



Ciklodextrinek mint potenciális mikotoxinkötők és védőmolekulák a mikotoxin-indukált toxicitással szemben

Poór Miklós *^{1,2}, Csenki-Bakos Zsolt ³

¹ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

² Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Pécs

³ Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Akvakultúra és Környezetbiztonsági Intézet, Környezettoxicológia Tanszék, Gödöllő

Összefoglalás

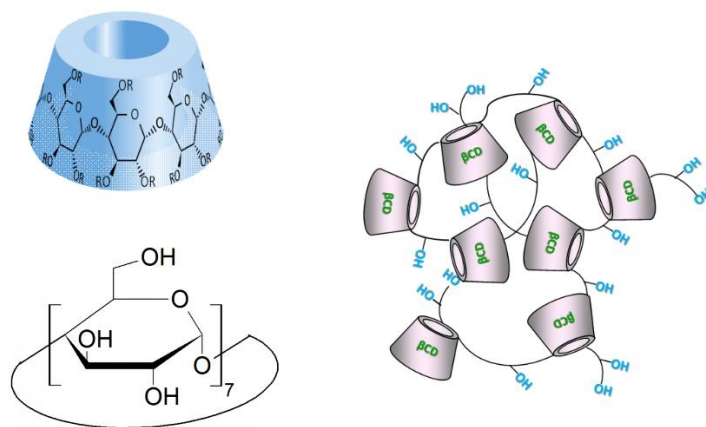
A ciklodextrinek (CD) glükózalegységekből felépülő gyűrű alakú oligomerek, melyek belső ürege képes apoláris vendégmolekulák vagy molekularészek megkötésére. Számos mikotoxin kölcsönhatásait írták le CD-kkel, ezért több kutatásban is célul tűzték ki CD-alapú mikotoxinkötők létrehozását és vizsgálatát. A CD-k képesek jelentősen megemelni egyes fluoreszcenciás sajátosságú mikotoxinok emissziós jelét, így alkalmasak lehetnek e toxinok analitikai kimutatásának érzékenyítésére. Emellett a vízben nem oldódó felülethez kapcsolt CD-k és CD-polimerek felhasználhatók analitikai extrakcióra/mintadúsításra vagy mikotoxinok eltávolítására vizes oldatokból (akár italokból). Egyes vizsgálatok alapján a CD-technológia in vivo mikotoxinkötők fejlesztése esetében is ígéretes lehet, ezáltal mérsékelhetővé válnának a szervezetbe jutó mikotoxinok által okozott kedvezőtlen hatások. Jelen tanulmányban röviden összefoglaltuk a mikotoxin-CD kölcsönhatásokkal kapcsolatos főbb ismereteinket, beleértve saját vizsgálatainkat és más kutatócsoportok által közölt eredményeket.

Kulcsszavak: mikotoxin, ciklodextrin, fluoreszcencia-erősítés, extrakció, mikotoxinkötő

1. Ciklodextrinek

A ciklodextrinek (CD) glükopiranoz alegységekből felépülő, gyűrű alakú molekulák (1. ábra). Belső üregük lipofil, így képesek apoláris molekulák befogadására, ami során úgynevezett gazdavendég (host-guest) típusú zárványkomplexek jönnek létre (SZENTE ÉS SZEJTLI, 1999). Ezt a folyamatot a CD-k mérete miatt mikrokapszulázásnak is szokták nevezni. Továbbá a CD-k hidroxilcsoportjai kifelé orientálódnak, ami kiváló vízoldhatóságot biztosít (CRINI, 2014). E tulajdonságaik miatt a CD-k felhasználhatók apoláris vegyületek szolubilizálására (vizes oldatba való bevitelére), a vendégmolekula fizikokémiai stabilitásának javítására (például védelem az oxidációtól), kellemetlen ízek/szagok elfedésére, abszorpció (felszívódás) és/vagy szöveti penetráció elősegítésére, enantiomer szelektív analitikai szeparáció megvalósítására, érzékenyebb (például fluoreszcencia-erősítés) vagy alacsonyabb szervesoldószer-igényű analitikai módszerek fejlesztésére, extrakcióra és analitikai mintadúsításra, toxinok és egyéb szennyezők eltávolítására (például szennyvíztisztítás), valamint új antidótumok és detoxifikációs stratégiák kifejlesztésére (KEATING, 2016; KHATOON ÉS MTSAL, 2025; LARIONOVA ÉS MTSAL, 2011; MORIN-CRINI ÉS MTSAL, 2018; SCRIBA, 2019; XIAO ÉS MTSAL, 2025). Szerteágazó tulajdonságaik eredményeként a CD-ket gyakran alkalmazza többek között az élelmiszer-, gyógyszer- és kozmetikai ipar (CHRISTAKI ÉS MTSAL, 2023). A leggyakrabban az alfa-,

béta- és gamma-CD-ket használják, melyek 6 (α -CD), 7 (β -CD) és 8 (γ -CD) glükózalegységből állnak. E natív CD-k kémiai módosításával megváltoztatható komplex képzési képességük a különböző vendégmolekulákkal (MARTIN DEL VALLE, 2004), így specifikusabb és erősebb kölcsönhatások is kialakulhatnak. Emellett a CD-gyűrűk linkereken keresztül történő összekapcsolásával CD-polimereket is elő lehet állítani (LIU ÉS MTSAL, 2021). A következő szakaszokban részletesen tárgyaljuk a mikotoxin-CD kölcsönhatásokkal kapcsolatos eddigi ismereteinket, beleértve az ígéretesnek tűnő alkalmazási lehetőségeket.



1. ábra. A natív β -CD (balra) és a β -CD polimer (jobbra) szerkezete

2. Ciklodextrinek hatása a mikotoxinok fluoreszcenciájára

Egyes mikotoxinok intrinszik fluoreszcenciás tulajdonsággal rendelkeznek, ami kiválóan felhasználható a nagyérzékenységű, szelektívebb analitikai kimutatásuk és mennyiségi meghatározásuk során. Ide tartoznak például az aflatoxin B1, az alternariol, a citrinin, az ochratoxin A és a zearalenon mikotoxinok, valamint egyes származékaik. Tekintettel arra, hogy az aromás fluoroforvegyületek fluoreszcenciás jelét a vízmolekulák jellemzően csökkentik (DOBRETsov ÉS MTSAL, 2014), ha megzavarjuk ezt a hatást vizes oldatban, akkor a vízmolekulák részleges kioltó hatása mérséklődik, ez pedig a fluoreszcencia emissziósintenzitás-emelkedését eredményezi (FRANKEWICH ÉS MTSAL, 1991). Mivel egy mikotoxin CD-üregbe való beilleszkedése során a vendégmolekula hidrátburkából (és a CD-üregből is) vízmolekulák távoznak (szorulnak ki), a kölcsönhatás által megvalósuló részleges dehidratáció eredményeként megnő a vendégmolekula oldatban mért fluoreszcenciája (FAISAL ÉS MTSAL, 2019a; FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). Továbbá, a CD-k molekuláris üregébe történő belépéssel a vendégmolekula apoláris mikrokörnyezetbe kerül, ami hasonló dielektromos állandóval jellemezhető, mint a körülbelül 65-70%-os etanol-víz elegy.

Ez többnyire valóban így történik, azonban érdemes kiemelni, hogy az ochratoxin A fluoreszcenciás jelét a CD-nek nem, vagy csak alig emelik (AMADASI ÉS MTSAL, 2007; POÓR ÉS MTSAL, 2015a). Egy pozitív oldallánccal módosított CD esetében azonban mégis jelentősebb változás volt tapasztalható, amit az eredményezett, hogy a kationos CD lényegesen erősebben kötődik a mikotoxin dianion formájához (a nem-ionos és monoanion formájával szemben), ami spektroszkópiailag jól követhető változásokat eredményezett (POÓR ÉS MTSAL, 2015a).

A citrinin kapcsán csak a mikotoxin nem-ionizált formája mutat fluoreszcenciát, így a citrinin-CD kölcsönhatások e tekintetben csak az alacsony pH-tartományban ($\text{pH} \leq 3$) vizsgálhatók (POÓR ÉS MTSAL, 2016; ZHOU ÉS MTSAL, 2012). Ezzel szemben a citrinin redukált metabolitja, a dihidrocitrinon széles pH-tartományban mutat fluoreszcenciát (FAISAL ÉS MTSAL, 2019a). Mikrokörnyezettől

függően, a vizsgált natív és kémiailag módosított β -CD-k nagyjából 1,5-3-szorosára emelték a citrinin emissziós jelét (POÓR ÉS MTSAL, 2016; ZHOU ÉS MTSAL, 2012), míg a dihidrocitrinon esetében egyes β -CD-k nagyjából 20-szorosára növelték a toxin fluoreszcenciás jelintenzitását (FAISAL ÉS MTSAL, 2019a).

Az aflatoxin B1 és G1 mikotoxinok kapcsán szintén nagyságrendi emelkedést okoztak az emissziós jelben egyes β -CD-k, míg az aflatoxin B2, G2 és M1 esetében a CD-k hatása ettől jelentősen elmaradt (DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2003). Több vizsgálatban is alátámasztották, hogy CD-kkel számottevően növelhető az aflatoxinok fluoreszcenciás alapú analízisének érzékenysége (CEPEDA ÉS MTSAL, 1996; CHIAVARO ÉS MTSAL, 2001; FENTE ÉS MTSAL, 2001).

Natív és kémiailag módosított β -CD-k jelenlétében akár 10-20-szoros mértékben is megemelkedhet a zearalenon, α -zearalenol és β -zearalenol mikotoxinok fluoreszcenciája (DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2009; MARAGOS ÉS APPELL, 2007; POÓR ÉS MTSAL, 2015b; POÓR ÉS MTSAL, 2017). A konjugátumokkal végzett vizsgálatok során a zearalenon-14-szulfát emissziós jele akár több mint 20-szorosára emelhető egyes CD-kkel (FAISAL ÉS MTSAL, 2020a), míg a zearalenon-14-glükozid (FAISAL ÉS MTSAL, 2019b) és a zearalenon-14-glükuronid (POÓR ÉS MTSAL, 2023) esetében a legnagyobb emelkedések körülbelül 7-9-szeresek voltak.

Érdekes módon az alternariol volt az első olyan mikotoxin, aminél a γ -CD-k nagyobb jelemelkedést okoztak, mint a β -CD-k, ami a natív γ -CD esetében körülbelül hétszeres volt (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). Egy következő vizsgálatban írták le, hogy a sugammadex nevű kémiailag módosított γ -CD még ennél is jóval hatékonyabb (25-szörös jelemelkedés) (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a). Ezzel szemben, a sugammadex csak körülbelül 5-10-szeres emelkedést okozott az alternariol-3-szulfát és alternariol-3-glükozid, valamint az alternariol-9-metiléter és annak szulfát- és glükozidszármazékai esetében (LEMLI ÉS MTSAL, 2022; POÓR ÉS MTSAL, 2023).

A főbb eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze. A felsorolt megfigyelések rámutatnak, hogy a CD-technológia számos mikotoxin és mikotoxin-metabolit esetében adhat lehetőséget azok érzékenyebb fluoreszcenciás alapú analitikai kimutatására.

1. táblázat. Ciklodextrinek jelentősebb fluoreszcencia-erősítő hatása a különböző mikotoxinok emissziós jelére vonatkozóan

Mikotoxin	CD	Jelemelkedés mértéke	CD moláris mennyisége	Oldószer	Referencia
Aflatoxin B1	DIMEB	15×	toxin $\times 10^5$	víz	DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2003
	SulfBCD	15×			
	SucBCD	27×			
Alternariol	SGD	25×	toxin $\times 200$	PBS (pH = 7,4)	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a
Dihidrocitrinon	RAMEB QABCD	18×	toxin $\times 1000$	Na-acetát puffer (pH = 5,0)	FAISAL ÉS MTSAL, 2019a
		20×			
Zearalenon	RAMEB DIMEB	19×	toxin $\times 1000$	Na-acetát puffer (pH = 5,0)	POÓR ÉS MTSAL, 2015b
		19×			
α -Zearalenol	β -CD RAMEB DIMEB	18×	toxin $\times 1000$	Na-acetát puffer (pH = 5,0)	POÓR ÉS MTSAL, 2017
		18×			
		19×			
β -Zearalenol	SBECD	19×	toxin $\times 1000$	Na-acetát puffer (pH = 5,0)	POÓR ÉS MTSAL, 2017
	RAMEB	21×			
	DIMEB	26×			
Zearalenon-14-szulfát	DIMEB	20×	toxin $\times 2000$	Na-acetát puffer (pH = 5,0)	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a
	MABCD	21×			

DIMEB: 2,6-di-*O*-metil- β -CD; MABCD: 6-monodeoxi-6-monoamino- β -CD; QABCD: (2-hidroxi-3-*N,N,N*-trimetilamino)propil- β -CD; RAMEB: random metilált β -CD; SBECD: szulfobutiléter- β -CD; SGD: sugammadex; SucBCD: szukcinil- β -CD; SulfBCD: szulfatált β -CD

3. Ciklodextrinek kémiai módosításának hatása a mikotoxin-ciklodextrin komplexek stabilitására

Az, hogy egy CD mennyire stabil komplexet alakít ki az adott mikotoxinnal, kiemelt jelentőségű, hiszen ez nagyban meghatározza potenciális felhasználási lehetőségeit. Ha a kölcsönhatás kellően stabil, akkor a CD akár védőmolekulaként is felhasználható. Azonban erre akkor van realisabb esély, ha a komplex kötési állandója/asszociációs konstansa (K) eléri vagy meghaladja a 10 000 L/mol-os értéket (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022b). Mivel a mikotoxin-CD komplexek stabilitásai között több nagyságrendi eltérés van, az egyszerűség kedvéért a továbbiakban a L/mol mértékegységben meghatározott kötési állandók tízesalapú logaritmusát ($\log K$) fogjuk feltüntetni, tehát ha $K = 10^4$ L/mol akkor $\log K = 4,0$.

Egyes mikotoxinok csak igen alacsony stabilitású komplexeket képeznek CD-ekkel, például az aflatoxinok és a citrinin CD-komplexeinek $\log K$ -értékei 3,0 alattiak. Az aflatoxin B1, B2, G1, G2 és M1 esetében 2,3 és 3,0 közötti $\log K$ -értékeket írtak le vízben (DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2003). A citrinin kapcsán a DIMEB (2,6-di-*O*-metil- β -CD; $\log K = 2,9$; pH = 2,0) bizonyult a legjobb komplexképzőnek (POÓR ÉS MTSAL, 2016). Ennél csak alig erősebb komplexeket lehetett megfigyelni a dihidrocitrinin és a QABCD ((2-hidroxi-3-*N,N,N*-trimetilamino)propil- β -CD) között ($\log K = 3,4$; pH = 5,0 és 7,4) (FAISAL ÉS MTSAL, 2019a).

Az ochratoxin A-CDkomplexek kötési állandói ($\log K \approx 2,4$ -3,4) jellemzően alacsonyak (HASHEMI ÉS ALIZADEH, 2009; VENTRELLA ÉS MTSAL, 2014; VERRONE ÉS MTSAL, 2007), azonban leírtak egy olyan kémiai módosított CD-t, ami ennél jóval magasabb affinitással képes megkötni a mikotoxin dianion formáját (a karboxil- és a fenolos hidroxilcsoport is deprotonált) (POÓR ÉS MTSAL, 2015a). A QABCD tetraalkil-ammónium kationt tartalmaz oldalláncában, ami az ochratoxin A dianion CD-üregben való inklúzióját ionos kölcsönhatással erősíti. Ezáltal az ochratoxin A-QABCD komplex $\log K$ -értéke körülbelül 4,5 (pH = 9,0) (POÓR ÉS MTSAL, 2015a), ami jelentős előrelépés a komplexstabilitás tekintetében.

Az ochratoxin A-hoz hasonlóan, az alternariol is szerényebb kölcsönhatást mutatott a legtöbb CD-vel ($\log K = 2,1$ -3,6; pH = 5,0-10,0), azonban ez a mikotoxin a γ -CD-khez erősebben kötődött, mint a β -származékokhoz (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). Egy következő vizsgálat azonban rámutatott, hogy a sugammadex ennél sokkal eredményesebb: fiziológiás (PBS, pH = 7,4) pufferben a komplex $\log K$ -értéke 4,7 volt (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a). A szulfobutiléter- β -CD (SBECD) és a sugammadex kölcsönhatásait is tesztelték alternariol-3-szulfáttal, alternariol-3-glükóziddal, alternariol-9-metiléterrel, valamint utóbbi szulfát és glükozid származékaival. Itt az alternariol-9-metiléter-sugammadex komplexet érdemes kiemelni ($\log K = 4,0$; pH = 5,0), a többi esetben lényegesen alacsonyabb kötési állandókat figyeltek meg ($\log K \approx 3$) (LEMLI ÉS MTSAL, 2022; POÓR ÉS MTSAL, 2023).

A zearalenon esete abból a szempontból nagyon kedvező, hogy ez a mikotoxin már a natív β -CD-vel is viszonylag stabil komplexeket alakít ki ($\log K \approx 4$) (DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2008; DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2009; POÓR ÉS MTSAL, 2015b). Ez a kötési állandó még tovább emelhető a β -CD kémiai módosításával: az eddig leírt legsikeresebb származék a DIMEB, amelyre 4,8-as (pH = 5,0) és 5,2-es (vízben) $\log K$ -értékeket határoztak meg (DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2009; POÓR ÉS MTSAL, 2015b). A redukált metabolitok közül az α -zearalenol hasonló erősséggel kapcsolódik a β -CD-khez mint az anyatoxin; azonban a β -zearalenollal kapcsolatban ellentmondásosak az eredmények, ennek kölcsönhatásai a CD-ekkel valamivel gyengébbek lehetnek (DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2008; DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2009; POÓR ÉS MTSAL, 2015b). A zearalenonhoz hasonlóan az α - és β -zearalenol is DIMEB-bel alakította ki a legstabilabb komplexeket a vizsgált CD-k közül (POÓR ÉS MTSAL, 2015b). A zearalenon-14-szulfát a legtöbb tesztelt CD-hez gyengébben kapcsolódott, mint az anyatoxin, a

metil-szubsztituált származékokkal – RAMEB ($\log K = 4,3$) és DIMEB ($\log K = 4,6$) – azonban viszonylag magas stabilitású komplexek alakultak ki ($\text{pH} = 5,0$ és $7,4$) (FAISAL ÉS MTSAL, 2020a). A zearalenon-14-glükózid (FAISAL ÉS MTSAL, 2019b) és a zearalenon-14-glükuronid (POÓR ÉS MTSAL, 2023) metabolitok esetében csak 3,5 vagy az alatti $\log K$ -értékeket írtak le a vizsgált CD-kkel. Emellett megemlíthető, hogy a nagyobb térkitöltésű glükózid- és glükuronid-származékok inkább a tágasabb üreggel rendelkező γ -CD-k iránt mutattak preferenciát.

Érdekes még röviden tárgyalni a pH szerepét is. A zearalenon és zearalenol vegyületek esetében a savas vagy semleges pH kedvezőbb a komplexképződés szempontjából, amit az eredményez, hogy ezek a mikotoxinok nem-ionizált formában lényegesen erősebben kötődnek a CD-khez (POÓR ÉS MTSAL, 2015b; POÓR ÉS MTSAL, 2017). Ezért a zearalenon/zearalenol-molekulák fenolos hidroxilcsoportjainak protonvesztése kedvezőtlen a komplexképződés szempontjából. A fluoreszcenciás spektrumok alapján ilyenkor a CD-k hozzáadása eltolja a kémiai egyensúlyt a nem-ionos forma képződésének irányába (POÓR ÉS MTSAL, 2015b; POÓR ÉS MTSAL, 2017). Ezzel ellentétben, olykor pont a vendégmolekula protonvesztése használható ki: például az ochratoxin A dianion formája stabilabb kölcsönhatást alakít ki a pozitív töltésű oldallánccal rendelkező QABCD-vel (POÓR ÉS MTSAL, 2015a).

A magasabb stabilitású mikotoxin-CD komplexek kötési állandóit a 2. táblázatban foglaltuk össze. Az eredmények rámutatnak, hogy a CD-k kémiai módosításával olykor jelentősen növelhető a kialakuló komplexek stabilitása, ami lehetőséget nyújt hatékonyabb és szelektívebb mikotoxinkötő molekulák kifejlesztésére.

2. táblázat. A magasabb stabilitású mikotoxin-ciklodextrin komplexek kötési állandói (K , L/mol) és a különböző mérések során alkalmazott pufferek

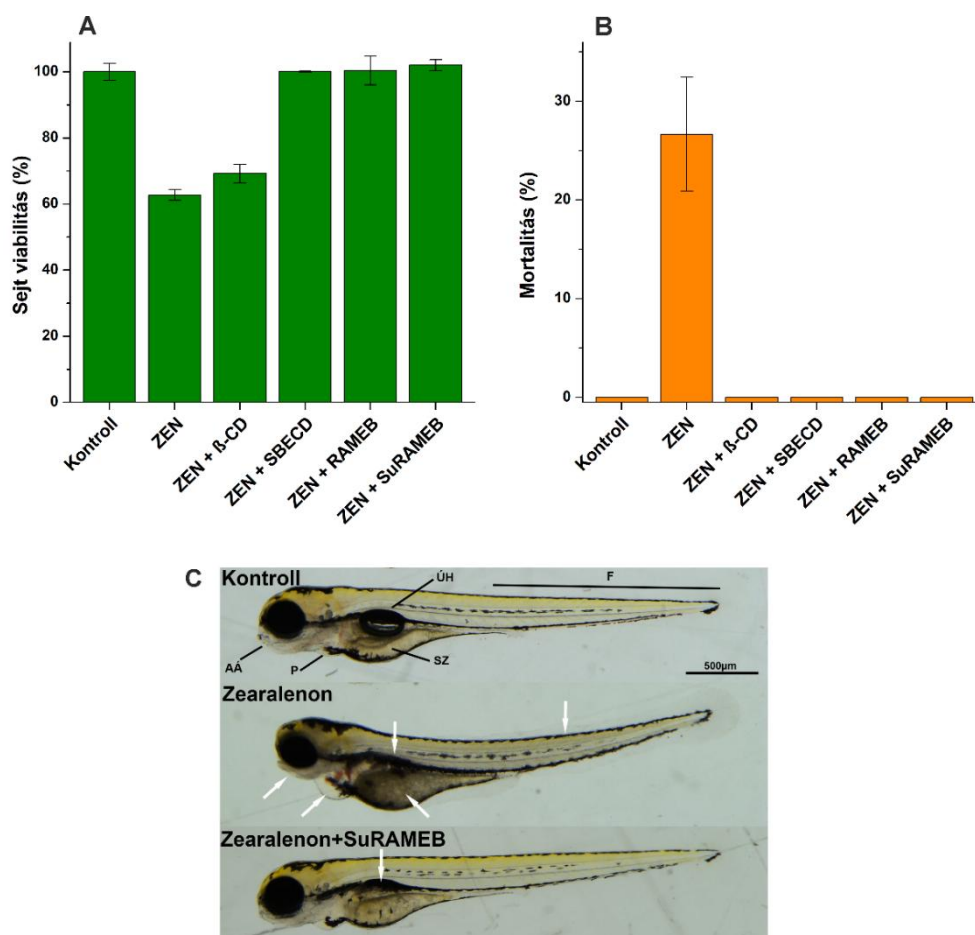
Mikotoxin	CD	$\log K$	Oldószer	Referencia
Alternariol	SGD	4,7	PBS ($\text{pH} = 7,4$)	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a
Alternariol-9-metiléter	SGD	4,0	Na-acetát puffer ($\text{pH} = 5,0$)	LEMLI ÉS MTSAL, 2022
Ochratoxin A	QABCD	4,5	ammónium-acetát puffer ($\text{pH} = 9,0$)	POÓR ÉS MTSAL, 2015a
Zearalenon	β -CD	4,3	víz	DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2009
	HPBCD	5,0		
	DIMEB	5,2		
	HPBCD	3,9	Na-acetát puffer ($\text{pH} = 5,0$)	POÓR ÉS MTSAL, 2015b
	β -CD	4,0		
	SBECD	4,2		
	RAMEB	4,4		
	DIMEB	4,8		
	SBECD	4,1	PBS ($\text{pH} = 7,4$)	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
	RAMEB	4,3		
	SuRAMEB	4,7		
α -Zearalenol	β -CD	4,4	víz	DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2009
	β -CD	4,0		
	HPBCD	4,2	Na-acetát puffer ($\text{pH} = 5,0$)	POÓR ÉS MTSAL, 2017
	SBECD	4,7		
	RAMEB	4,7		
	DIMEB	5,0		
β -Zearalenol	DIMEB	4,0	Na-acetát puffer ($\text{pH} = 5,0$)	POÓR ÉS MTSAL, 2017
Zearalenon-14-szulfát	RAMEB	4,3	Na-acetát puffer ($\text{pH} = 5,0$)	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a
	DIMEB	4,7		
	QABCD	4,2	Na-borát puffer ($\text{pH} = 10,0$)	

DIMEB: 2,6-di-*O*-metil- β -CD; HPBCD: hidroxipropil- β -CD; QABCD: (2-hidroxi-3-*N,N,N*-trimetilamino)propil- β -CD; RAMEB: random metilált β -CD; SBECD: szulfobutiléter- β -CD; SuRAMEB: szukcinil-metil- β -CD; SGD: sugammadex

4. Ciklodextrinek védő hatása a mikotoxinok által okozott toxicitással szemben

A CD-k számos vegyülettel alakítanak ki alacsony stabilitású zárványkomplexeket ($\log K \approx 2-3$), ami az apoláris molekulák szolubilizálása mellett elősegítheti azok felszívódását és szöveti felvételét (IRIE ÉS UEKAMA, 1999; KHATOON ÉS MTSAL, 2025; MÁSSON ÉS MTSAL, 1999; REDENTI ÉS MTSAL, 2001). Ezzel szemben, a magasabb stabilitású komplexek képződése csapdába ejtheti a vendégmolekulát a CD-üregben, erre kiváló példa a humán gyógyszerként is alkalmazott sugammadex, ami hatékonyan képes felfüggeszteni egyes nem-depolarizáló vázizomrelaxánsok (például rocuronium, vecuronium) hatását (KEATING, 2016). Mivel a kialakuló rocuronium-sugammadex komplex kötési állandója rendkívül magas ($\log K \approx 7$), a sugammadex képes megzavarni a rocuronium interakcióját a célfehérjével (nikotintípusú acetilkolin-receptorok a neuromuszkuláris junctionban) (BOM ÉS MTSAL, 2002). Farmakológiai felhasználás tekintetében szintén megemlíthető a hidroxipropil- β -CD (HPBCD), melyet sikeresen alkalmaznak a Niemann-Pick C betegség kezelésére, ami feltehetőleg a koleszterinnel történő kölcsönhatására vezethető vissza (DAVIDSON ÉS MTSAL, 2019). Sajnos elég kevés információ áll rendelkezésre a CD-k antidótumként való felhasználhatóságával kapcsolatban, azonban a jelenlegi ismereteink alapján a ligandum-CD komplex $\log K$ -értéke jellemzően 4 vagy azt meghaladó kell legyen ahhoz, hogy a CD-vel megfelelő mértékben csapdázni lehessen a vendégmolekulát (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022b). Persze ez az adat önmagában még nem jelent garanciát arra, hogy a CD antidótumként valóban sikeresen alkalmazható. Fontos kiemelni, hogy habár az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok eredményei olykor összhangban vannak (FAISAL ÉS MTSAL, 2020b), más esetekben az *in vitro* megfigyelések nem mutatnak jó extrapolálhatóságot az *in vivo* rendszerekre (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a; FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022b).

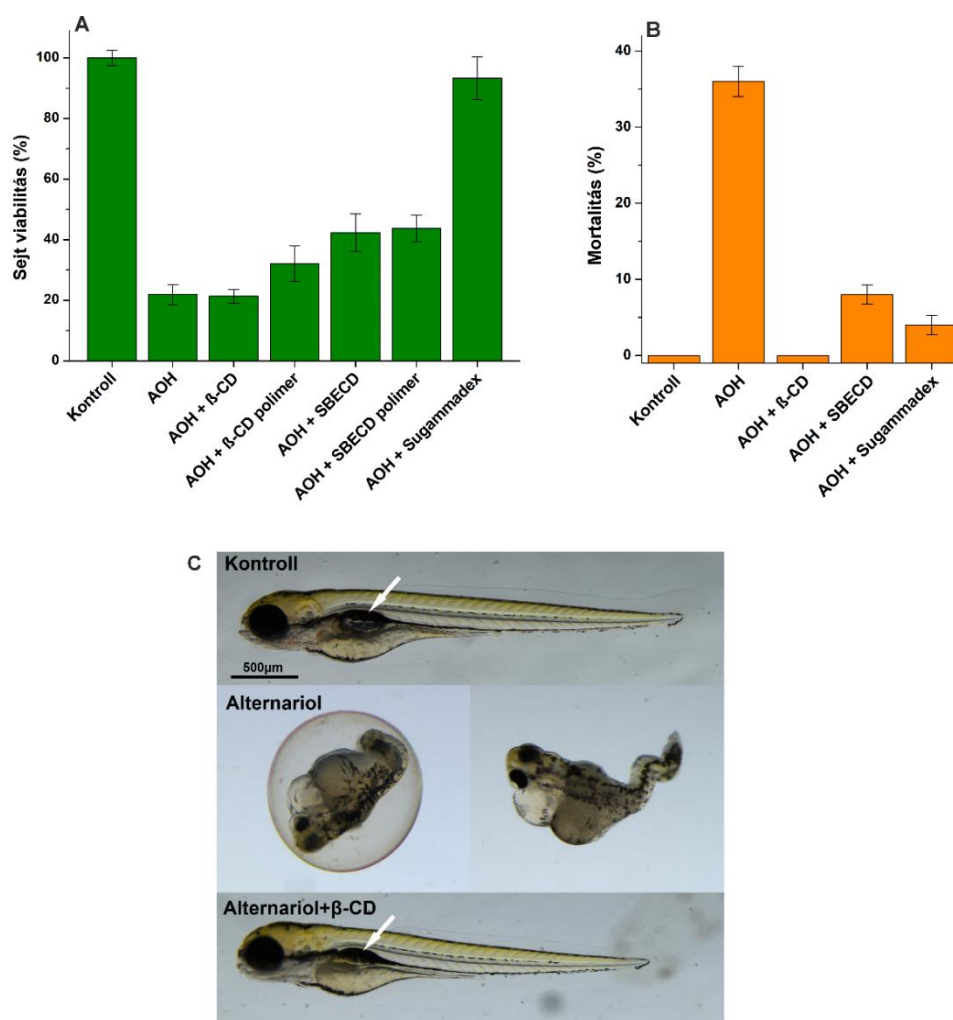
HepG2-sejtek esetében a natív β -CD képes volt enyhíteni a zearalenon által indukált viabilitáscsökkenést (POÓR ÉS MTSAL, 2015b). HeLa-sejteken a β -CD nem mutatott jelentős védő hatást, azonban a zearalenont magasabb affinitással megkötő SBECD, random metilált β -CD (RAMEB) és szukcinil-metil- β -CD (SuRAMEB) koncentrációfüggő módon ellensúlyozták és 1 mM-os koncentrációban szinte teljesen megszüntették (2. ábra) a mikotoxin által indukált toxicitást (FAISAL ÉS MTSAL, 2020b). Ugyanebben a vizsgálatban a β -CD, a SBECD, a RAMEB és a SuRAMEB is képesek voltak nullára redukálni a zearalenon által okozott mortalitást zebradánió-embriókban és mérésükkel tudtak egyes mikotoxin indukálta malformációkat is (2. ábra). Mindemellett a zebradánió-embriókon végzett vizsgálatok esetében is a mikotoxint nagyobb affinitással megkötő CD-származékok (SBECD, RAMEB és SuRAMEB; lásd a $\log K$ -értékeket a 2. táblázatban) már kisebb koncentrációkban is eredményesebb védőmolekuláknak bizonyultak, mint a β -CD (FAISAL ÉS MTSAL, 2020b). Ez a vizsgálat tehát kiváló példa arra, amikor a kötési állandók, valamint az *in vitro* és *in vivo* eredmények is összhangban vannak egymással: tehát a toxinhoz erősebben kötődő CD-származékok hatékonyabb védő hatást mutattak sejtmódelben és zebradánió-embriókban is. Ahogy a következő bekezdésben bemutatjuk, az eredmények sajnos nem mindig ennyire koherensek.



2. ábra. Ciklodextrinek védő hatása a zearalenon (ZEN) által okozott toxicitással szemben: sejtviabilitás (A) HeLa-sejtmoddellben (zearalenon: 50 μ M; CD: 1 mM; 48 órás inkubáció), valamint mortalitás (B) és malformációk (C) zebradánióembrió-modellben (zearalenon: 12,6 μ M; CD: 1 mM; 120 órás zebradánió-embriók 24 órás kezelése). A zebradánió-embriókon jól megfigyelhetők a mikotoxin-kezelés okozta fenotípusos elváltozások (alsó állkapocs deformitása, perikardiális ödéma, a szik szürke elszíneződése, fel nem nyílt úszóhólyag, háti irányban görbülő faroktájék), illetve a SuRAMEB protektív hatása (AA: alsó állkapocs; F: faroktájék; ÜH: úszóhólyag; P: perikardium; SZ: szik; a fehér nyilak a fenotípusos elváltozásokat jelölik; méretskála: 500 μ m)

Ahogy azt az alternariol esetében már a 3. alfejezetben tárgyaltuk, fluoreszcenciaspektroszkópiai vizsgálatok alapján sikerült azonosítani a sugammadexet, ami fiziológiás körülmények között igen stabil komplexet alakított ki a mikotoxinnal ($\log K = 4,7$). Ettől jócskán elmaradt az ugyanebben a vizsgálatban tesztelt SBECD ($\log K = 3,3$) és ennek szolubilis polimere ($\log K = 3,7$) (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a), valamint a korábbi kísérletekben vizsgált β -CD ($\log K = 2,5$) és szolubilis polimere ($\log K = 3,4$) (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). A sugammadex tehát egy nagyon ígéretes kötőmolekulának tűnt. A HeLa-sejtvonalon végzett vizsgálatokban a β -CD, a szolubilis β -CD-polimer, a SBECD, a szolubilis SBECD-polimer és a sugammadex protektív hatásait is tanulmányozták. A β -CD az alkalmazott koncentrációtartományban (0-1,5 mM) nem mutatott védő hatást, míg a β -CD-polimer gyenge, a SBECD és polimere mérsékelt, végül a sugammadex jelentős mértékben csökkentette az alternariol által okozott toxicitást (3. ábra) (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a). Szintén kiemelendő, hogy a sugammadex már mikromoláris koncentrációtartományban is majdnem teljesen visszaállította a sejtek életképességét. Tehát a kötési állandók és a megfigyelt *in vitro* védőhatások nagyjából összhangban voltak. A meglepő eredmények a zebradánió-embriókon végzett kísérletek során jelentkeztek. Annak ellenére, hogy mindegyik tesztelt CD (β -CD, SBECD és sugammadex) jelentősen csökkentette az alternariol által okozott mortalitást és malformációkat, a

β -CD bizonyult a legeredményesebbnek (3. ábra) (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a). Ez a megfigyelés rámutat arra, hogy a komplexstabilitás és az *in vitro* kísérletek olykor nem elegendőek az *in vivo* hatás előrejelzésére. Hasonló konklúziót kellett megfogalmazni egy másik vizsgálatban is, ahol a HeLa-sejteken végzett kísérletekben a SBEDCD és a sugammadex egyaránt hatékony védőmolekuláknak bizonyultak a chlorpromazin (gyógyszer, antipszichotikum) által okozott toxicitással szemben, azonban egérkísérletekben a SBEDCD csökkentette, míg a sugammadex nagyobb mennyiségben növelte az akut chlorpromazinnal okozott mortalitást (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022b). Sajnos jelenleg nincs kellően megalapozott magyarázat az ebben a bekezdésben tárgyalt *in vitro* és *in vivo* eredmények közötti eltérésekre. Az *in vitro* modellekkel szemben, a szervezet komplex eliminációs mechanizmusokkal rendelkezik, valamint sokkal többféle sejttípus és molekula van jelen. Ezért számolni kell azzal, hogy a CD-k különböző affinitású komplexeket alakíthatnak ki egyéb biomolekulákkal, emellett nem kizárható a többkomponensű komplexek képződése sem, ahol a célmolekula mellett más vegyületek is egyidőben lépnek kölcsönhatásba a CD-vel.



3. ábra. Ciklodextrinek védő hatása az alternariol által okozott toxicitással szemben: sejtvitalitás (A) HeLa-sejtmódelben (alternariol: 70 μ M; CD: 1,5 mM; 24 órás inkubáció), valamint mortalitás (B) és malformációk (C) zebradánióembrió-módelben (alternariol: 38,7 μ M; CD: 1 mM; 120 órás zebradánióembriók 48 órás kezelése). A zebradánió-embriókon jól megfigyelhetők a mikotoxin-kezelés okozta teljes testet érintő súlyos fenotípusos elváltozások, valamint a β -CD protektív hatása (a fehér nyíl a kontroll esetében a normál, a mikotoxin- és CD-koexpozíciós kezelés kapcsán a fel nem nyílt úszóhólyagot jelölik; méretskála: 500 μ m)

A fent részletezett megfigyelések rámutatnak a CD-alapú antidótumok azonosításával kapcsolatos jelentős kihívásokra, mindemellett azt is tükrözik, hogy a CD-k ígéretes védőmolekuláknak tűnnek egyes mikotoxinok által okozott toxikus hatásokkal szemben.

5. Mikotoxinok extrakciója/eltávolítása

A CD-polimerek esetében léteznek szolubilis polimerek, ahol számos CD-gyűrű kapcsolódik össze linkereken keresztül: itt nem csak a CD-gyűrűk hidratálódnak, hanem az egész polimer jó vízdoldhatósággal jellemezhető. Vannak azonban olyan esetek, amikor a CD-polimer valamilyen vízben nem oldható felülethez csatlakozik: ennek eredményeként a CD-gyűrűk hidratálódnak (tehát képesek a vizes oldatban jelenlévő vendégmolekulákkal kölcsönhatásba lépni), míg a vízben nem oldódó rész segítségével könnyen el lehet távolítani a polimert (a megkötött vegyületekkel együtt) az oldatból. Vizsgálatainkban β - és γ -CD gyöngypolimerekkel dolgoztunk, ahol a CD-gyűrűk magában a polimermátrixban kémiai keresztkötésben rögzülnek, ezáltal rendelkeznek kisebb CD-üregekkel, valamint az epiklórhidrin-linkerek keresztkötései által (a CD-molekulák között) kialakított nagyobb méretű üregekkel is. A vízben nem oldódó mikrogyöngy-szerű részek miatt, ezek a polimerek szűréssel vagy szedimentálással egyszerűen szeparálhatók az oldatból, ami megmagyarázza miként használhatjuk fel a CD-származékokat extrakciós célokra. További érdekes jelenség a CD-polimereknél az úgynevezett kooperativitás (másnéven szinergizmus), ami során jóval erősebb interakció alakul ki a polimer és a vendégmolekula között, mint ami a ligandum-CD komplexek kötési állandója és a polimer CD-tartalma alapján várható lenne (HARADA ÉS MTSAL, 1976; SEO ÉS MTSAL, 1991). Ezt magyarázhatja például több CD-gyűrű együttes kölcsönhatása a vendégmolekulával, vagy a polimer térhálós szerkezetében megjelenő, nagyobb méretű másodlagos üregek/kavitandók.

Tekintettel arra, hogy a zearalenon- β -CD komplex stabilitása viszonylag magas ($\log K \approx 4$), feltelezhető volt, hogy a β -CD gyöngypolimer (BBP) hatékonyan megkötí a mikotoxint és egyes származékait. Ez a feltevés helyesnek bizonyult, ugyanis 13 mg/mL BBP eltávolította a zearalenon és az α -/ β -zearalenol (500 nM) több mint 90%-át vizes oldatokból savas (pH = 5,0) és fiziológias (pH = 7,4) körülmények között is (POÓR ÉS MTSAL, 2018). A polimer kötőképessége azonban bázikus környezetben (pH = 10,0) ettől elmaradt, ami jól magyarázható a korábbi megfigyeléssel, miszerint a CD-k a zearalenon nem-ionos formája iránt mutatnak preferenciát. További igen fontos eredmény, hogy a BBP szintén képes volt több mint 90%-kal csökkenteni a zearalenonnal szennyezett kukoricásör toxintartalmát is (POÓR ÉS MTSAL, 2018).

A zearalenon mellett persze felmerül a kérdés, hogy mi a helyzet az élelmiszerekben szintén előforduló, úgynevezett maszkolt/módosított származékaival. A maszkolt jelző onnan eredeztethető, hogy az ilyen metabolitokat a rutin analitikai módszerek jellemzően nem azonosítják, és habár e konjugátumok toxicitása alacsonyabb, a bélrendszerben részben vagy egészben visszaalakulnak a mérgezőbb anyatoxinná (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2013; FREIRE ÉS SANT'ANA, 2018). A maszkolt mikotoxinok az anyatoxin növényi biotranszformációja (feltehetőleg védekező folyamat) során jönnek létre (RYCHLIK ÉS MTSAL, 2014), zearalenon esetében ilyen például a zearalenon-14-glükozid (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2013). A módosított mikotoxin kifejezés pedig emellett az egyéb biológiai/kémiai úton kialakuló (nem beleértve a mátrix-asszociált) származékokat is magában foglalja (RYCHLIK ÉS MTSAL, 2014), például a maguk a gombák által termelt metabolitokat, mint amilyen a zearalenon-14-szulfát (EFSA CONTAM, 2017). Hasonlóan a zearalenon esetében megfigyeltekhez, 13 mg/mL BBP eltávolította a zearalenon-14-szulfát (1 μ M) körülbelül 95%-át (pH = 5,0) (FAISAL ÉS MTSAL, 2020a). Ezzel szemben ugyanennyi polimer a zearalenon-14-glükozid (2 μ M) mennyiségét nagyjából 70%-kal (pH = 5,0) (FAISAL ÉS MTSAL, 2019b), míg 10 mg/mL BBP a zearalenon-14-glükuronid (5 μ M) koncentrációját csak 45%-kal (pH = 5,0) csökkentette.

(POÓR ÉS MTSAL, 2023). Habár az experimentális körülmények kismértékben eltérnek a felsorolt vizsgálatokban, e megfigyelések összhangban állnak azzal, hogy a szulfátmetabolit hasonlóan erős interakciót képes kialakítani egyes CD-kkel, mint az anyatoxin, míg a glükozid/glükuronid-származékok CD-k iránti affinitása jellemzően alacsonyabb.

Egy másik vizsgálatban, melynek tárgyát az alternariol-CD kölcsönhatások képezték, a BBP kiváló kötőmolekulának bizonyult: 13 mg/mL BBP eltávolította az alternariol (2 μ M) mennyiségének több mint 95%-át (pH = 3,0–7,4), annak ellenére, hogy a mikotoxin igen alacsony affinitással kötődik a natív β -CD-hez ($\log K \approx 2,3$) (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). Az alternariollal tehát megvalósul a kooperativitás/szinergizmus a BBP esetében, sőt ugyanebben a vizsgálatban, a szintén tesztelt szolubilis β -CD-polimer is hasonlóan erős kötődést mutatott, mint a gyöngypolimer. Alkalikus körülmények között (pH = 10,0) a polimer alternariolkötő képessége jelentősen csökken, ami feltehetőleg szintén a fenolos hidroxilcsoport(ok) protonvesztésére és a mikotoxinanionképződésére vezethető vissza (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). A BBP nagyjából 80%-kal csökkentette az alternariol mennyiségét vörösbormintákban, míg paradicsomléből a mikotoxinnak csak alig több mint a felét sikerült eltávolítani (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2020). Ez rávilágít arra, hogy a BBP és egyéb CD-alapú kötőmolekulák alkalmasak lehetnek alternariol extrakciójára, azonban a mátrix összetétele (például italok esetében) kiemelt jelentőségű.

Az alternariol és alternariol-9-metiléter mellett e toxinok maszkolt/módosított származékait, nevezetesen glükozid- és szulfátkonjugátumaikat is megvizsgálták. A BBP hasonló mértékben kötötte meg az alternariol-3-szulfátot, az alternariol-9-metilétert és az alternariol-9-metiléter-3-szulfátot, mint az alternariolt, 90%-ot meghaladó extrakciót eredményezve (5 μ M mikotoxin + 10 mg/mL BBP; pH = 5,0) (LEMLI ÉS MTSAL, 2022). Ezzel megegyező kísérleti körülmények között, az alternariol-3-glükozid körülbelül 85%-át, míg az alternariol-9-metiléter-3-glükozid nagyjából 75%-át sikerült eltávolítani vizes oldatból (POÓR ÉS MTSAL, 2023). Tehát ismét az volt megfigyelhető, hogy a BBP a szulfátszármazékokat hasonló mértékben képes megkötni, mint az anyatoxinokat, azonban a glükozidokra vonatkozóan a polimer kötőképessége alacsonyabb. Mindemellett a zearalenon és az alternariol példái is rávilágítanak, hogy még a glükozid típusú maszkolt származékok esetében is jelentősen redukálható a vizes oldatok mikotoxin-tartalma. Így a fenti megfigyelések alátámasztják, hogy nemcsak az anyatoxint, de annak maszkolt/módosított származékait is kisebb-nagyobb mértékben megköthetjük CD-alapú mikotoxin-kötőkkel.

Egy másik vizsgálat további 12 mikotoxin kölcsönhatásait vette górcső alá a BBP-vel vizes oldatokban: aflatoxin B1, aflatoxin M1, citrinin, dihidrocitrinon, ciklopiazonsav, dezoxinivalenol, ochratoxin A, patulin, sterigmatocisztin, zearalanon, α -zearalanol és β -zearalanol (MOHOS ÉS MTSAL, 2022). Ezek közül a dezoxinivalenol és a patulin mennyiségét alig (körülbelül 10%-kal) csökkentette a BBP (13 mg/mL + 2 μ M mikotoxin; pH = 5,0). Az aflatoxin M1, ochratoxin A, aflatoxin B1 és ciklopiazonsav esetében is csak mérsékelt extrakciós hatékonyság volt tapasztalható (25–55%). A polimer a citrinin, dihidrocitrinon és sterigmatocisztin mikotoxinok körülbelül 70–80%-át kötötte meg. Mivel a citrinin-/dihidrocitrinon- β -CD komplexek kötési állandói igen alacsonyak ($\log K \approx 2,4$), itt is kooperativitás/szinergizmus figyelhető meg. A zearalenon/zearalanol mikotoxinok redukált származékai, a zearalanon, α -zearalanol és β -zearalanol kapcsán 90% körüli volt az extrakció hatékonysága. Szinte az összes mikotoxin esetében, a BBP kötőképessége csak mérsékelt pH-függést mutatott az alkalmazott pufferekben (pH = 3,0; pH = 5,0; pH = 7,0), ez alól az egyedüli kivétel az ochratoxin A volt. Alacsony pH-n (pH = 3,0) a BBP eltávolította az ochratoxin A több mint 80%-át, ami feltehetőleg azzal magyarázható, hogy a polimer erős preferenciát mutat a toxin nem-ionos formája iránt.

Fontos kiemelni, hogy a CD-polimerek regenerálhatók és számos extrakciós ciklusban újra felhasználhatók (MORIN-CRINI ÉS CRINI, 2013; MURAI ÉS MTSAL, 1996; SALIPIRA ÉS MTSAL, 2008). A

regenerálás egyik egyszerű módja a mosás (például 50 v/v%-os etanol-víz eleggyel), ahol a szerves oldószer-molekulák kiszorítják a vendégmolekulákat a CD-üregekből (DANG ÉS MTSAL, 2020; LI ÉS MTSAL, 2010). A zearalenonnal és alternariállal végzett vizsgálatok szintén demonstrálták, hogy 50 v/v%-os etanol-víz eleggyel a BBP-ről a toxinok két elúciós lépésben gyakorlatilag teljes mértékben lemoshatók, majd ezt követően a polimer változatlan extrakciós hatékonysággal ismét felhasználható (POÓR ÉS MTSAL, 2018; FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2020).

A CD-technológiában rejlő jelentős potenciált egyéb vizsgálatok is alátámasztják. Az ochratoxin A esetében sikeresen alkalmaztak CD-poliuretán polimert a mikotoxin borból való megkötésére (APPELL ÉS JACKSON, 2012) és β -CD-tartalmú partikulumokat az ochratoxin A szilárd fázisú extrakciójára szőlőléből és borból (APPELL ÉS MTSAL, 2018). A CD-poliuretán polimer jó eredményeket mutatott a patulin vizes oldatokból és almaléből történő extrakciója során is (APPELL ÉS JACKSON, 2010; SHIRASAWA ÉS MTSAL, 2013). Szintén leírtak egy SBECD-tartalmú polimert és annak felhasználását zearalenon megkötésére összetett mátrixból is (FU ÉS MTSAL, 2020), valamint létrehoztak egy β -CD-tartalmú grafén nanohibrid rendszert, amit sikeresen alkalmaztak aflatoxinok szilárd fázisú extrakciójára (TEZERJI ÉS MTSAL, 2020). Továbbá β -CD felhasználásával sikerült eltávolítani az aflatoxin M1 egy részét tejmintákból (ŠIMKO ÉS MTSAL, 2022).

Mindamellett, hogy további széleskörű vizsgálatok indokoltak ezen a területen, a CD-polimerek és egyéb CD-alapú partikulumok/preparátumok ígéretes eszközöknek tűnnek az analitikai és/vagy az élelmiszeripari felhasználásuk tekintetében, beleértve az extrakciót és mintadúsítást, valamint italok és egyéb vizes mátrixok toxinmentesítését, vagy toxintartalmának csökkentését. Külön kiemelendő, hogy a klasszikus mikotoxinok mellett a maszkolt/módosított származékok is kisebb-nagyobb mértékben megköthetőnek bizonyultak az eddig elvégzett kísérletekben. Limitációként azonban mindenképpen meg kell emlékezni arról is, hogy a CD-k egyéb mátrixkomponensekkel is kölcsönhatásba léphetnek, ami az italok minőségét és élvezeti értékét befolyásolhatja (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2023).

Köszönetnyilvánítás

Jelen munkánk a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatásával készült (FK125166 és FK138184).

Irodalom

- AMADASI, A., DALL'ASTA, C., INGLETTO, G., PELA, R., MARCHELLI, R., & COZZINI, P. (2007). Explaining cyclodextrin-mycotoxin interactions using a 'natural' force field. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(13), 4585–4594. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.006>
- APPELL, M., & JACKSON, M. A. (2010). Synthesis and evaluation of cyclodextrin-based polymers for patulin extraction from aqueous solutions. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 68, 117–122. <https://doi.org/10.1007/s10847-010-9744-1>
- APPELL, M., & JACKSON, M. A. (2012). Sorption of ochratoxin A from aqueous solutions using β -cyclodextrin-polyurethane polymer. *Toxins*, 4(2), 98–109. <https://doi.org/10.3390/toxins4020098>
- APPELL, M., EVANS, K. O., JACKSON, M. A., & COMPTON, D. L. (2018). Determination of ochratoxin A in grape juice and wine using nanosponge solid phase extraction clean-up and liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 41(15–16), 949–954. <https://doi.org/10.1080/10826076.2018.1544148>
- BERTHILLER, F., CREWS, C., DALL'ASTA, C., DE SAEGER, S., HAESAERT, G., KARLOVSKY, P., OSWALD, I. P., SEEFELDER, W., SPEIJERS, G., & STROKA, J. (2013). Masked mycotoxins: A review. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(1), 165–186. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100764>

- BOM, A., BRADLEY, M., CAMERON, K., CLARK, J. K., VAN EGMOND, J., FEILDEN, H., MACLEAN, E. J., MUIR, A. W., PALIN, R., REES, D. C., & ZHANG, M. Q. (2002). A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(2), 266–270. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020118\)41:2<265::AID-ANIE265>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020118)41:2<265::AID-ANIE265>3.0.CO;2-Q)
- CEPEDA, A., FRANCO, C. M., FENTE, C. A., VÁZQUEZ, B. I., RODRÍGUEZ, J. L., PROGON, P., & MAHUZIER, G. (1996). Post-column excitation of aflatoxins using cyclodextrins in liquid chromatography for food analysis. *Journal of Chromatography A*, 721(1), 69–74. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(95\)00566-8](https://doi.org/10.1016/0021-9673(95)00566-8)
- CHIAVARO, E., DALL'ASTA, C., GALAVERNA, G., BIANCARDI, A., GAMBARELLI, E., DOSSENA, A., & MARCHELLI, R. (2001). New reversed-phase liquid chromatographic method to detect aflatoxins in food and feed with cyclodextrins as fluorescence enhancers added to the eluent. *Journal of Chromatography A*, 937(1–2), 31–40. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)01300-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)01300-0)
- CHRISTAKI, S., SPANIDI, E., PANAGIOTIDOU, E., ATHANASOPOULOU, S., KYRIAKOUDI, A., MOURTZINOS, I., & GARDIKIS, K. (2023). Cyclodextrins for the Delivery of Bioactive Compounds from Natural Sources: Medicinal, Food and Cosmetics Applications. *Pharmaceuticals*, 16(9), 1274. <https://doi.org/10.3390/ph16091274>
- CRINI, G. (2014). Review: A history of cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 114(21), 10940–10975. <https://doi.org/10.1021/cr500081p>
- DALL'ASTA, C., INGLETTO, G., CORRADINI, R., GALAVERNA, G., & MARCHELLI, R. (2003). Fluorescence enhancement of aflatoxins using native and substituted cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 45, 257–263. <https://doi.org/10.1023/A:1024572426577>
- DALL'ASTA, C., FACCINI, A., GALAVERNA, G., CORRADINI, R., DOSSENA, A., & MARCHELLI, R. (2008). Complexation of the mycotoxin zearalenone with β -cyclodextrin: Study of the interaction and first promising applications. *Mycotoxin Research*, 24, 14–18. <https://doi.org/10.1007/BF02985265>
- DALL'ASTA, C., FACCINI, A., GALAVERNA, G., CORRADINI, R., DOSSENA, A., & MARCHELLI, R. (2009). Complexation of zearalenone and zearalenols with native and modified β -cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 64, 331–340. <https://doi.org/10.1007/s10847-009-9572-3>
- DANG, C., JIRANEK, V., TAYLOR, D. K., & WILKINSON, K. L. (2020). Removal of volatile phenols from wine using crosslinked cyclodextrin polymers. *Molecules*, 25, 910. <https://doi.org/10.3390/molecules25040910>
- DAVIDSON, J., MOLITOR, E., MOORES, S., GALE, S. E., SUBRAMANIAN, K., JIANG, X., SIDHU, R., KELL, P., ZHANG, J., FUJIWARA, H., DAVIDSON, C., HELQUIST, P., MELANCON, B. J., GRIGALUNAS, M., LIU, G., SALAH, F., WIEST, O., XU, X., PORTER, F. D., PIPALIA, N. H., CRUZ, D. L., HOLSON, E. B., SCHAFER, J. E., WALKLEY, S. U., MAXFIELD, F. R., & ORY, D. S. (2019). 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin is the active component in a triple combination formulation for treatment of Niemann-Pick C1 disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864(10), 1545–1561. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.04.011>
- DOBRETISOV, G. E., SYREJSCHIKOVA, T. I., & SMOLINA, N. V. (2014). On mechanisms of fluorescence quenching by water. *Biophysics*, 59, 183–188. <https://doi.org/10.1134/S0006350914020079>
- EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN (CONTAM). (2017). Risks for animal health related to the presence of zearalenone and its modified forms in feed. *EFSA Journal*, 15(7), 4851. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4851>
- FAISAL, Z., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., LEMLI, B., SZENTE, L., BERGMANN, D., HUMPF, H. U., & POÓR, M. (2019a). Interaction of dihydrocitronine with native and chemically modified cyclodextrins. *Molecules*, 24(7), 1328. <https://doi.org/10.3390/molecules24071328>
- FAISAL, Z., FLISZÁR-NYÚL, E., DELLAFIORA, L., GALAVERNA, G., DALL'ASTA, C., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., SZENTE, L., & POÓR, M. (2019b). Cyclodextrins can entrap zearalenone-14-glucoside: Interaction of the masked mycotoxin with cyclodextrins and cyclodextrin bead polymer. *Biomolecules*, 9(8), 354. <https://doi.org/10.3390/biom9080354>
- FAISAL, Z., FLISZÁR-NYÚL, E., DELLAFIORA, L., GALAVERNA, G., DALL'ASTA, C., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., SZENTE, L., & POÓR, M. (2020a). Interaction of zearalenone-14-sulfate with cyclodextrins and the removal of the modified mycotoxin from aqueous solution by beta-cyclodextrin bead polymer. *Journal of Molecular Liquids*, 310, 113236. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113236>
- FAISAL, Z., GARAI, E., CSEPREGI, R., BAKOS, K., FLISZÁR-NYÚL, E., SZENTE, L., BALÁZS, A., CSERHÁTI, M., KÓSZEGI, T., UR-BÁNYI, B., CSENKI, Z., & POÓR, M. (2020b). Protective effects of beta-cyclodextrins vs. zearalenone-induced toxicity in HeLa cells and Tg(vtg1:mCherry) zebrafish embryos. *Chemosphere*, 240, 124948. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124948>
- FENTE, C. A., ORDAZ, J. J., VÁZQUEZ, B. I., FRANCO, C. M., & CEPEDA, A. (2001). New additive for culture media for rapid identification of aflatoxin-producing *Aspergillus* strains. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(10), 4858–4862. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.10.4858-4862.2001>

- FLISZÁR-NYÚL, E., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., SZENTE, L., & POÓR, M. (2019). Interactions of mycotoxin alternariol with cyclodextrins and its removal from aqueous solution by beta-cyclodextrin bead polymer. *Bio-molecules*, 9(9), 428. <https://doi.org/10.3390/biom9090428>
- FLISZÁR-NYÚL, E., SZABÓ, Á., SZENTE, L., & POÓR, M. (2020). Extraction of mycotoxin alternariol from red wine and from tomato juice with beta-cyclodextrin bead polymer. *Journal of Molecular Liquids*, 319, 114180. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114180>
- FLISZÁR-NYÚL, E., BOCK, I., CSEPREGI, R., SZENTE, L., SZABÓ, I., CSENKI, Z., & POÓR, M. (2022a). Testing the protective effects of cyclodextrins vs. alternariol-induced acute toxicity in HeLa cells and in zebrafish embryos. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 95, 103965. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2022.103965>
- FLISZÁR-NYÚL, E., CSEPREGI, R., BENKOVICS, G., SZENTE, L., & POÓR, M. (2022b). Testing the protective effects of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD) and sugammadex against chlorpromazine-induced acute toxicity in SH-SY5Y cell line and in NMRI mice. *Pharmaceutics*, 14(9), 1888. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091888>
- FLISZÁR-NYÚL, E., ZINIA ZAUUU, J. L., SZENTE, L., KOVÁCS, Z., & POÓR, M. (2023). Impacts of β -cyclodextrin bead polymer (BBP) treatment on the quality of red and white wines: Color, polyphenol content, and electronic tongue analysis. *LWT – Food Science and Technology*, 176, 114567. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.114567>
- FRANKEWICH, R. P., THIMMAIAH, K. N., & HINZE, W. L. (1991). Evaluation of the relative effectiveness of different water-soluble beta-cyclodextrin media to function as fluorescence enhancement agents. *Analytical Chemistry*, 63(24), 2924–2933. <https://doi.org/10.1021/ac00024a023>
- FREIRE, L., & SANT'ANA, A. S. (2018). Modified mycotoxins: An updated review on their formation, detection, occurrence, and toxic effects. *Food and Chemical Toxicology*, 111, 189–205. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.021>
- FU, H., LIU, J., XU, W., WANG, H., LIAO, S., & CHEN, G. (2020). A new type of magnetic molecular imprinted material combined with β -cyclodextrin for the selective adsorption of zearalenone. *Journal of Materials Chemistry B*, 8, 10966–10976. <https://doi.org/10.1039/d0tb02146f>
- HARADA, A., FURUE, M., & NOZAKURA, S. (1976). Cyclodextrin-containing polymers. 2. Cooperative effects in catalysis and binding. *Macromolecules*, 9(5), 705–710. <https://doi.org/10.1021/ma60053a004>
- HASHEMI, J., & ALIZADEH, N. (2009). Investigation of solvent effect and cyclodextrins on fluorescence properties of ochratoxin A. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 73(1), 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.02.001>
- IRIE, T., & UEKAMA, K. (1999). Cyclodextrins in peptide and protein delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 101–123. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00057-X](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00057-X)
- KEATING, G. M. (2016). Sugammadex: A review of neuromuscular blockade reversal. *Drugs*, 76, 1041–1052. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0604-1>
- KHATOON, H., FAUDZI, S. M. M., & SOHAJDA, T. (2025). Mechanisms and therapeutic applications of β -cyclodextrin in drug solubilisation and delivery systems. *Chemistry & Biodiversity*, 22(11), e00359. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202500359>
- LARIONOVA, D., GORYACHEVA, I., VAN PETEGHEM, C., & DE SAEGER, S. (2011). Thin-layer chromatography of aflatoxins and zearalenones with β -cyclodextrins as mobile phase additives. *World Mycotoxin Journal*, 4, 113–117. <https://doi.org/10.3920/WMJ2010.1267>
- LEMLI, B., VILMÁNYI, P., FLISZÁR-NYÚL, E., ZSIDÓ, B. Z., HETÉNYI, C., SZENTE, L., & POÓR, M. (2022). Testing serum albumins and cyclodextrins as potential binders of the mycotoxin metabolites alternariol-3-sulfate, alternariol-9-monomethylether and alternariol-9-monomethylether-3-sulfate. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14353. <https://doi.org/10.3390/ijms232214353>
- LI, N., MEI, Z., & DING, S. (2010). 2,4-Dichlorophenol sorption on cyclodextrin polymers. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 68, 123–129. <https://doi.org/10.1007/s10847-010-9751-2>
- LIU, Z., YE, L., XI, J., WANG, J., & FENG, Z. (2021). Cyclodextrin polymers: Structure, synthesis, and use as drug carriers. *Progress in Polymer Science*, 118, 101408. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2021.101408>
- MARAGOS, C. M., & APPELL, M. (2007). Capillary electrophoresis of the mycotoxin zearalenone using cyclodextrin-enhanced fluorescence. *Journal of Chromatography A*, 1143(1–2), 252–257. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.12.085>
- MARTIN DEL VALLE, E. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochemistry*, 39(9), 1033–1046. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9)
- MÁSSON, M., LOFTSSON, T., MÁSSON, G., & STEFÁNSSON, E. (1999). Cyclodextrins as permeation enhancers: some theoretical evaluations and in vitro testing. *Journal of Controlled Release*, 59(1), 107–118. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(98\)00182-5](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00182-5)

- MOHOS, V., FAISAL, Z., FLISZÁR-NYÚL, E., SZENTE, L., & POÓR, M. (2022). Testing the extraction of 12 mycotoxins from aqueous solutions by insoluble beta-cyclodextrin bead polymer. *Environmental Science and Pollution Research*, 29, 210–221. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15628-1>
- MORIN-CRINI, N., & CRINI, G. (2013). Environmental applications of water-insoluble β -cyclodextrin-epichlorohydrin polymers. *Progress in Polymer Science*, 38(2), 344–368. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.06.005>
- MORIN-CRINI, N., WINTERTON, P., FOURMENTIN, S., WILSON, L. D., FENYVESI, É., & CRINI, G. (2018). Water-insoluble β -cyclodextrin-epichlorohydrin polymers for removal of pollutants from aqueous solutions by sorption processes using batch studies: A review of inclusion mechanisms. *Progress in Polymer Science*, 78, 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2017.07.004>
- MURAI, S., IMAJO, S., MAKI, Y., TAKAHASHI, K., & HATTORI, K. (1996). Adsorption and recovery of nonionic surfactants by β -cyclodextrin polymer. *Journal of Colloid and Interface Science*, 183(1), 118–123. <https://doi.org/10.1006/jcis.1996.0524>
- POÓR, M., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., SZENTE, L., MATISZ, G., SECENJI, G., CZIBULYA, Z., & KŐSZEGI, T. (2015a). Interaction of ochratoxin A with quaternary ammonium beta-cyclodextrin. *Food Chemistry*, 172, 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.09.034>
- POÓR, M., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., SALL, N., KŐSZEGI, T., SZENTE, L., & PELES-LEMLI, B. (2015b). Interactions of zearalenone with native and chemically modified cyclodextrins and their potential utilization. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 151, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.07.009>
- POÓR, M., MATISZ, G., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., DERDÁK, D., SZENTE, L., & LEMLI, B. (2016). Fluorescence spectroscopic investigation of the interaction of citrinin with native and chemically modified cyclodextrins. *Journal of Luminescence*, 172, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2015.11.011>
- POÓR, M., ZAND, A., SZENTE, L., LEMLI, B., & KUNSÁGI-MÁTÉ, S. (2017). Interaction of α - and β -zearalenols with β -cyclodextrins. *Molecules*, 22(11), 1910. <https://doi.org/10.3390/molecules22111910>
- POÓR, M., FAISAL, Z., ZAND, A., BENCSIK, T., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., & SZENTE, L. (2018). Removal of zearalenone and zearalenols from aqueous solutions using insoluble betacyclodextrin bead polymer. *Toxins*, 10(6), 216. <https://doi.org/10.3390/toxins10060216>
- POÓR, M., LEMLI, B., VILMÁNYI, P., DOMBI, Á., NAGYMIHÁLY, Z., BOTH, E. B., LAMBERT, N., CZÖMPÖLY, T., & SZENTE, L. (2023). Probing serum albumins and cyclodextrins as binders of the mycotoxin metabolites alternariol-3-glucoside, alternariol-9-monomethylether-3-glucoside, and zearalenone-14-glucuronide. *Metabolites*, 13(3), 446. <https://doi.org/10.3390/metabo13030446>
- REDENTI, E., PIETRA, C., GERLOCZY, A., & SZENTE, L. (2001). Cyclodextrins in oligonucleotide delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(2), 235–244. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00230-7](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00230-7)
- RYCHLIK, M., HUMPF, H. U., MARKO, D., DÄNICKE, S., MALLY, A., BERTHILLER, F., KLAFFKE, H., & LORENZ, N. (2014). Proposal of a comprehensive definition of modified and other forms of mycotoxins including “masked” mycotoxins. *Mycotoxin Research*, 30, 197–205. <https://doi.org/10.1007/s12550-014-0203-5>
- SALIPIRA, K. L., KRAUSE, R. W., MAMBA, B. B., MALEFETSE, T. J., CELE, L. M., & DURBACH, S. H. (2008). Cyclodextrin polyurethanes polymerized with multi-walled carbon nanotubes: synthesis and characterization. *Materials Chemistry and Physics*, 111(2–3), 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2008.03.026>
- SCRIBA, G. K. E. (2019). Chiral recognition in separation sciences. Part I: Polysaccharide and cyclodextrin selectors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 120, 115639. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115639>
- SEO, T., KAJIHARA, T., MIWA, K., & IJIMA, T. (1991). Catalytic hydrolysis of phenyl esters in cyclodextrin/poly(allylamine) systems. *Die Makromolekulare Chemie*, 192(10), 2357–2369. <https://doi.org/10.1002/macp.1991.021921014>
- SHIRASAWA, T., UEDA, M., APPEL, M., & GORO, T. (2013). Use of cyclodextrin-based polymer for patulin analysis in apple juice. *Mycotoxins*, 63(1), 1–8. <https://doi.org/10.2520/myco.63.1>
- ŠIMKO, P., & KOLARIČ, L. (2022). Decrease in aflatoxin M1 concentration in milk during cholesterol removal by application of β -cyclodextrin. *Toxins*, 14(6), 379. <https://doi.org/10.3390/toxins14060379>
- SZENTE, L., & SZEJTLI, J. (1999). Highly soluble cyclodextrin derivatives: Chemistry, properties, and trends in development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 17–28. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00092-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00092-1)
- TEZERJI, N. S., FOROUGH, M. M., BEZENJANI, R. R., JANDAGHI, N., REZAEIPOUR, E., & REZVANI, F. (2020). A facile one-pot green synthesis of β -cyclodextrin decorated porous graphene nanohybrid as a highly efficient adsorbent for extracting aflatoxins from maize and animal feeds. *Food Chemistry*, 311, 125747. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125747>
- VENTRELLA, A., VERRONE, R., COSMA, P., FINI, P., LONGOBARDI, F., LIPPOLIS, V., PASCALE, M., & CATUCCI, L. (2014). Physico-chemical investigation on the interaction between ochratoxin A and heptakis-2,6-di-O-methyl- β -cyclodextrin. *Journal of Solution Chemistry*, 43, 1436–1447. <https://doi.org/10.1007/s10953-014-0214-z>

- VERRONE, R., CATUCCI, L., COSMA, P., FINI, P., AGOSTIANO, A., LIPPOLIS, V., & PASCALE, M. (2007). Effect of β -cyclodextrin on spectroscopic properties of ochratoxin A in aqueous solution. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 57, 475–479. <https://doi.org/10.1007/s10847-006-9237-4>
- XIAO, Z., XU, Z., ZHOU, L., KANG, Y., NIU, Y., & ZHAO, D. (2025). Application of cyclodextrin-based microcapsules in food flavors and fragrances. *Carbohydrate Polymers*, 367, 123963. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2025.123963>
- ZHOU, Y., CHEN, J., DONG, L., LU, L., CHEN, F., HU, D., & WANG, X. (2012). A study of fluorescence properties of citrinin in β -cyclodextrin aqueous solution and different solvents. *Journal of Luminescence*, 132(6), 1437–1445. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2012.01.005>

Cyclodextrins as potential mycotoxin binders and protective molecules against mycotoxin-induced toxicity

Miklós Poór  ^{1,2}, Zsolt Csenki-Bakos ³

¹ University of Pécs, Medical School, Department of Laboratory Medicine, Pécs, Hungary

² University of Pécs, János Szentágotthai Research Centre, Molecular Medicine Research Group, Pécs, Hungary

³ Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Institute of Aquaculture and Environmental Safety, Department of Environmental Toxicology, Gödöllő, Hungary

Summary

Cyclodextrins (CD) are ring-shaped oligomers built up from glucose units. CDs have an apolar internal cavity that can accommodate lipophilic molecules or moieties. The interactions of several mycotoxins with CDs have been reported; therefore, some studies have aimed to prepare and examine CD-based mycotoxin binders. CDs considerably increase the fluorescence emission signals of certain mycotoxins (exerting intrinsic fluorescence); thus, CDs can improve the sensitivity of fluorescence-based analytical approaches in regard to mycotoxin detection. Furthermore, insoluble but water-swellaable CD polymers appear to be suitable for analytical extraction/enrichment of mycotoxins or their removal from aqueous matrices (including beverages). Some studies have demonstrated that CD technology may help in the development of in vivo mycotoxin binders, which could provide novel therapeutic strategies to relieve the harmful effects of mycotoxins. In the current chapter, we briefly summarize the most important data and major achievements in the field of mycotoxin–CD interactions, including our observations and results reported by other research groups.

Keywords: mycotoxin, cyclodextrin, fluorescence enhancement, extraction, mycotoxin binder