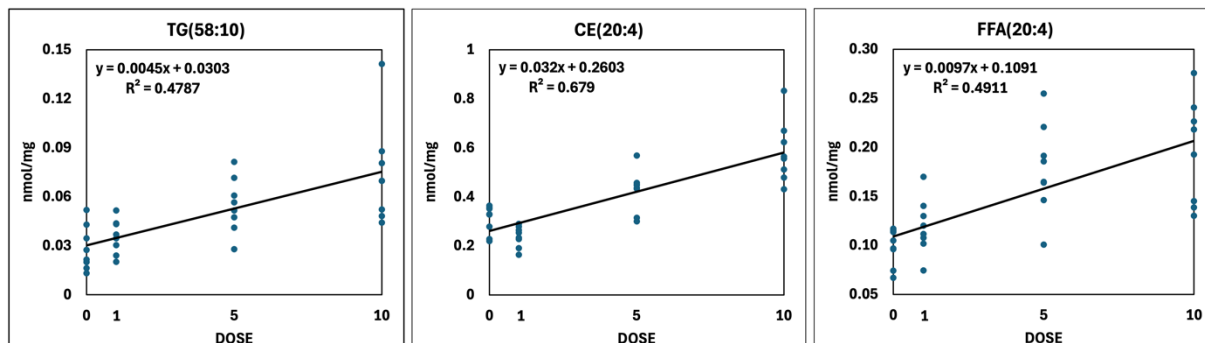


5. ábra. FB1 által indukált logaritmusos és lineáris dózisválaszgörbék a glicerofoszfolipidokra, annak arachidon- és linolsavtartalmú specieszeinek (CL(72:8) (tetra-linoleoil CL)) koncentrációváltozásai (a pontok az egyedi értékeket jelölik, $n = 32$)

A szfingo- és glicerofoszfolipidek változásai nagyon érzékenyen szemléltetik a hepatocelláris membrán szinte azonnali, és nagyon alacsony toxinkoncentráció hatására megvalósuló változásait. Érdekes eredmény, hogy a korábbi, vese esetében tapasztalt PC-változást a májban nem sikerült igazolni. A munkánk során nemcsak a membránalkotó vagy nem kizárólag a sejtmembránhoz köthető vagy nem kifejezetten a poláris, hanem a neutrális lipidek összetételét is elemeztük.

Ebben a lipidcsoportban a koleszterin koncentrációja jelentősen növekedett (C vs. 10X). Észterifikált formája, a tároló lipid koleszterin-észter (CE) viszonylag jól illeszkedő lineáris FB1-dózis-választ mutatott, különösen a fő, AA-tartalmú molekula, a CE(20:4) (6. ábra). A trigliceridek (TG) a máj jellegzetes neutrális tároló lipidjei; ebben az osztályban csak molekuláris szinten detektáltunk változást, maga a teljes lipidosztály nem mutatott koncentrációmódosulást. Az osztályon belül a rövidebb láncú ($C \leq 50$), kevésbé telítetlen TG-molekulák koncentrációja csökkent,

míg a hosszabb láncú ($C > 58$), erősen telítetlen molekulatípusok szintje a mikotoxin koncentrációjának növekedésével emelkedett. Az növekvő koncentrációjú komponensek közül több AA-tartalmú fajt azonosítottunk, például: TG(58:10) (6. ábra). Ezenkívül figyelemre méltó a szabad AA dózisfüggő emelkedése is (6. ábra).

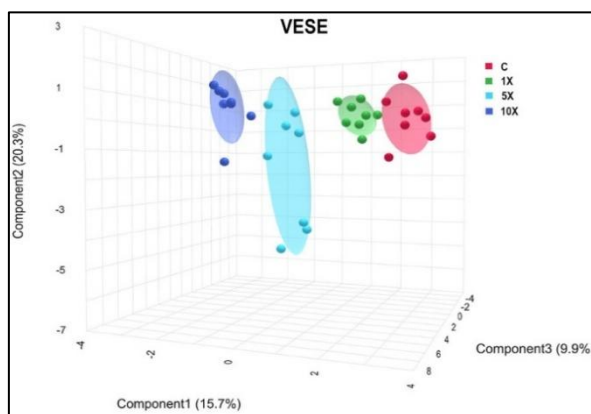


6. ábra. Az AA-tartalmú neutrális lipidek családjába tartozó lipidmolekulák lineáris dózisválasza a triglicerid (TG), koleszterin-észter (CE) és szabad zsírsav (FFA) osztályokban. Figyelemre méltó a szabad AA dózisfüggő emelkedése is (FFA 20:4)

2.2. Lipidomikai elemzés – vese

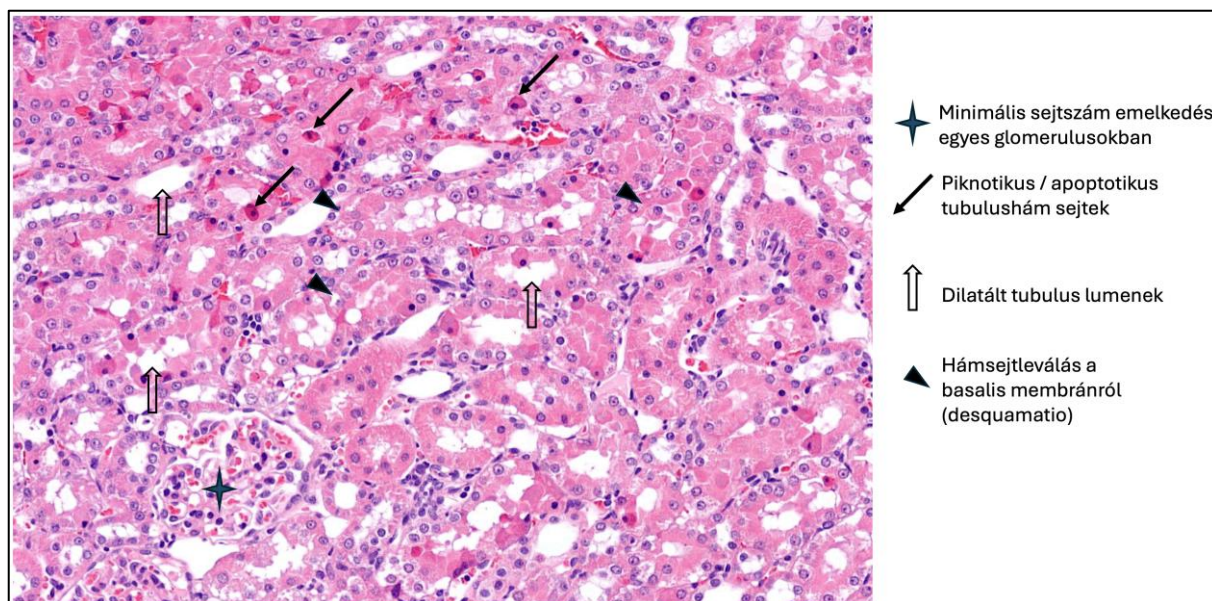
Vese esetében a májhoz viszonyítva „tipikusabb” eltéréseket detektáltunk a lipidomikai elemzés keretében. Igazolni tudtuk a membránalkotó lipidek módosulásait, de a szfinganin és a szfingozin is az ismert módon, komolyabb koncentrációemelkedéssel reagált. Ennek megfelelően a foszforilált származékok koncentrációját is rögzíteni tudtuk (11. ábra).

A teljes lipidprofil-elemzés hasonlóan a fentiekhez, hatékony csoportelkülönítést eredményezett (7. ábra).



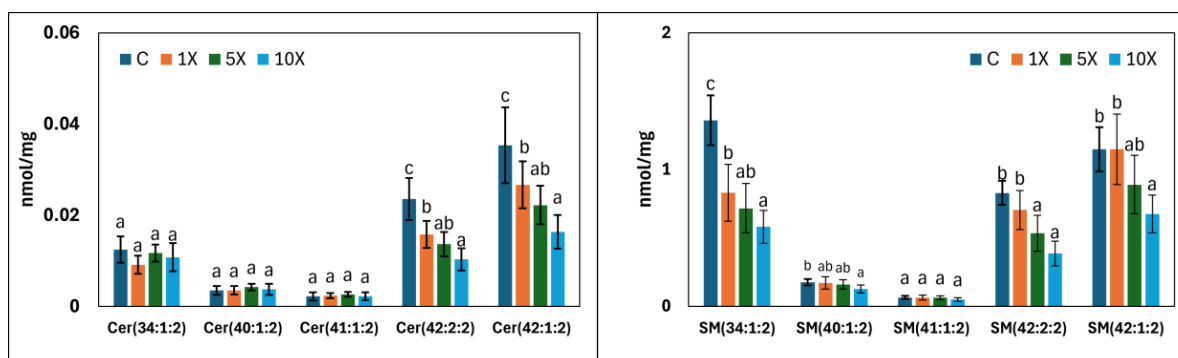
7. ábra. 5 napig tartó FB1-kezelést követő PLS-DA-elemzés patkányvese lipidomikai adataira alapozva

A szövettani elemzés eredményeit csak a legmagasabb dózis esetében mutatjuk be, ott viszont tipikus toxikológiai elváltozásokat sikerült detektálnunk. A legjellemzőbb elváltozás az akut tubuláris nekrozis volt, de ismét igazoltuk a korábbiakban is leírt tubuláris dilatációt, a kariopiknózis kialakulását, apoptózis jelenlétét és a tipikus FB1-okozta tünetet, a hámsejtek bazális membránról történő leválását (8. ábra).



8. ábra. 5 egymást követő nap után, 10X FB1 dózis hatására kialakult szövettani változások patkányvesében (40X, HE festés)

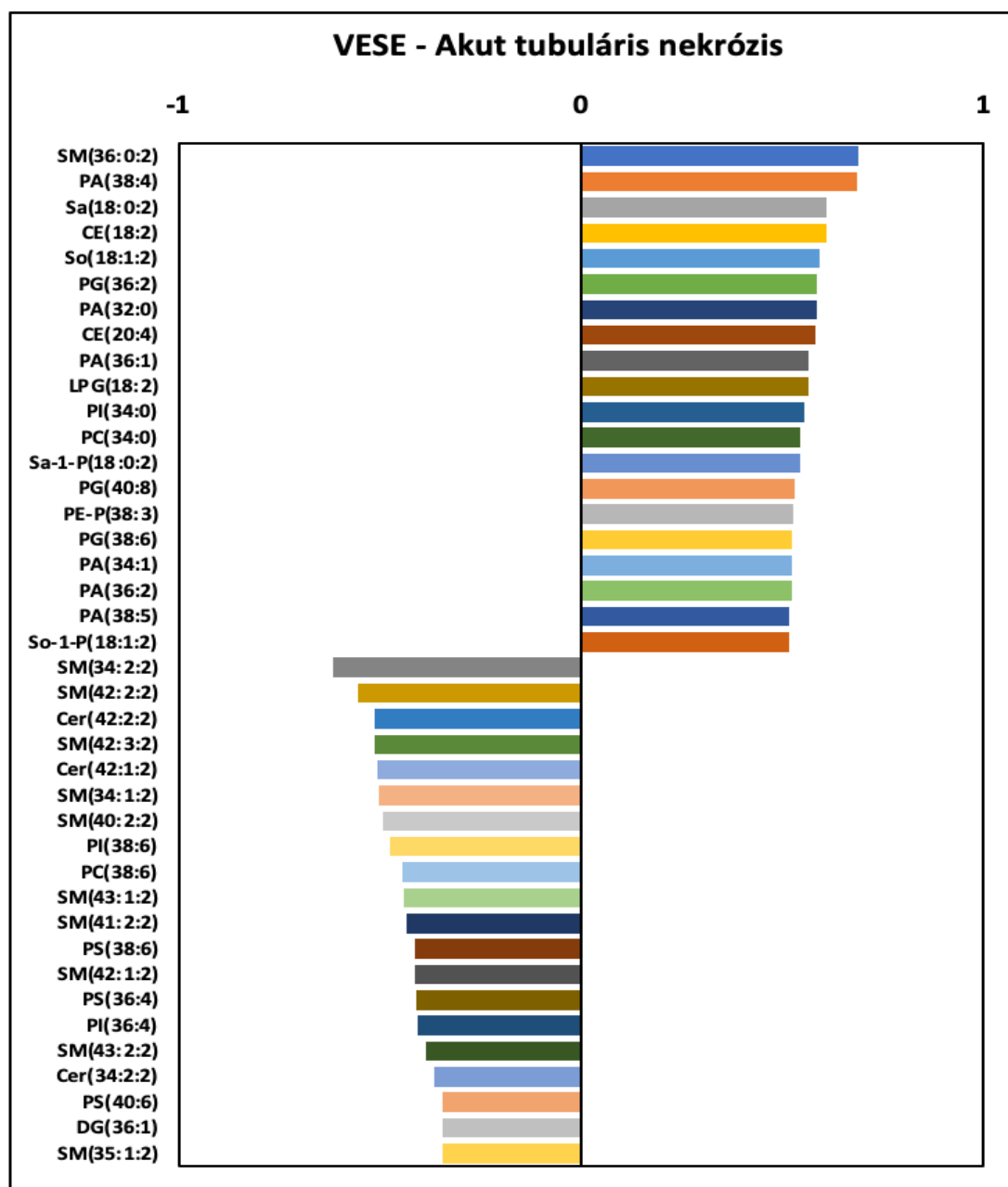
Hasonlóan a májhoz, vesében is elvégeztük a legnagyobb gyakorisággal előforduló ceramid- és szfingomielin-molekulák koncentrációjának elemzését, melynek eredményét a 9. ábrán mutatjuk be.



9. ábra. Patkányvese ceramid- és szfingomielin-frakcióinak leggyakoribb molekulái, illetve azok dóziszfüggő koncentrációváltozása az 1X-5X-10X FB1-kezelés hatására

Eredményeink összességében egybevágnak a májban tapasztaltakkal, miszerint a rövidebb szénláncú zsírsavakat tartalmazó ceramidmolekulák koncentrációja nem változott a toxinhatás következtében, de a C41 feletti esetek egyértelmű Cer-szintézis-gátlást mutattak. Ez a fajta oldal-lánc-specifikus gátlás az upstream SM-molekuláknál már nem volt igazolható – gyakorlatilag a komplex szfingolipidek nem-szelektív szintézisgátlása látható a 9. ábra ezen szegmensében. Eredményünk nagyon újszerű és egyben figyelemreméltó sajátosság, hogy a hosszúláncú Cer- és szinte az összes abundáns SM-molekula esetében az 1X és az 5X FB1-koncentráció is már kritikusnak bizonyult.

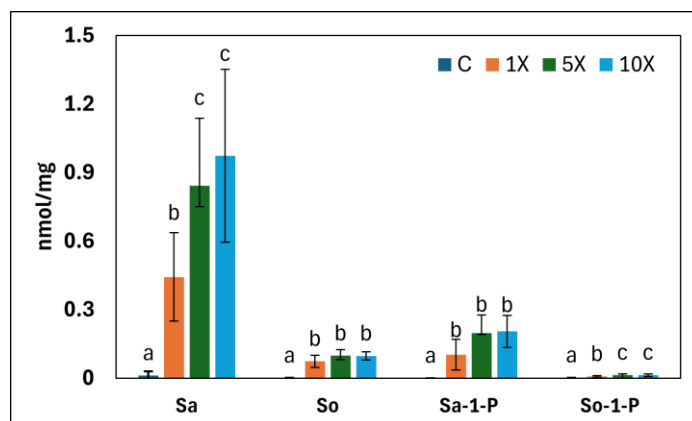
Hasonlóan a májbeli adatelemzéshez, vese esetében is kerestük azon lipidmolekulákat, amelyek indikátorai, korrelatív mutatóként értelmezhető metabolitjai lehetnek a legmarkánsabb szövettani elváltozásnak. Vese esetében a 10. ábrán mutatjuk be az akut tubuláris nekrosis szövettani tünettel legszorosabb korrelációt mutató lipidmetabolitokat.



10. ábra. A vese legnagyobb gyakoriságú szövettani kórképe, az akut tubuláris nekrozis és az azzal összefüggő lipidmolekulák korrelatív kapcsolata

Az ábra a 20–20 legmagasabb abszolút értékű pozitív és negatív korrelációs együtthatót mutatja, Spearman-korrelációanalízis eredményeképp. A táblázatban a vízszintes tengely a korreláció szorosságát mutatja.

Pozitív kapcsolatot a foszfatidilglicerín (PG) és a foszfatidsav (PA) molekulák mutattak, illetve a foszforilált szfingoid bázisok; ez az eredmény gyakorlatilag arra utal, hogy minél erősebb a szöveti károsodás, annál intenzívebb a sejtbeli szfingoid bázisok foszforilációja, detoxikálás céljából, de ezen mechanizmus anti-apoptotikus hatású is lehet. Jellegzetes negatív korrelációt a SM- és Cer-molekulák sokasága mutatott a szövettani képpel, azaz minél kifejezettebb a nekrozis megjelenése, annál alacsonyabb a szöveti komplex SM- és Cer-molekulák koncentrációja. A szfingoid bázisok FB1-indukálta koncentrációváltozását a 11. ábra szemlélteti, melyen nagyon jól követhető a szfinganin és a szfingozin eltérő dinamikájú koncentrációemelkedése.



11. ábra. A szfingoid bázisok dóziszfüggő koncentrációváltozása patkányvesében, 5 napot követően

A szfingolipidomika szempontjából az FB1 hatásmechanizmusa viszonylag jól ismert, és a Cer-szintázok gátlásán, az azt metabolikus szinten is követő Cer-szintézis gátlásán és a prekursorok (Sa, So) jelentős felhalmozódásán alapul (GUERRE ÉS MTSAL, 2024; LASSALLETTE ÉS MTSAL, 2023). A génexpresszió szintjén az FB1 által kiváltott Cer-szintézis-gátlás csak a CerS2-4 esetében volt bizonyítható és csak a 10-szeres dózis mellett, májban; ez a CerS izoform hosszúláncú zsírsavakat (C22-C24) szállít a C18-as szfingoid bázisra, ezáltal hosszabb láncú ($C > 40$) Cer-molekulákat generálva. Eredményünk összhangban van egy biomarkerekre is irányuló közlemény adataival (LASSALLETTE ÉS MTSAL, 2023), amely a C22-C24:C16 szfingolipidek arányeltolódására utal, FB1 hatására. Lipidomikai adatkészletünk részben megerősíti ezeket az eredményeket, amennyiben az ilyen Cer-molekulák (pl. a leggyakoribb Cer(42:1:2)) koncentrációja csökkent a 10X csoportban, és a releváns upstream SM-molekulák (SM(42:1:2)) jelentős csökkenését mi is igazoltuk.

Rágcsálók esetében a teljes SM-koncentráció csökkenését többen publikálták FB1-expozíció során, mind *in vivo* (GELDERBLOM ÉS MTSAL, 1997), mind pedig *in vitro*; primer hepatocita lipid raftok (BURGER ÉS MTSAL, 2018); Chang-sejtek (RIEDEL ÉS MTSAL, 2016); primer hepatociták és HepG2-sejtek (RIEDEL ÉS MTSAL, 2024)) vizsgálatát követően. Úgy tűnik, hogy az FB1 által kiváltott szfingolipid-szintézis gátlása csak részben függ a genetikai szabályozástól (és inkább enzimatisz szinten manifesztálódik). Fontos kiegészítés, hogy a legtöbb esetben a megfigyelt SL-változások, akár csökkenő, akár növekvő tendencia szerint alakultak, mindig erős lineáris FB1-dóziszfüggést mutattak.

Az adatok értékelése során az FB1 által kiváltott apoptózis elleni lehetséges adaptáció igazolásra is törekedtünk, mivel patkányok májában „anti-FB1 lipidprofil” kialakulását publikálták (RIEDEL ÉS MTSAL, 2015); ezt alacsonyabb C18:0 és magasabb teljes egyszeresen telítetlenzsírsavtartalom jellemzi az SM-molekulák esetében, mint anti-apoptotikus reakció. Jelen tanulmányban nem igazoltuk ezen reakció kialakulását az SM-ekben öt nap után, mivel a rövidebb SM-koncentráció (C34-36, valószínűleg sztearinsavat és palmitinsavat integráló molekulák) általában nőtt, míg az egyszeresen telítetlen zsírsavak SM-molekulái (a C36-nál hosszabb láncú SM-molekulák) szisztematikusan csökkentek.

2.3. Transzkriptomika

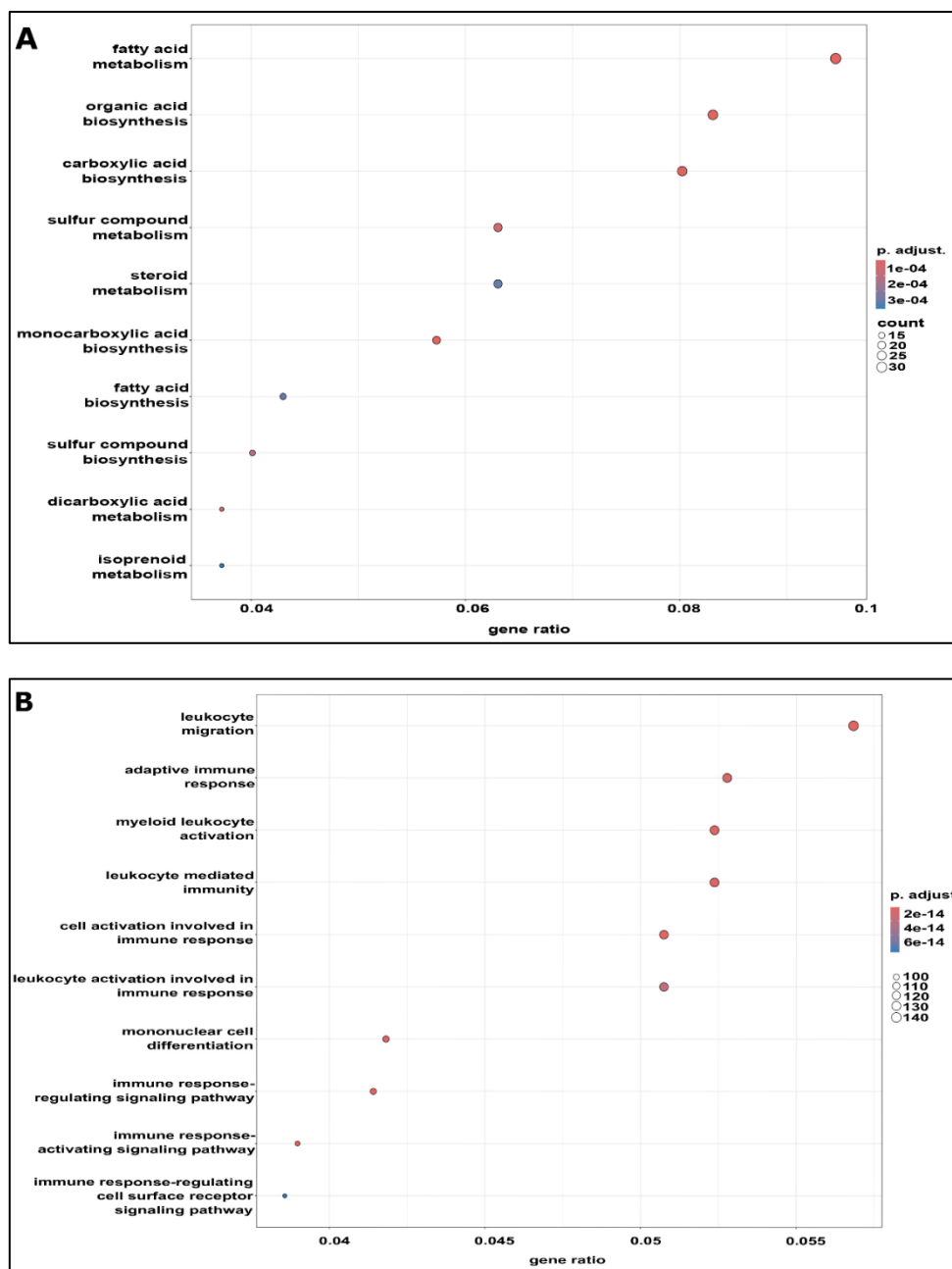
Az FB1 dóziszfüggő génexpresszió-változási mintázat elemzéséhez először lineáris regressziót végeztünk az FB1 dózisa illesztve, majd „enrichment” elemzést, azoknak a géneknek a bevonásával, amelyeknél az említett regressziós modell determinációs együtthatója meghaladta a 0,5-ös értéket. Az eredményeket a regressziós modellek meredeksége (béta) alapján rangsoroltuk, eredményeinket máj esetében a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat. A májban leginkább le- és felfelé szabályozott 20 gén (béta a regressziós modell meredeksége, az illesztés 4x8 egyedi adaton alapul)

Sorrend	DOWN	Beta	UP	Beta
1	LOC103693974	-0,43	Mmp12	0,65
2	Lgsn	-0,35	LOC102549755	0,53
3	Stac3	-0,31	Abcb1b	0,51
4	Pla2g2a	-0,31	Trem2	0,5
5	LOC102547849	-0,29	Cyp2c24	0,48
6	LOC102551428	-0,28	Atf3	0,46
7	LOC100910106	-0,28	LOC103693477	0,42
8	Inmt	-0,28	Mmp3	0,41
9	LOC102553657	-0,28	Ccl2	0,41
10	Pnpla3	-0,27	Tex36	0,4
11	Clic3	-0,27	Gpnmb	0,39
12	LOC102553540	-0,26	LOC102555660	0,39
13	LOC102551365	-0,26	Bcat1	0,39
14	LOC103690303	-0,25	Maff	0,37
15	Cyp26a1	-0,24	Spp1	0,37
16	LOC102547310	-0,24	Neurl3	0,36
17	Papss1	-0,23	Cxcl10	0,36
18	Prss55	-0,23	Pla2g2d	0,35
19	Per2	-0,22	Ccl1	0,35
20	Olr1305	-0,22	Sfn	0,34

A 20 legnagyobb mértékben felfelé szabályozott gén között azonosítottunk foszfolipáz és a triglicerid lipáz enzimeket kódoló géneket, de ennél is fontosabb, hogy tisztán felismerhető volt a FB1 által kiváltott immunmoduláció, mint például az Mmp12 (makrofág metalloelasztáz), a Trem2 (az immunsejtekben található triggerreceptor) és a Ccl2 és Cxcl10 (kemokin ligandumok) gének expresszójának felfokozódása (a 4. táblázatban vastag betűvel szedve). Az arachidonsavval kapcsolatos útvonalak elemzése során a proszttaglandin D2 (Ptgds) és a leukotrién 4 (Ltc4s) szintézis, valamint az arachidonsav 12-lipoxigenáz (Alox12) lefelé történő szabályozását, míg a citokróm P450 család egyik tagjának (Cyp2c55) felfelé történő szabályozását (mely részt vesz az AA- és LA-epoxigenáz-aktivitás szabályozásában) igazoltuk.

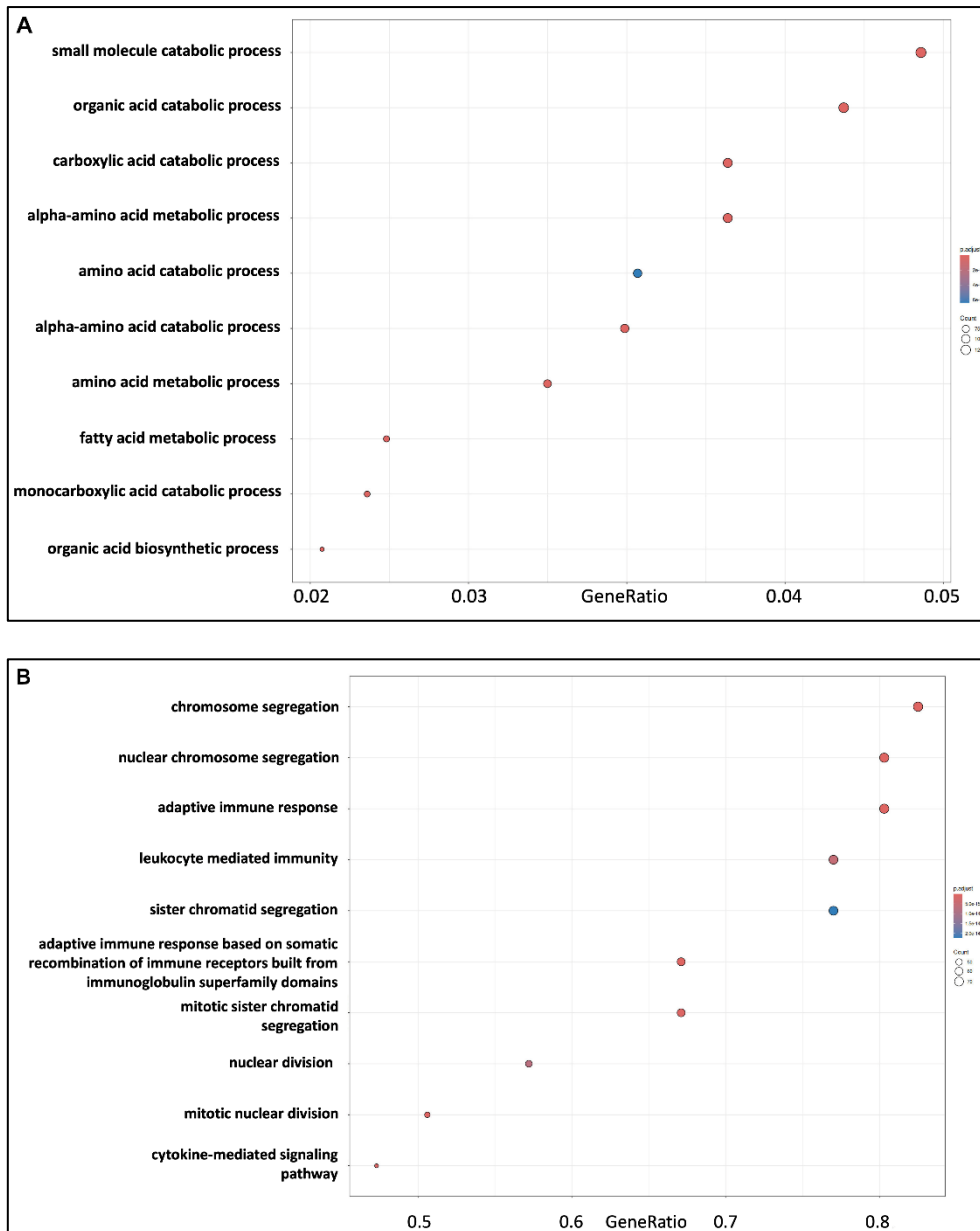
Az 12. ábra A és B részében a Gene Ontology (GO) adatbázis alapján ábrázoltuk a le- és felfelé szabályozott biológiai folyamatok génhányadait. Számos, az apoptózissal és a gyulladásos folyamatokkal kapcsolatos felfelé szabályozott gént találtunk a májban.



12. ábra. A patkányok májában az FB1 által leginkább lefelé- (A), illetve felfelé szabályozott (B) 10-10 biokémiai folyamat

Vese esetében a fenti folyamatok lényegében hasonlóan alakultak, de a felfelé történő szabályozás elsősorban a sejtciklus alakulását befolyásolta, míg a lefelé szabályozás a legfontosabb metabolitok anyagcseréjét érintette. Eredményeinket a 13. ábra A és B részében mutatjuk be.

Röviden összefoglalva, az FB1 által kiváltott hepatotoxikózisban leginkább érintett biokémiai útvonalakat (a PI3K-Akt-útvonal és a zsírsav-anyagcsere érintettsége) meghatároztuk patkányok májában. Jelen tanulmányban újként és kiegészítésként igazoltuk az FB1 által kiváltott szteroid bioszintézis erőteljes zavarát (12. ábra). Ez a tanulmány emellett kiemeli a lipidomika és az immunmoduláció közötti összefüggéseket. Ezeket az összefüggéseket (amelyek szövettani és lipidomikai szinten nyilvánulnak meg) az FB1 elleni hepatoprotektív hatás részeként értelmezzük. Ezenkívül szövettani bizonyítékot szolgáltatunk a szénhidrát-anyagcsere szabályozásának módosítására.



13. ábra. A patkányok veséjében az FB1 által leginkább lefelé- (A) vagy felfelé szabályozott (B) 10-10 legfontosabb biokémiai folyamat

3. Nyulak mikotoxin-kezelésének eredményei

Az FB1 hatásának elemzését nyulakon viszonylag alacsony toxindózis mellett, az akut-krónikus hatások határán vizsgáltuk, hosszabb expozíciós idővel. Kísérleteink alapgondolata részben a fentiekkel megegyező volt, de BURGER ÉS MTSAL. (2007) eredményeit is figyelembe vettük, melyek szerint a máj membránlipid-összetételi változásainak hátterében álló molekuláris változások csak részben tisztázottak, de mindenképpen érintik a szubcelluláris frakciókat is: például a mikroszomális, a nukleáris és a sejtmembránok foszfolipid (PL) osztályainak lipidprofiljának változását előidézve; szerzők eredményeiket patkányokon rögzítették, drasztikusan toxikus, rákkeltő toxinszinttel (250 mg/kg takarmány).

Első kezelésünk során 35 napos korukban választott Pannon fehér baknyulakat ($n = 10/\text{csoport}$) 10 mg/kg FB1-takarmánykiegészítéssel intoxikáltunk, a toxinmentes kontroll ellenében, 4 hétig, ad libitum etetés keretében.

Eredményeink szerint a testsúly és a máj súlya sem mutatott eltérést a kezelés végén a kontroll- és a FB1-csoportok között. A makroszkópos, szomatikus változások hiánya mellett részletesen elemeztük a májat, elsősorban szubcelluláris, de teljes szervet érintő foszfolipid-elemzésre támaszkodva is.

3.1. Máj és a máj-mitokondrium lipidprofil-változásai

A teljes májszöveti foszfatid lipidprofilban a 28 napig tartó toxinkezelés hatására csökkent a palmitoleinsav (C16:1 n7) aránya, de összességében a FB1 nem okozott drasztikus összetételbeli változást. Ezzel szemben a májból frissen izolált mitokondriumokban a membránlipidek érzékenyebben reagáltak a mikotoxin-expozícióra. Az 5. táblázat foglalja össze a mitokondriális membrán összetételének változásait.

5. táblázat. Nyulak májából izolált mitokondriumok lipidprofil-változása FB1 hatására, 4 hetes expozíciót követően

csoport	C	FB ₁
mit. PL	átlag ± SD	átlag ± SD
C14:0	0,22 ± 0,16	0,28 ± 0,12
C15:0	0,24 ± 0,06	0,21 ± 0,08
C16:0	18,4 ± 1,78	21,0 ± 3,73
C16:1 n7	1,13 ± 0,43	1,20 ± 0,17
C17:0	0,79 ± 0,17 ^{ab}	0,60 ± 0,16 ^a
C18:0	16,7 ± 4,60	16,5 ± 1,00
C18:1 n9c	19,1 ± 4,99 ^a	26,8 ± 1,56 ^b
C18:2 n6c	30,3 ± 3,78	22,0 ± 6,05
C18:3n6	0,19 ± 0,24	0,38 ± 0,17
C18:3n3	1,92 ± 1,21	2,04 ± 0,60
C20:0	0,08 ± 0,03	0,09 ± 0,02
C20:1	0,46 ± 0,12	0,86 ± 0,59
C20:3n6	1,28 ± 0,45	0,80 ± 0,37
C20:3n3	0,23 ± 0,11 ^{ab}	0,27 ± 0,20 ^b
C20:4n6	6,43 ± 1,32 ^b	4,04 ± 0,34 ^a
C22:5n3	0,25 ± 0,06 ^{ab}	0,18 ± 0,02 ^a
C22:6n3	0,55 ± 0,24	1,41 ± 1,15
telített	36,4 ± 4,23	38,6 ± 4,12
monoén	20,8 ± 4,97 ^a	28,7 ± 1,37 ^b
PUFA	41,2 ± 4,55 ^b	31,1 ± 5,43 ^a
n3	2,95 ± 1,55 ^a	3,90 ± 0,82 ^b
n6	38,2 ± 4,87 ^b	27,2 ± 6,04 ^a
n6/n3	16,9 ± 11,5	7,37 ± 2,53
UI	122,5 ± 9,39	108,7 ± 5,44
ACL	17,5 ± 0,10	17,5 ± 0,17

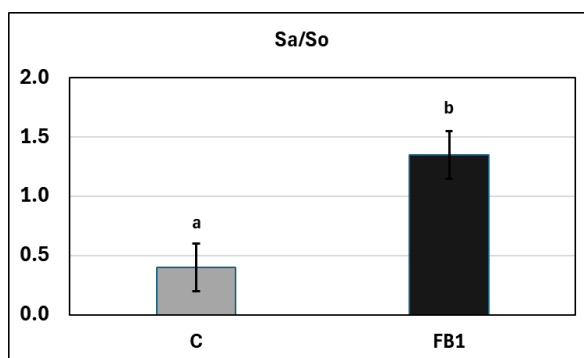
UI: telítetlenségi index; ACL: átlagos szénláncossz

Eredményeink szerint a számított zsírsavcsoport-adatokban a teljes egyszeresen telítetlen zsírsavak (MUFA) aránya szignifikánsan magasabb volt az FB1-csoportban, a kontrollhoz viszonyítva. Teljesen ellentétes eredményt találtunk viszont a teljes többszörösen telítetlen zsírsavak esetében, míg a teljes n3 zsírsavak aránya nőtt (a teljes n6 rovására). Amennyiben eredményünket a patkánymájhoz, elsősorban a kardiolipinekhez viszonyítjuk, mitokondriális diszfunkciót lehet feltételezni az n6 zsírsavak csökkenése kapcsán. Valójában a prekursor linolsav (C18:2 n6) a deszaturációs és elongációs folyamatokban keletkező termékek szinte mindegyikét, például a gyulladásos intermedier, és prekursor arachidonsav arányát is csökkentette, ami egybevág BURGER ÉS MTSAL (2007) eredményeivel.

3.2. Antioxidánsok és lipidperoxidáció, szfinganin-szfingozin arány

Jelen vizsgálatban csak vérplazmából végeztük el a címben jelölt elemzéseket. A négyhetes FB1-kezelés csökkentette a vérplazmában a redukált glutation (GSH) koncentrációját, a glutation peroxidáz (GSHPx) aktivitását, de nem befolyásolta a citotoxikus malondialdehid (MDA) koncentrációját. Végül soron az antioxidáns rendszer terhelése, de nem kialakult lipidperoxidációs folyamat volt leírható a tanulmányban, mely szintén egybevág BURGER ÉS MTSAL (2007) eredményeivel.

A plazma Sa/So aránya, mely a FB1-toxikózis legelterjedtebb indikátora a 14. ábra szerinti szignifikáns eredményt (növekményt) mutatott.



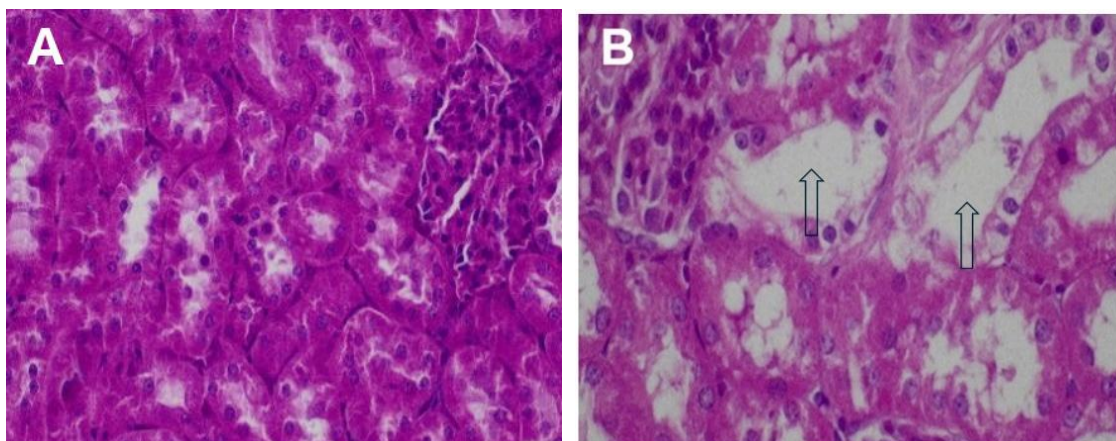
14. ábra. Nyulak (n = 10/csoport) vérplazma Sa/So arányának változása 4 hetes FB1-etetést (10 mg/kg tak.) követően

Összegzésként megállapítottuk, hogy alacsony dózisban, de viszonylag hosszan alkalmazott FB1 határozott máj-mitokondriális összetételváltozást, valamint szervezetszintű antioxidáns-adaptációt indukál növendék baknyulakban még akkor is, ha a szomatikus és termelési tulajdonságokban nem igazolható a mikotoxin káros hatása.

3.3. Vesezöveti és lipidprofil-elemzés nyulak esetében

A nyúlvese tanulmányozását nem a fenti kísérletben, hanem egy dóziszfüggés-elemzést is lehetővé tevő munkában végeztük (10 és 20 mg/kg FB1 + FB2 + FB3, 65 napig tartó expozíció) (ALI ÉS MTSAL, 2025).

Eredményeink szerint a vese abszolút súlya a magasabb FB-dózis hatására szignifikánsan csökkent, és ugyanezen csoportban a vesetubulusok közepes mértékben kialakult dilatációját igazoltuk (15. ábra).

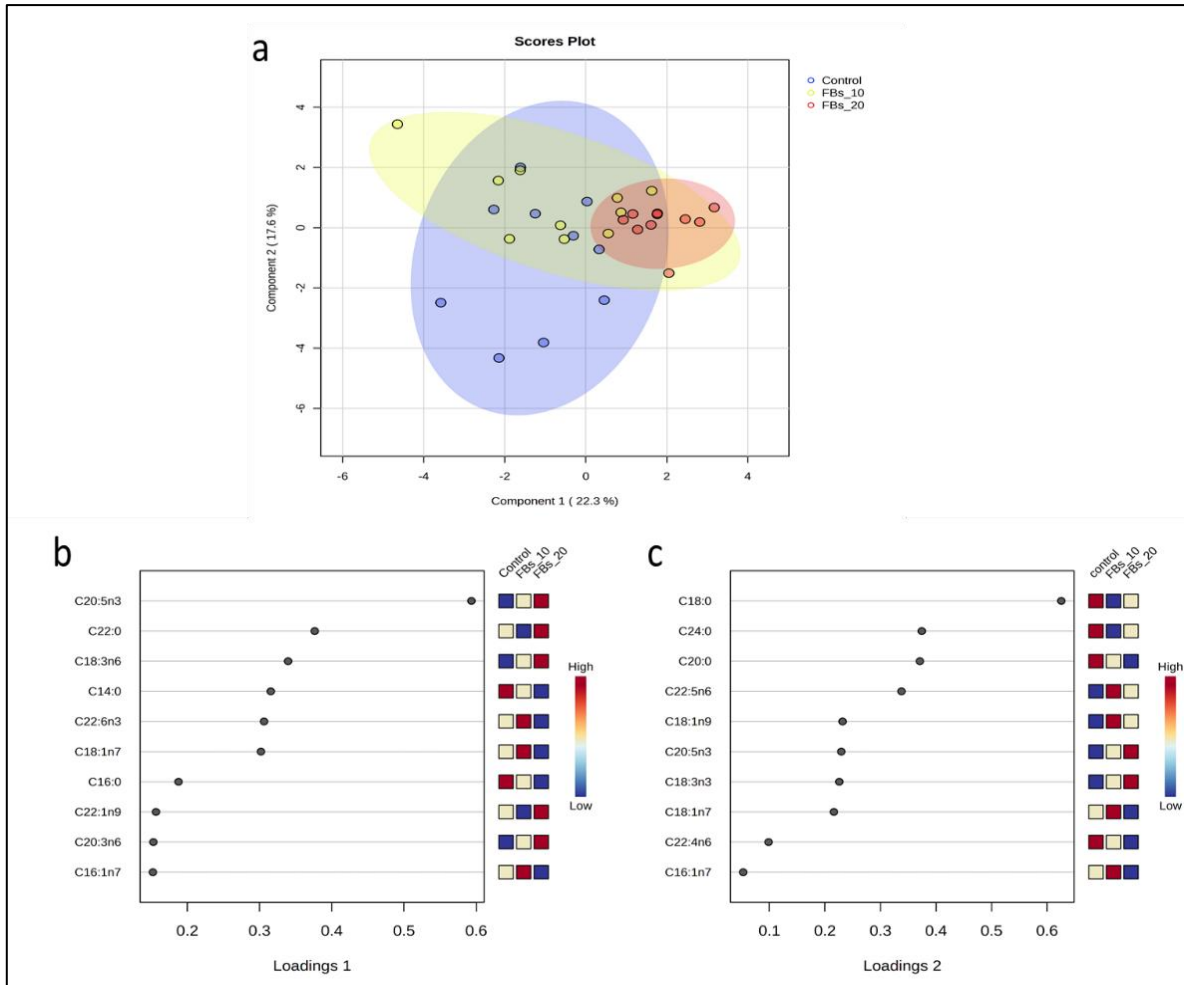


15. ábra. Kifejlett baknyulak veséjének szövettani képe. A: egészséges (kontroll) és B: 20 mg/kg FB mikotoxinokkal 65 napig kezelt esetben (hematoxilin-eozin festés, 40x)

A nyílak a dilatált vesetubulusokat jelölik.

3.4. A nyúlvese membránlipidjeinek reakciói

A veseszöveti teljes foszfolipid zsírsavösszetételének elemzése specifikus változásokat tárt fel a zsírsavösszetételben. A 20 mg FB/kg expozíció után az állatok veséiben szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a C14:0 (mirisztinsav) és a C18:1n7 (vakcénsav) arányában, míg ugyanebben a csoportban a C22:0 (behénsav) arányában emelkedés volt kimutatható. Azonban egyik számított index, nevezetesen a teljes telítettség és a teljes telítetlenség sem mutatott szignifikáns változást. A többszörösen telítetlen zsírsavak közül csak az n3 zsírsavak arányaiban volt jelentősebb változás. A magasabb FB-dózissal kezelt nyulakban növekedés volt megfigyelhető a C20:5n3 (eikozapentaénsav, EPA) esetében, míg csökkenést igazoltunk a C22:6n3 (dokozahaxaénsav vagy DHA) arányában. Az EPA emelkedésének mértéke kifejezettebb volt (közepesen szoros korrelációt mutatva [$r = 0,702$] az FB dózissal), ami a teljes n3 zsírsavak arányának növekedéséhez vezetett. Az n3 zsírsavak arányának növekedése egyidejűleg az n6 és n3 arány (n6:n3) csökkenésével járt. A részletes zsírsavprofil eredményeinket úgy demonstráltuk, hogy sPLS-DA-elemzésbe illesztettük az összes biológiai változót és a csoportelkülönülés hatékonyságát, illetve az abban nagy szerepet játszó mutatókat ábrázoltuk (16. ábra).



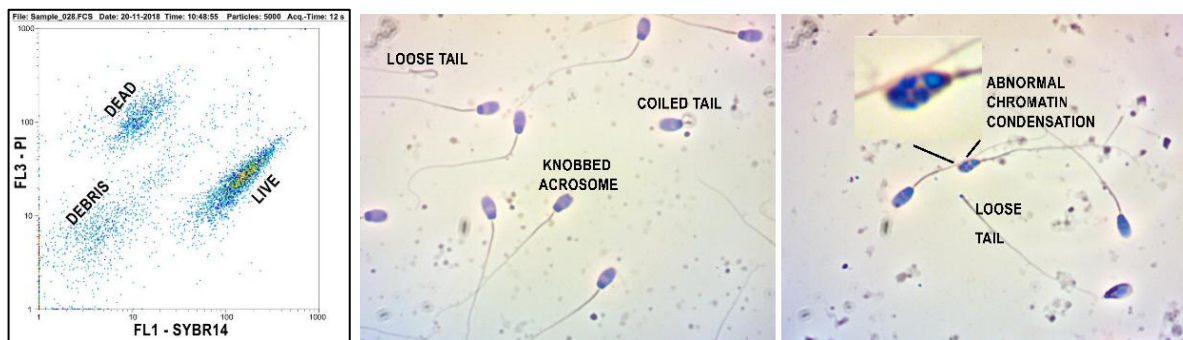
16. ábra. a) A vese teljes foszfolipid-adatsora alapján végzett csoportosítás SPLS-DA pontdiagramja; az ellipszisek a 95%-os konfidencia intervallumokat jelölik. **b és c)** A vese teljes foszfolipid-osztályozás zsírsavösszetételének első két 'loading plot-ja' (terhelési diagramja)

Eredményeinket röviden összegezve megállapítható, hogy a kifejtett nyulakra vonatkozó nefrotoxikus hatás a FB-sorozatú mikotoxinok esetében hasonló a patkányoknál leírtakhoz, a vesetubulusok károsodása jellegzetes tünet, melyet a membránlipidek közepesen intenzív összetétel-változása is követ, de lipidperoxidáció és antioxidáns rendszerbeli változása nem (melynek alapján feltételezhető bizonyos adaptáció).

Jelen tanulmány keretében részletesen nem tárgyaljuk, de fontosnak gondoljuk a nyulakkal végzett vizsgálatokból nyert további megállapításaink rövid ismertetését:

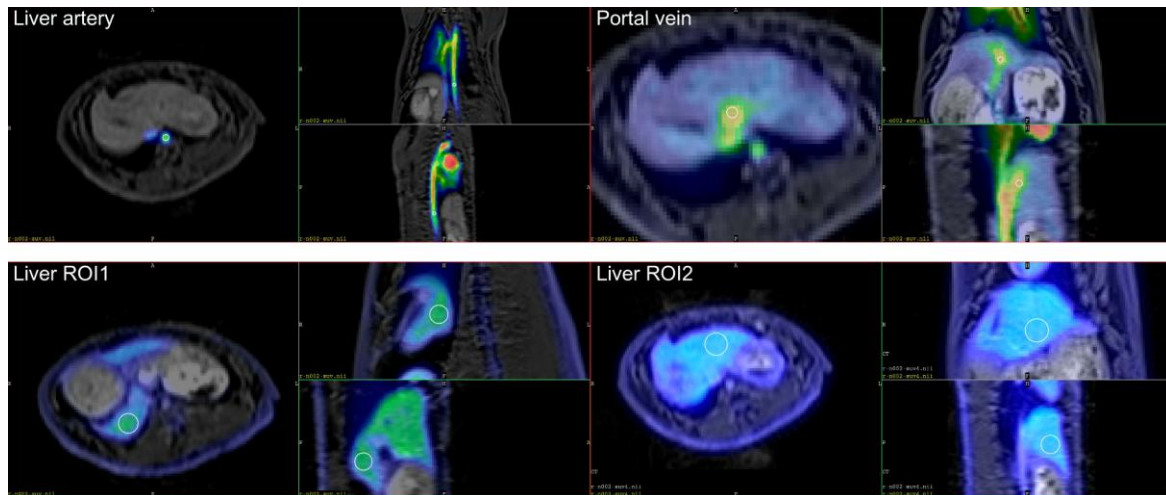
- 65 napos vizsgálatban elemeztük (10 és 20 mg/kg) FB hatását baknyulak reproduktív rendszerére. Az alkalmazott FB (10 és 20 mg/kg tak.) terhelés nem befolyásolta a testsúlyt és a herék súlyát, sem a herék teljes foszfolipidjeinek zsírsavösszetételét; a herék szövettani elemzése semmilyen toxikus hatást nem mutatott ki. Az FB toxinok dózisfüggő módon növelték a herékben a redukált glutation és a glutation-peroxidáz koncentrációját és aktivitását, és csökkentették a lipidperoxidáció (konjugált diének és triének) mértékét. A spermiumok morfológiáját és a kromatin kondenzációját Feulgen-festéssel készített keneteken vizsgáltuk. A kezelési csoportok között és a mintavételi időpontok között nem figyeltünk meg szignifikáns különbségeket. Az élő-holt spermiumok aránya (áramlási citometriával értékelve) sem különbözött a kezelési csoportok között. Hasonlóképpen, a

spermatociták membránjának lipidprofilja is azonos volt mindhárom kísérleti csoportban a teljes expozíció végén (SZABÓ ÉS MTSAL, 2021). Eredményeinket egy flow-citometriás és egy mikroszkópos ábrával (17. ábra) illusztráljuk.



17. ábra. Élő-holt sejt meghatározás citometriás elemzése, illetve a tanulmányban elemzett morfológiai defektusok bemutatása

- Egy másik kísérletben választott baknyulak 10 mg/kg fumonizin B1-kezelését végeztük kifejezetten a hematotoxikus hatások detektálására, a mintát pedig 2 és 4 hét után vettük. A vörösvértestek (VVT) Na⁺/K⁺ ATPáz aktivitása 4 hét után szignifikánsan nőtt az FB1-csoportban. A VVT membránjának zsírsavprofilját az FB1 viszont csak kis mértékben módosította (SZABÓ ÉS MTSAL, 2014).
- Egy további kísérletben a kifejlett baknyulak májbeli glükózanyagcseréjét elemeztük, nem invazív módszerrel. Az állatok 14 napig (FB1 + FB2 + FB3, 15 mg/kg tak.) történő kezelését megelőzően és követően a pozitronemissziós tomográfia-mágneses rezonancia (PET MR) hibrid képalkotás alkalmazhatóságát elemeztük, 18F-fluorodezoxiglükóz (18F-FDG) radiotracer alkalmazásával. A kinetikus PET-képelemzés során felvett idő-aktivitás görbék szerint a radiotracer maximális felvételi ideje egy perc alatt volt a májban, a vese kéregállományában, a portális vénában, a tüdőben és az aortában. A statikus PET-képelemzés keretében, a standardizált felvételi érték (SUV) alapján kiszámítottuk az úgynevezett metabolikus máj volument és az úgynevezett teljes májglükolízist (TLG). A mikotoxin 14 nap alatt növelte a teljes májglükolízis intenzitását ($p < 0,04$), úgy, hogy a májszövet TLG-inhomogenitása minimális volt. Az eredmények jelentősen megnövekedett glükózfelvételi intenzitást jeleznek, amelyet molekuláris képalkotással (18F-FDG-PET MRI) érzékenyen detektáltunk a nyúlmodellben (SZABÓ ÉS MTSAL, 2024). Eredményünk kifejezett érdekessége, hogy az egybevág a patkányok májának szövettani képén igazolt glükózdeplációval (18. ábra). Eredményeinket fúzionált PET-MR-képekkel illusztráljuk.



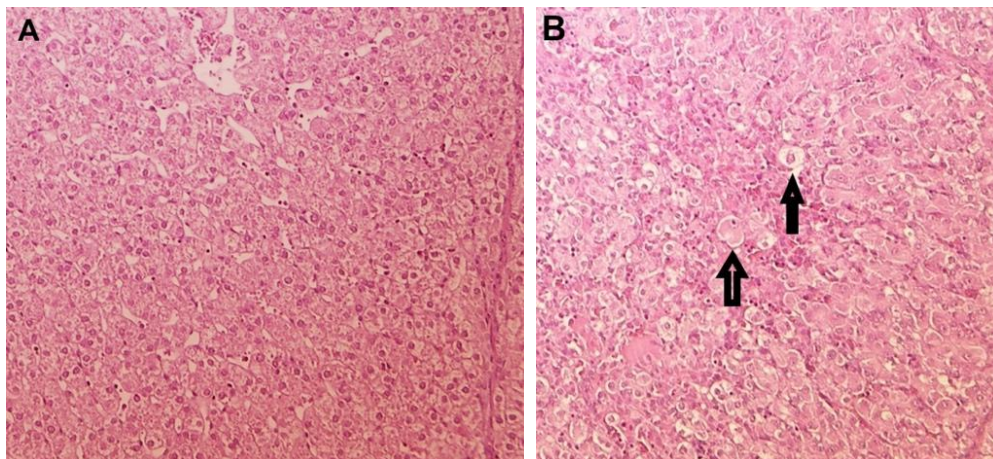
18. ábra. PET-MR fúziós képek (maximális intenzitású vetület) egy kontrollnyúlról, amely 100 MBq 18F-FDG-t kapott

A fehér körök a kézzel elhelyezett ROI-k (ROI: region of interest).

4. Sertéskísérletek eredményei és következtetések

A fumonizin B sorozatú mikotoxinokra egyértelműen a sertés faj a leginkább érzékeny. A tanulmányba illesztett kutatási eredmények több évtizedes kutatási előzményekre (pl. HASCHEK ÉS MTSAL, 2001) épültek ugyan, azok viszont kifejezetten a lipidom és az egyéb membránalkotó lipidek területén újszerű eredményeket szolgáltattak.

Vizsgálatunk keretében választott malacokat ($n = 6$ /csoport) 3 héten át 0, 15 vagy 30 mg/kg tak. dózisban FB1 + FB2 + FB3 (FBs) mikotoxinokkal kezeltük, a máj membránlipid-osztályainak zsírsavösszetétele elemzésének érdekében. Kísérletünkben a lipidperoxidációt és a máj hisztomorfológiai változásait is nyomon követtük. A növekedési paraméterek és a szervsúlyok, valamint a lipidperoxidáció mértéke nem változott, de a májban a hisztomorfológiai léziók előfordulási gyakorisága emelkedett (19. ábra).



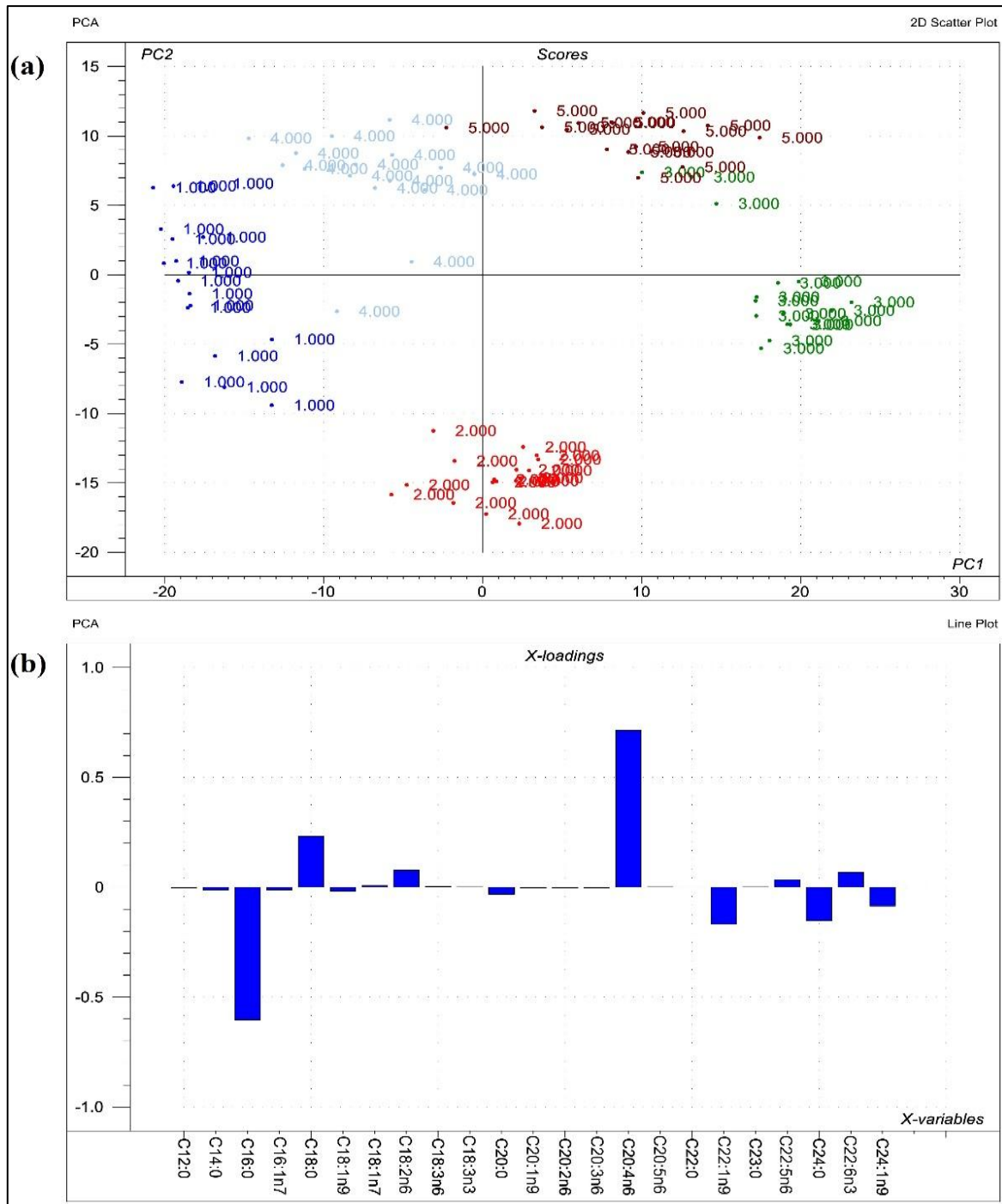
19. ábra. Kísérleti malacokban rögzített szövettani elváltozások szemléltetése a májban

A: Egészséges malac mája a kontrollcsoportból, ahol a hepatociták citoplazmája a magas glikogéntartalom miatt finoman szemcsézett, intenzív festődést eredményezve (hematoxilin-eozin, 200x). B: Egy magas FB-szinttel kezelt malac mája (30 mg/kg), ahol a glikogéntartalom csökkent a hepatociták citoplazmájában, és magas gyakorisággal fordultak elő nekrotikus (kerek, halványan festődő) hepatociták (hematoxilin-eozin, 200x).

4.1. A máj foszfatidilkolin-, fosztafidiletanolamin-, foszfatidilszerin- és szfingomielinfrakcióinak reakciója

A májban az FB-nek kitett állatok mindegyikénél a toxindózissal arányos növekedés volt megfigyelhető a mirisztinsav szintjében a foszfatidilkolin frakcióban. A legmagasabb FB-expozíció mellett a C18:0 (sztearinsav), a C18:2n6 (linolsav, LA), a C20:4n6 (arachidonsav, AA), a teljes többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) és az összes omega-6 (n-6) zsírsav aránya csökkent. Ezzel szemben ugyanazon csoporton belül a C18:1n9 (olajsav), C16:1n7 (palmitoleinsav) és a teljes MUFA-szint aránya emelkedett. A 15 mg FB/kg dózissal kezelt malacokban megnövekedett C18:3n3 (α -linolénsav, ALA) arányt igazoltunk. A máj fosztafidiletanolamin (PE) frakciójának összetételére egyik dózis sem gyakorolt jelentős hatást a telített zsírsavak esetében. Minimális eredményként annyit igazoltunk, hogy a FB1-etetés hatására mindkét csoportban (a kontrollhoz képest) magasabb volt a palmitoleinsav aránya, bár ennek hatására a teljes egyszeres telítetlenség nem változott. Az összes n3 zsírsav aránya csökkent a 30 mg FBs/kg dózis hatására, illetve ezen lipidfrakció átlagos szénláncossza is. Az aminosavtartalmú lipideknél (foszfatidilszerin) a zsírsavösszetétel változásait a középhosszú láncú laurinsav arányának emelkedése, valamint a hosszúlancú nervonsav (C24:1 n9) arányának hasonló változása jellemezte. Az n6:n3 arány a legmagasabb FB-expozíciójú csoportban emelkedett, míg a többi számított index (teljes egyszeres telítetlenség, teljes n3-arány, telítetlenségi index és átlagos szénláncosság) nem változott. A foszfatidilinozitol-frakció (cukortartalmú lipidek) esetében a FB toxinok hatására csökkent a DPA (C22:5 n3), a DHA (C22:6 n3), a nervonsav és a teljes n3 zsírsavak aránya, míg az n6:n3 arány nőtt. A 15 mg FB/kg dózis esetében csoportok közötti eltérések (kontroll – 15 mg/kg) a laurinsav, a sztearinsav és a teljes telített zsírsav arány esetében álltak fenn; ezen paraméterek aránya magasabb volt FB hatására, míg az erukasav (C22:1 n9) aránya csökkent. A membránalkotó lipidek legnagyobb hányadát kitevő szfingolipid, a szfingomielinfrakció zsírsavprofiljában a telített zsírsavak, C12:0 (laurinsav), C20:0 (arachidsav) és C22:0 (behénsav) arányok reagáltak a 30 mg FBs/kg expozícióra, a számított telítetlenségi index (UI) és az átlagos láncosság (ACL) esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a kezelések között.

Az összesen öt lipidfrakció teljes zsírsavprofil-eredményét egy adatbázisként elemezve főkomponens-elemzést (PCA) végeztünk a csoportok elkülönítése érdekében. A célunk az volt, hogy az indikátor- vagy biomarkerszerepet esetlegesen betöltő zsírsavakat megpróbáljuk azonosítani az úgynevezett loadingok segítségével (20. ábra).



20. ábra. A fumonizin B mikotoxinokkal kezelt sertések májának membránlipidjein végzett PCA eredményei

(a) A pontdiagram a máj lipidjeinek osztályozását mutatja (1 = szfingomielin; 2 = foszfatidilkolin; 3 = foszfatidiletanolamin; 4 = foszfatidilszerin; 5 = foszfatidilinozitol). A csoportelkülönülés orientációját az első és a második főkomponens (PC1 és PC2) síkjában értelmeztük. A PC1 és a PC2 a membránlipidek zsírsavainak teljes varianciájának 57%-át, illetve 28%-át magyarázza. (b) A PC1 loading oszlopdiagramja a májszövet egyes zsírsavainak hozzájárulását mutatja az újonnan kifejlesztett látens változóhoz (PC-k, főkomponensek); minél magasabb a loadingérték, annál nagyobb a megfelelő FA varianciájának hatása a főkomponensekre. A loadings alapján a varianciához hozzájáruló figyelemre méltó zsírsavak a C20:4n6, C16:0, C18:0, C22:1n9 és C24:0.

4.2. Antioxidánsok és lipidperoxidáció

Meglepő módon a fenti, a csoportok között viszonylag nagy hatékonyságú elkülönítést lehetővé tevő lipidprofil-változásokat nem kísérte sem az antioxidánsok, sem a lipidperoxidáció érdemi változása.

4.3. A sertéseken kapott eredményekből levont főbb következtetések

Ismereteink szerint a bemutatott munka volt az első tanulmány, amely a FB-k expozíciójára adott biológiai választ a sertésmájlipidom esetében jellemzi. Ez a lipidcsoport nem közvetlen áll FB-hatás alatt, és sok esetben indirekt hatásként az FB-k okozta oxidatív stresszt teszik felelőssé a GPL-ek változásaiért– ezt a hatást jelen tanulmányban kizártuk. Lineáris dóziszfüggő változásokat figyeltünk meg a máj PC-frakciójában. Ezen túlmenően az eredmények a zsírsav-metabolizmusban résztvevő enzimek, például az elongáz, a D5D, a D6D és a D9D változásaira utalnak.

5. A FB1-re alapozott állatkísérletek nyitott kérdései

A tanulmányba foglalt eredmények sok újdonságtartalom mellett nem adnak választ néhány alapvetően fontos kérdésre:

- Mi okozza a patkány esetében igazolt jelenséget, mely szerint a transzkriptomikai és a metabolomikai eredmények divergálnak vagy nem kapcsolhatók direkt módon össze?
- Mi okozza azt a markáns szervi-szervrendszer hatásszelektivitást, mely szerint a nyulak zsigeri szervei reagálnak az FB toxinokra, de a baknyulak reprodukcióban érintett szervei nem?
- Milyen egzakt mechanizmus áll a kationtranszport megváltozása mögött, igazolható-e az más szervekben is, és van-e esetleg kapcsolat az iontranszport-változás és a sertés-tüdőödéma között?
- Mi a pontos biokémiai háttere a minden fajban egységesen, és már alacsony FB-szint mellett is igazolt májbeli glükózsztint-változásnak?

6. Kísérletek engedélyezése

A fentiekben bemutatott kísérleti eredmények tudományos közleményekben jelentek meg. Az egyes közlemények minden esetben tartalmazzák az engedélyek azonosítószámát, ezeket a közleményeket az irodalomjegyzékben soroljuk fel.

A tanulmány megírásához felhasznált saját közlemények listája

- ALI, O., AGYARKO, E., GERENCSÉR, Z., BALOGH, K., MÉZES, M., KOVÁCS, M., MAKI, M., BESSELMAN, N., YAKUBU, H. G., & SZABÓ, A. (2025). Differential organ responses to fumonisins in rabbits: kidney, liver, and spleen membrane fatty acid composition, oxidation markers, and histopathology. *Frontiers in Veterinary Science*, 12, 1599805. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1599805>
- ALI, O., MÉZES, M., BALOGH, K., KOVÁCS, M., TURBÓK, J., & SZABÓ, A. (2022). Fumonisin B Series Mycotoxins' Dose Dependent Effects on the Porcine Hepatic and Pulmonary Phospholipidome. *Toxins*, 14(11), 803. <https://doi.org/10.3390/TOXINS14110803>
- SZABÓ, A., FÉBEL, H., ALI, O., & KOVÁCS, M. (2019). Fumonisin B 1 induced compositional modifications of the renal and hepatic membrane lipids in rats – Dose and exposure time dependence. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 36(11), 1722–1739. <https://doi.org/10.1080/19440049.2019.1652772>
- SZABÓ, A., SZABÓ-FODOR, J., FÉBEL, H., MÉZES, M., BAJZIK, G., & KOVÁCS, M. (2016a). Oral administration of fumonisin B1 and T-2 individually and in combination affects hepatic total and mitochondrial membrane lipid profile of rabbits. *Physiology International*, 103(3), 321–333. <https://doi.org/10.1556/2060.103.2016.3.5>

- SZABÓ, A., SZABÓ-FODOR, J., FÉBEL, H., ROMVÁRI, R., & KOVÁCS, M. (2014). Individual and combined haematotoxic effects of fumonisin B1 and T-2 mycotoxins in rabbits. *Food and Chemical Toxicology*, 72, 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.07.025>
- SZABÓ, A., SZABÓ-FODOR, J., KACHLEK, M., MÉZES, M., BALOGH, K., GLÁVITS, R., ALI, O., ZEEBONE, Y., & KOVÁCS, M. (2018). Dose and Exposure Time-Dependent Renal and Hepatic Effects of Intraperitoneally Administered Fumonisin B1 in Rats. *Toxins*, 10(11), 465. <https://doi.org/10.3390/toxins10110465>
- SZABÓ, A.; PÉTER, M., ALI, O., AGYARKO, E., BALOGH, G., TÖRÖK, ZS., KÓTA, Z., VÍGH, L., TIMÁR, B., KÖVÉR, GY., BÓTA B., GÖMBÖS, P., & KOVÁCS, M. (2025). EU határértéken és felette adagolt Fumonizin B1 máj-és vesekárosító hatásának vizsgálata patkányokban. In 54. Membrán-Transzport Konferencia, 2025. pp. 115–116. Paper: P55.
- SZABÓ, A., PÉTER, M., BALOGH, G., TÖRÖK, Z., KÓTA, Z., VÍGH, L., ALI, O., TIMÁR, B., KÖVÉR, G., NAGY, T., OLASZ, F., BÓTA, B., PETNEHÁZY, Ö., GÖMBÖS, P., AGYARKO, E., THI, N. A., VARGA-VISI, É., & KOVÁCS, M. (2025). Liver Lipidomics, Histology, Transcriptomics, and Clinical Chemistry of Rats Intraperitoneally Treated with Fumonisin B1 for 5 days. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 73(39), 24975–24996. <https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.5C05715>

A tanulmány megírásához felhasznált irodalom idegen forrásból

- ALI, O., AGYARKO, E., GERENCSÉR, Z., BALOGH, K., MÉZES, M., KOVÁCS, M., MAKI, M., BESSELMA, N., YAKUBU, H. G., & SZABÓ, A. (2025). Differential organ responses to fumonisins in rabbits: kidney, liver, and spleen membrane fatty acid composition, oxidation markers, and histopathology. *Frontiers in Veterinary Science*, 12, <https://doi.org/10.3389/FVETS.2025.1599805>
- ALI, O., & SZABÓ, A. (2024). Fumonisin distorts the cellular membrane lipid profile: A mechanistic insight. *Toxicology*, 506, 153860. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2024.153860>
- ANGELI, C., NAGY, T. M., HORVÁTH, L., VARGA, M., SZEKERES, A., TÓTH, G. K., JANÁKY, T., SZOLOMÁJER, J., KOVÁCS, M., KÖVÉR, K. E., & BARTÓK, T. (2022). Preparation of 3- O-, 5- O- and N-palmitoyl derivatives of fumonisin B1 toxin and their characterisation with NMR and LC-HRMS methods. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 39(10), 1759–1771. <https://doi.org/10.1080/19440049.2022.2116112>
- BURGER, H. M., ABEL, S., & GELDERBLOM, W. C. A. (2018). Modulation of key lipid raft constituents in primary rat hepatocytes by fumonisin B1 - Implications for cancer promotion in the liver. *Food and Chemical Toxicology*, 115, 34–41. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2018.03.004>
- BURGER, H.-M., ABEL, S., SNIJMAN, P. W., SWANEVELDER, S., & GELDERBLOM, W. C. A. (2007). Altered lipid parameters in hepatic subcellular membrane fractions induced by fumonisin B1. *Lipids*, 42(3), 249–261. <https://doi.org/10.1007/s11745-007-3025-9>
- CAO, C., XIAN, R., LIN, F., LI, X., LI, X., QIANG, F., & LI, X. (2022). Fumonisin B1 induces hepatotoxicity in mice through the activation of oxidative stress, apoptosis and fibrosis. *Chemosphere*, 296, 133910. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2022.133910>
- FRISVAD, J. C., SMEDSGAARD, J., SAMSON, R. A., LARSEN, T. O., & THRANE, U. (2007). Fumonisin B2 production by *Aspergillus niger*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(23), 9727–9732. <https://doi.org/10.1021/JF0718906>
- GALLI, G. M., GRISS, L. G., FORTUOSO, B. F., SILVA, A. D., FRACASSO, M., LOPES, T. F., SCHETINGER, M. R. S., GUNDEL, S., OURIQUE, A. F., CARNEIRO, C., MENDES, R. E., BOIAGO, M. M., & DA SILVA, A. S. (2020). Feed contaminated by fumonisin (*Fusarium* spp.) in chicks has a negative influence on oxidative stress and performance, and the inclusion of curcumin-loaded nanocapsules minimizes these effects. *Microbial Pathogenesis*, 148, 104496. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104496>
- GAO, Z., LUO, K., ZHU, Q., PENG, J., LIU, C., WANG, X., LI, S., & ZHANG, H. (2023). The natural occurrence, toxicity mechanisms and management strategies of Fumonisin B1 : A review. *Environmental Pollution*, 320, 121065. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2023.121065>
- GELDERBLOM, W. C., SMUTS, C. M., ABEL, S., SNIJMAN, S. D., VAN DER WESTHUIZEN, L., HUBER, W. W., & SWANEVELDER, S. (1997). Effect of fumonisin B1 on the levels and fatty acid composition of selected lipids in rat liver in vivo. *Food and Chemical Toxicology*, 35(7), 647–656. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301647>
- GUERRE, P., LASSALLETTE, E., BEAUJARDIN-DAURIAN, U., & TRAVEL, A. (2024). Fumonisin alone or mixed with other fusariotoxins increase the C22-24:C16 sphingolipid ratios in chicken livers, while deoxynivalenol and zearalenone have no effect. *Chemico-Biological Interactions*, 395, 111005. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2024.111005>

- HASCHEK, W. M., GUMPRECHT, L. A., SMITH, G., TUMBLESÓN, M. E., & CONSTABLE, P. D. (2001). Fumonisin toxicosis in swine: an overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. *Environmental Health Perspectives*, 109(Suppl 2), 251–257. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11359693>
- KARBANCIOGLU-GÜLER, F., & HEPERKAN, D. (2009). Natural occurrence of fumonisin B1 in dried figs as an unexpected hazard. *Food and Chemical Toxicology*, 47(2), 289–292. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2008.11.003>
- LASSALLETTE, E., COLLÉN, P. N., & GUERRE, P. (2023). Targeted sphingolipidomics indicates increased C22-C24:16 ratios of virtually all assayed classes in liver, kidney, and plasma of fumonisin-fed chickens. *Eco-toxicology and Environmental Safety*, 268. 115697. <https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2023.115697>
- MARASAS, W. F. O., RILEY, R. T., HENDRICKS, K. A., STEVENS, V. L., SADLER, T. W., GELINEAU-VAN WAES, J., MISSMER, S. A., CABRERA, J., TORRES, O., GELDERBLOM, W. C. A., ALLEGOOD, J., MARTÍNEZ, C., MADDOX, J., MILLER, J. D., STARR, L., SULLARDS, M. C., ROMAN, A. V., VOSS, K. A., WANG, E., & MERRILL, A. H. (2004). Fumonisin disrupts sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *The Journal of Nutrition*, 134(4), 711–716. <https://doi.org/10.1093/JN/134.4.711>
- MIROCHA, C. J., CHEN, J., XIE, W., XU, Y., ABBAS, H. K., & HOGGE, L. R. (1996). Biosynthesis of fumonisin and aal derivatives by *Alternaria* and *Fusarium* in laboratory culture. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 392, 213–224. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1379-1_19
- MOGENSEN, J. M., LARSEN, T. O., & NIELSEN, K. F. (2010). Widespread occurrence of the mycotoxin fumonisin b(2) in wine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(8), 4853–4857. <https://doi.org/10.1021/JF904520T>
- PALENCIA, E. R., MITCHELL, T. R., SNOOK, M. E., GLENN, A. E., GOLD, S., HINTON, D. M., RILEY, R. T., & BACON, C. W. (2014). Analyses of black *Aspergillus* species of peanut and maize for ochratoxins and fumonisins. *Journal of Food Protection*, 77(5), 805–813. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-13-321>
- RENAUD, J. B., KELMAN, M. J., QI, T. F., SEIFERT, K. A., & SUMARAH, M. W. (2015). Product ion filtering with rapid polarity switching for the detection of all fumonisins and AAL-toxins. *Rapid Communications in Mass Spectrometry : RCM*, 29(22), 2131–2139. <https://doi.org/10.1002/RCM.7374>
- RHEEDER, J. P., MARASAS, W. F. O., & VISMER, H. F. (2002). Production of fumonisin analogs by *Fusarium* species. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(5), 2101–2105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11976077>
- RIEDEL, S., ABEL, S., BURGER, H. M., SWANEVELDER, S., & GELDERBLOM, W. C. A. (2024). Fumonisin B1 protects against long-chained polyunsaturated fatty acid-induced cell death in HepG2 cells - implications for cancer promotion. *Biochimica et Biophysica Acta. Biomembranes*, 1866(5), 184310. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2024.184310>
- RIEDEL, S., ABEL, S., BURGER, H.-M., VAN DER WESTHUIZEN, L., SWANEVELDER, S., & GELDERBLOM, W. C. A. (2016). Differential modulation of the lipid metabolism as a model for cellular resistance to fumonisin B1-induced cytotoxic effects in vitro. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 109, 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.04.006>
- RIEDEL, S., ABEL, S., SWANEVELDER, S., & GELDERBLOM, W. C. A. (2015). Induction of an altered lipid phenotype by two cancer promoting treatments in rat liver. *Food and Chemical Toxicology*, 78, 96–104. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2015.01.023>
- RILEY, R. T., & MERRILL, A. H. (2019). Ceramide synthase inhibition by fumonisins: a perfect storm of perturbed sphingolipid metabolism, signaling, and disease. *Journal of Lipid Research*, 60(7), 1183–1189. <https://doi.org/10.1194/JLR.S093815>
- SHIER, W. T. (2000). The fumonisin paradox: A review of research on oral bioavailability of fumonisin B1, a mycotoxin produced by *Fusarium moniliforme*. *Journal of Toxicology – Toxin Reviews*, 19(2), 161–187. <https://doi.org/10.1081/TXR-100100319>
- SOUSA, M. C. S., GALLI, G. M., ALBA, D. F., GRISS, L. G., GEBERT, R. R., SOUZA, C. F., BALDISSERA, M. D., GLORIA, E. M., MENDES, R. E., ZANELATO, G. O., GRIS, A., BOIAGO, M. M., STEFANI, L. M., & DA SILVA, A. S. (2020). Pathogenetic effects of feed intake containing of fumonisin (*Fusarium verticillioides*) in early broiler chicks and consequences on weight gain. *Microbial Pathogenesis*, 147, 104247. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104247>
- SZABÓ, A., EMRI, M., TÓTH, Z., FAJTAI, D., DONKÓ, T., PETNEHÁZY, Ö., KÖRÖSI, D., REPA, I., TAKÁCS, A., KISIVÁN, T., GERENCSÉR, Z., ALI, O., TURBÓK, J., BÓTA, B., GÖMBÖS, P., ROMVÁRI, R., & KOVÁCS, M. (2024). Measurement of hepatic glucose (18F-fluorodeoxyglucose) uptake with positron emission tomography-magnetic resonance imaging in fumonisin B intoxicated rabbit bucks. *Scientific Reports*, 14(1), 18213. <https://doi.org/10.1038/S41598-024-68210-3>

- SZABÓ, A., FÉBEL, H., ALI, O., & KOVÁCS, M. (2019). Fumonisin B 1 induced compositional modifications of the renal and hepatic membrane lipids in rats – Dose and exposure time dependence. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 36(11), 1722–1739. <https://doi.org/10.1080/19440049.2019.1652772>
- SZABÓ, A., NAGY, S., ALI, O., GERENCSÉR, Z., MÉZES, M., BALOGH, K. M., BARTÓK, T., HORVÁTH, L., MOUHANNA, A., & KOVÁCS, M. (2021). A 65-Day Fumonisin B Exposure at High Dietary Levels Has Negligible Effects on the Testicular and Spermatological Parameters of Adult Rabbit Bucks. *Toxins*, 13(4), 237. <https://doi.org/10.3390/toxins13040237>
- SZABÓ, A., SZABÓ-FODOR, J., FÉBEL, H., ROMVÁRI, R., & KOVÁCS, M. (2014). Individual and combined haematotoxic effects of fumonisin B1 and T-2 mycotoxins in rabbits. *Food and Chemical Toxicology*, 72, 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.07.025>
- TARDIEU, D., BAILLY, J. D., SKIBA, F., MÉTAYER, J. P., GROSJEAN, F., & GUERRE, P. (2007). Chronic toxicity of fumonisins in turkeys. *Poultry Science*, 86(9), 1887–1893. <https://doi.org/10.1093/PS/86.9.1887>
- TOMASZEWSKA, E., RUDYK, H., ŚWIETLICKA, I., HUŁAS-STASIAK, M., DONALDSON, J., ARCZEWSKA, M., MUSZYŃSKI, S., DOBROWOLSKI, P., PUZIO, I., KUSHNIR, V., BREZVYN, O., MUZYKA, V., & KOTSYUMBAS, I. (2021). The Influence of Prenatal Fumonisin Exposure on Bone Properties, as well as OPG and RANKL Expression and Immunolocalization, in Newborn Offspring Is Sex and Dose Dependent. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13234. <https://doi.org/10.3390/IJMS222413234>
- VOSS, K. A., RILEY, R. T., NORRED, W. P., BACON, C. W., MEREDITH, F. I., HOWARD, P. C., PLATTNER, R. D., COLLINS, T. F. X., HANSEN, D. K., & PORTER, J. K. (2001). An overview of rodent toxicities: liver and kidney effects of fumonisins and Fusarium moniliforme. *Environmental Health Perspectives*, 109(Suppl 2), 259. <https://doi.org/10.1289/EHP.01109S2259>
- YU, S., JIA, B., LIU, N., YU, D., & WU, A. (2020). Evaluation of the Individual and Combined Toxicity of Fumonisin Mycotoxins in Human Gastric Epithelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 1–13. <https://doi.org/10.3390/IJMS21165917>

The liver and kidney damaging effects of low-dose fumonisin B1 mycotoxin in model and domestic animals (histology, changes in lipid composition, peroxidative damage)

András Szabó ^{1,2}, Ali Omeralfaroug ¹

¹ Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Institute of Physiology and Nutrition, Department of Physiology and Animal Health, Kaposvár, Hungary

² HUN-REN-MATE Mycotoxins in the Food Chain Research Group, Kaposvár-Gödöllő, Hungary

Summary

In this chapter, we summarize the results of experiments conducted over the past 12 years with fumonisin B1 and fumonisin B series mycotoxins. In most domestic or model animal experiments, we analyzed changes in the lipid profile of the liver and kidneys with varying sensitivity. The experiments were performed on rats, rabbits, and pigs, and the methodology used included high-resolution lipidomics, detailed histological analysis, blood biochemistry analysis, determination of lipid peroxidation and antioxidant parameters, and, in special cases, flow cytometry and PET-MR imaging. In this chapter, we present our results by species and organ, with precise references to the relevant publications. In addition to summarizing our results, we have attempted to define new research directions based on them and have also drawn attention to open questions that arose during our work.

Keywords: rat, rabbit, pig, fumonisin, toxicology, lipids, fatty acids