



Új irányok a mikotoxin-kutatásban

Kövesi Benjámin ¹, Kulcsár Szabina ¹, Mézes Miklós ²

¹ Magyar Agrár-és Élettudományi Egyetem, HUN-REN-MATE

Mikotoxinok az élelmiszerláncban kutatócsoport, Kaposvár-Gödöllő

² Magyar Agrár-és Élettudományi Egyetem, Élettani és Takarmányozástani Intézet, Takarmánybiztonsági Tanszék, Gödöllő

Összefoglalás

Napjainkban a mikotoxin-kutatásnak számos új iránya van. Ezek közé tartoznak például az egyre több mikotoxin és növényekben vagy állati szervezetben keletkező metabolitjaik kimutatására alkalmas analitikai módszerek fejlesztése, a mikotoxinok egyes szervekben kimutatható hatásmechanizmusának egyre pontosabb feltárása in vitro, illetve laboratóriumi és gazdasági állatfajokkal végzett in vivo modellekben. A hatásmechanizmus szempontjából lényeges a mikotoxinok hatására aktiválódó jelátviteli útvonalak feltárása, amelynek a mikotoxinok kedvezőtlen hatásainak csökkentése érdekében terápiás szempontból is jelentősége van. A mikotoxinok jól ismert individuális hatása mellett toxikológiai szempontból fontos terület a multimikotoxin-hatások vizsgálata, mert ezek eltérnek az individuális hatásoktól és gyakorlati körülmények között általában ilyen szennyezettséggel kell számolni. Részben új irány az ismert, de kialakulásukkal és hatásmechanizmusukkal kapcsolatban még számos megoldatlan kérdést felvető mikotoxin-metabolitok, így például a maszkolt mikotoxinok kialakulásának és hatásának vizsgálata.

Kulcsszavak: xenobiotikum-transzformáció, antioxidáns-védelem, maszkolt mikotoxinok, multimikotoxin-terhelés

Maszkolt mikotoxinok

A növényekben számos mikotoxinnak alakulhat ki maszkolt formája. A *Fusarium* mikotoxinok közül azonosítottak ilyen módosult származékot a dezoxinivalenol, a zearalenon, a fuminozinek, a nivalenol, a T-2 és HT-2 toxin, valamint a fuzarinsav esetében. Az egyéb (*Aspergillus* és *Penicillium*) mikotoxinok közül az ochratoxinok és a patulinok azonosították maszkolt formáját (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2012).

A maszkolt mikotoxin elnevezés hosszú időn keresztül általánosan elfogadott volt azokra a mikotoxin-metabolitokra, amelyek szerkezetükben, polaritásukban és molekulatömegükben eltérnek a mikotoxin-alapvegyülettől (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2012). Ezeknek a metabolitoknak az elnevezésre a későbbiekben a biológiai módosult mikotoxin kifejezést javasolták, mert ezek mindegyike biológiai módosulás eredményei (RYCHLIK ÉS MTSAL, 2014).

A növényekben (KHANEGHAH ÉS MTSAL, 2018), illetve az állati szervezetben (OKASHA ÉS MTSAL, 2024) egyaránt előfordulnak a mikotoxinok biológiai módosult formái, amelyek xenobiotikum-transzformáció bioszintetikus konjugációs lépése során jönnek létre. Ennek során a nagyrészt apoláros karakterű mikotoxin-molekula kis molekulatömegű poláros molekulával, így például glükózzal konjugálódik. A glükóz-, illetve a malonsav-konjugáció a növényekre jellemző, míg az állatokban a glükuronsav az elsődleges konjugáló vegyület (EFSA, 2016). Emellett számos egyéb

molekulával is konjugálódhatnak, de a glükózid volt egyrészt az első felismert maszkolt mikotoxin, másrészt ennek a módosult formának a jelenléte a növényekben, főképp a magvakban, jelentős mértékben módosíthatja a takarmányban vagy élelmiszerben analitikailag meghatározott mikotoxin-tartalmat. A mikotoxinok növényekben első lépésben a sejtfal makromolekuláihoz kapcsolódnak és abba részben beépülnek. A beépülés során olyan oldhatatlan forma jön létre, ami tovább már nem metabolizálódik. Ez a hányad alkotja a növények mikotoxin-tartalmának nem maszkolt hányadát. A sejtfalba be nem épült mikotoxin-molekulák a citoszolban a glükoziltranszferáz hatására glükoziddá transzformálódnak, ami a xenobiotikum transzformáció bioszintetikus konjugációs lépése. Ennek funkciója, hogy csökkentse a növényi sejtekben a mikotoxinok citotoxikus hatását. A detoxifikáció másik útvonala glutationkonjugátumok kialakulása. A folyamat jelentősége miatt a glutation-S-transzferázt tartják a növényekben végbemenő mikotoxin-detoxifikáció egyik meghatározó enzimjének (ZHANG ÉS MTSAL, 2025). Az oldható konjugált forma ezt követően a sejtekben kialakuló vakuolomokban tárolódik (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2006), ezzel tovább csökkentve a mikotoxin citotoxikus hatását.

Az eltérő kémiai szerkezet, fiziko-kémiai tulajdonságok, valamint a glükozidos vagy egyéb kovalens kötés miatt az általánosan alkalmazott extrakciós módszerekkel nem vonhatók ki a mintákból, továbbá az alapvegyülettől eltérő tisztítási és detektálási módszert igényelnek (TAN ÉS MTSAL, 2022). Ez viszont azt jelenti, hogy a maszkolt mikotoxinok kimutatására ki kell alakítani a megfelelő módszereket. Ennek hiányában ugyanis a takarmányokban vagy élelmiszerekben a szennyezettség valós mértéke nem határozható meg. A maszkolt mikotoxinok ugyanakkor az alapvegyülethez hasonló, de általában annál kisebb mértékű állat- és humán egészségügyi kockázatot hordoznak. Ennek oka, hogy a maszkolt mikotoxinok a vékonybélben vagy az élelmiszer feldolgozás során hidrolizálódnak, így az alapvegyület szabaddá válik. A leginkább ismert maszkolt forma, a glükózid konjugátum az állati és emberi szervezetben, főképp a bélcsatorna vékonybéli szakaszában az ott jelenlévő β -glükózidáz hatására hidrolizálódik (RUAN ÉS MTSAL, 2022). Ennek hatására az alapvegyület szabaddá válik és kifejtetheti toxikus hatását (EFSA, 2014; WANG ÉS MTSAL, 2025).

A dezoxinivalenol (DON) és annak a takarmányokban és élelmiszerekben előforduló metabolitjai a 3-acetil-DON és a 15-acetil-DON a penészgombákban jönnek létre, a három vegyület toxicitása közel azonos (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2012). A növényekben a korábban említett xenobiotikum transzformáció során a DON glükózidja, a DON-3-glükózid alakul ki (NADL ÉS MTSAL, 2012). Ez a folyamat a két acetilált forma esetében is végbemehet. *In vitro* és *ex vivo* vizsgálatok során megállapították, hogy a DON-3- β -D-glükózid nem toxikus, mert nem kapcsolódik a riboszomális peptidil-transzferázhoz, így nem gátolja a fehérjeszintézist, ami a DON egyik toxikus hatása (PIERRON ÉS MTSAL, 2016). Azt is kimutatták, hogy a bélcsatornában jelenlévő DON-3- β -D-glükózid a bélsárban alig kimutatható, a vizelettel is csak minimális mértékben ürül. A bélsárban és a vizeletben ugyanakkor számos egyéb nem konjugált metabolitot lehetett kimutatni. Ez a tény arra utal, hogy a DON-3- β -D-glükózid a bélcsatornában nagyrészt hidrolizálódik és nagyrészt nem konjugált, azaz szabad, formában felszívódik. A fel nem szívódott hányad a bélsárral ürül, a felszívódott DON pedig a szervezetben metabolizálódhat majd az epével és a vizelettel választódik ki (NAGL ÉS MTSAL, 2014).

A T-2 és HT-2 toxinnak is ismert maszkolt formája. A növényekben, a DON-hoz hasonlóan, a glükózidáció tekinthető az egyik fontos konjugációs, azaz detoxifikációs lépésnek, amelynek során T-2 toxin α -glükózid keletkezik (McCORMICK ÉS MTSAL, 2014). A HT-2 toxinnak HT-2-3- O - α -glükózid és HT-2-2-4- O - α -glükózid formája is ismert. Ezek mellett nagy mennyiségben keletkezik 3-acetil-HT-2 glükózid is (RIGHETTI ÉS MTSAL, 2019). A HT-2-3- O - α -glükózid és HT-2-2-4- O - α -glükózid nem hidrolizálódik az α -glükózidázok, az amiláz és maltáz hatására sem. Ebből azt a következtetést

vonták le, hogy ezek a glükozidok a növényekben nem a glükoziltranszferáz által katalizált reakció során jönnek létre (SVOBODA ÉS MTSAL, 2024).

A zearalenon a növényekben végbemenő detoxifikációs folyamat során zearalenon-14-glükoziddá alakul. Az így kialakult módosult forma nem veszti el toxikus hatását, így az állati és emberi szervezetben a zearalenonhoz hasonló ösztrogénszerű aktivitással rendelkezik. Ennek oka nem a maszkolt forma toxicitása, hanem az, hogy a zearalenon-14-glükozid gyorsan hidrolizálódik és felszabadul a zearalenon (DELLAFIORA ÉS MTSAL, 2016). A zearalenon két fő metabolitja, az α - és β -zearalenol a detoxifikációs folyamat során szintén metabolizálódhatnak. A metabolitok maszkolt formája a zearalenonhoz hasonlóan α -zearalenol-14-glükozid, illetve β -zearalenol-14-glükozid. Ezek a metabolitok a glükozidációt követően tovább módosulhatnak 6'-malonil- β -D-glükopiranoiddá (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2006). Emellett azonosították a zearalenon egy másik glükozidját, a zearalenon-16-*O*-glükozidot, amely a vizsgálatok eredményei alapján a zearalenol-14-glükozidhoz hasonlóan gyorsan hidrolizálódik a bélcsatornában (KOVALSKY PARIS ÉS MTSAL, 2014).

A fumonizin B1 maszkolt formájának tekinthető annak hidrolizált formája. A hidrolizált fumonisin B1 azonban nem a növényekben végbemenő detoxifikációs folyamat során, hanem alkalikus közegben végzett élelmiszer vagy takarmány feldolgozás során alakul ki (HUMPF ÉS MTSAL, 1998). Emellett a bél mikrobióta enzimek által katalizált hidrolízis során is létrejöhet (SHEPHARD ÉS MTSAL, 1995). A fumonisin B1 hidrolizált formája lehet részlegesen (pHFB1a és pHFB1b) vagy teljesen hidrolizált (HFB1). A hidrolizált származékok toxikus hatásával kapcsolatban megoszlanak a vélemények, de az alapvegyületnél általában kisebb (GU ÉS MTSAL, 2019). A kisebb mértékű toxicitás oka, hogy a hidrolízis során a fumonizin B1 toxikus oldallánca részben vagy teljesen leválik és ennek következtében nem, vagy csak mérsékelten, gátolja a szfingolipid bioszintézist (GREINER ÉS MTSAL, 2012).

Az ochratoxin A-nak nem ismert az egyéb mikotoxinoknál leírt maszkolt formája. Számos ochratoxin A metabolit ismert, de ezek kialakulásáról és toxikológiai hatásokról kevés információ áll rendelkezésre (OKASHA ÉS MTSAL, 2024).

Az alternariol és az alternariol monometil éter metabolitjait és azok kialakulását növényekben nem vizsgálták. Emiatt arról sem áll rendelkezésre információ, hogy a növényekben milyen maszkolt formák alakulnak ki, amennyiben kialakulnak. Sertésekkel végzett vizsgálat során azt állapították meg, hogy a xenobiotikum transzformáció bioszintetikus konjugáció szakaszában glükuronoid és szulfatált formák jönnek létre, amelyek elsősorban a vizelettel választódnak ki (DEN HOLLANDER ÉS MTSAL, 2025).

Az aflatoxin B1 maszkolt formájáról a növényekben nem állnak rendelkezésre információk. Annak tekintik viszont az állati szervezetben a felszívódást követően a vékonybélben majd a májban végbemenő xenobiotikum transzformáció során keletkező aflatoxin B1-exo-8,9-epoxidot (OKASHA ÉS MTSAL, 2024).

Mikotoxinok és a fontosabb jelátviteli útvonalak

A mikotoxinok hatásmechanizmusainak vizsgálata az utóbbi évtizedekben jelentős előrelépést mutatott, és ma már egyértelmű, hogy toxikus hatásai nem kizárólag közvetlen molekuláris károsodásból, hanem különféle sejtszintű jelátviteli folyamatok módosulásából is erednek. Az oxidatív stressz központi szerepet játszik e vegyületek biológiai hatásainak kialakításában, mivel a reaktív oxigénformák fokozott termelődése szoros összefüggésben áll a sejtek védekező mechanizmusainak, a gyulladásos válaszoknak és az apoptotikus folyamatoknak a szabályozásával (DA SILVA ÉS MTSAL, 2018). A mikotoxinok jellemzően egyszerre több jelátviteli útvonalat is befolyásolnak,

amelyek egymás működésére is hatással vannak, és ezáltal komplex módon alakítják a sejtek sorát.

A kutatások különösen két jelátviteli rendszer jelentőségét emelik ki: az antioxidáns válasz szabályozásában központi szerepet betöltő Nrf2/Keap1 útvonalét (KOZIEL ÉS MTSAL, 2021), valamint a xenobiotikumok érzékelésében és lebontásában meghatározó AhR/AhRR rendszerét (ARENAS-HUERTERO ÉS MTSAL, 2019). Ugyanakkor számos további jelátviteli mechanizmus, köztük az NF- κ B, a MAPK kaskádok, illetve az apoptotikus és sejtciklus-szabályozó folyamatok szintén közreműködnek a mikotoxinok által kiváltott sejt szintű változásokban (YU ÉS MTSAL, 2021; LEE ÉS MTSAL, 2023; ZHENG ÉS MTSAL, 2024).

Az NRF2 egy konstitutívan expresszáldó transzkripció faktor (BAIRD ÉS YAMAMOTO, 2020), amelynek fiziológias szintje általában alacsony a represszor fehérje (KEAP1, iNrf2) hatására (ITO ÉS MTSAL, 2010). A homodimer KEAP1 – az útvonal kulcsszabályozója – adapterként szolgál a CUL3-alapú E3 ubiquitin-ligáz komplex számára (KOBAYASHI ÉS MTSAL, 2004). Az NRF2 kis MAF (musculoaponeurotic fibrosarcoma; sMAF) fehérjével képez heterodimert; az NRF2–sMAF heterodimer az antioxidáns/elektrofil válaszelemekhez (ARE/EpRE) kötődik, amelyeket összefoglalóan CNC–sMaf kötőelemként (CsmBE) is említene, és amelyek a citoprotektív gének szabályozó régióiban találhatók (FRILING ÉS MTSAL, 1990; OTSUKI ÉS MTSAL, 2016; RUSHMORE ÉS MTSAL, 1991). Fiziológias körülmények között a KEAP1–CUL3 E3 ligáz hatékonyan ubiquitinálja az NRF2-t, amely így gyorsan lebomlik a proteasomális útvonalon; ez biztosítja, hogy az NRF2-aktivitás alacsony maradjon, elkerülve a célgének szükségtelen expresszióját. Oxidatív vagy elektrofil stressz esetén a KEAP1 elveszíti NRF2-ubiquitináló képességét, aminek következtében az NRF2 felhalmozódik a sejtmagban és célgénjeinek transzkripcióját aktiválja. A KEAP1 főként a citoplazmában lokalizálódik, lazán a perinukleáris citoszkeleton-hálózathoz kapcsolódva (WATAI ÉS MTSAL, 2007) oxidatív/elektrofil stressz az NRF2 akkumulációját váltja ki a sejtmagban anélkül, hogy a KEAP1 citoplazmatikus lokalizációját megváltoztatná (WATAI ÉS MTSAL, 2007). Fontos megjegyezni, hogy e stresszinger nem feltétlenül idézi elő a KEAP1–NRF2 komplex disszociációját (KOBAYASHI ÉS MTSAL, 2006), hanem döntően a KEAP1-alapú E3 ligáz aktivitását nyomják el. Ennek megfelelően az NRF2 ubiquitinációjának csökkenése az újonnan szintetizált NRF2 stabilizálódásához és a sejtmagban való felhalmozódásához vezet (KOBAYASHI ÉS MTSAL, 2006). Kvantitatív biokémiai adatok szerint bázikus állapotban az NRF2 fehérjeszintje lényegesen alacsonyabb, mint a KEAP1-é; oxidatív/elektrofil inger hatására a KEAP1 mennyisége és lokalizációja változatlan marad, miközben a magi NRF2 szintje a KEAP1-é fölé emelkedik (ISO ÉS MTSAL, 2016). Mindez jól illusztrálja, hogy indukció nélküli állapotban a KEAP1-alapú E3 ligáz „zsilipként” működik, a proteasomával együttműködve hatékonyan bontva az NRF2-t (ISO ÉS MTSAL, 2016), míg oxidatív/elektrofil stressz hatására a KEAP1–CUL3 komplex elveszíti ezt a „zsilipfunkciót”, az NRF2 felhalmozódik a sejtmagban és aktiválja célgénjeit (ISO ÉS MTSAL, 2016; SUZUKI ÉS MTSAL, 2017; YAMAMOTO ÉS MTSAL, 2018).

Az NRF2-Maf heterodimer által felismert cisz aktivátor szekvencia az Nrf2 által szabályozott és az antioxidáns védelemért felelős fehérjéket kódoló gének promóter régiójában található (ITO ÉS MTSAL, 1997). A kapcsolódást követően több, mint 500 olyan gén expressziója aktiválódik, amelyek közvetve vagy közvetlenül részt vesznek az antioxidáns védelemben, a detoxifikációban és a metabolizációban. Így például közvetlenül aktiválja a glutation bioszintézisért felelős enzimek, a reaktív oxigén gyökök detoxifikációjában résztvevő enzimek (pl. GPx, GST), valamint a tioredoxin antioxidáns rendszer enzimjeinek expresszióját. Ezenfelül fontos szerepe van a detoxifikációért felelős fázis I., illetve II. enzimek, valamint a fázis III. transzporter fehérjék expressziójának szabályozásában (PANIERI ÉS MTSAL, 2020).

Az *nrf2* transzkripcióját egyéb útvonalak is befolyásolhatják. Így például az *nrf2* gén promóter régiójában szintén található ARE szekvencia, amelynek következtében az *nrf2* képes saját transzkripciójának közvetlen aktiválására, ezáltal pozitív feedback mechanizmust biztosítva az Nrf2 hatások amplifikálására (KWAK ÉS MTSAL, 2002). Ezenkívül az *nrf2* transzkripciót számos más transzkripciós faktor is szabályozza, így például az aril-szénhidrogén-receptor (AhR) (MIAO ÉS MTSAL, 2005) és az NF- κ B (NAIR ÉS MTSAL, 2008).

Számos mikotoxin fokozott szabadgyök-képző hatása révén oxidatív stresszt indukál, ami aktiválhatja az ARE-t az NRF2-KEAP1 útvonalon keresztül (KOZIEŁ ÉS MTSAL, 2021). Ennek következtében fokozódik több antioxidáns védelemben szereplő gén expressziója, ideértve a reaktív oxigénformák detoxifikációjában központi szerepet betöltő enzimeket (LEE ÉS HU, 2020).

A trichotecénvázak mikotoxinok nagy és szerkezetileg diverz csoport, molekulatömegük átlagosan 200–500 Da között mozog. Ebbe a csoportba számos mikotoxin tartozik, azonban az A és B típus képviselői számítanak emberre és állatra nézve a leginkább toxikusnak. Sejtszintű hatásmechanizmusuk alapvetően a peptidiltranszferáz enzimhez való kötődésen és a riboszóma 60S alegységéhez való kapcsolódáson alapul, ami gátolja a fehérjeszintézist (MARIN ÉS MTSAL, 2013). Emellett a trichotecének befolyásolják a mitokondriális fehérjeszintézist is, valamint kölcsönhatásba lépnek a fehérjék szulfhidril-csoportjaival, amelyek biológiai rendszerekben az egyik legfontosabb ligandumot jelentik a (McCORMICK ÉS MTSAL, 2011).

A T-2 toxin az egyik leginkább toxikus másodlagos anyagcseretermék, amely az A típusú trichotecének közé tartozik. Számos *Fusarium* faj termeli, metabolizmusa során részben HT-2 toxinná alakul, amely hasonló hatásmechanizmussal rendelkezik (SCHUHMACHER-WOLZ ÉS MTSAL, 2010). Mindkettő főként gabonafélékben fordul elő (ANFOSSI ÉS MTSAL, 2016). A T-2 toxin apoptózist, mitokondriális szerkezeti károsodást, fokozott ROS-termelést és DNS-károsodást idéz elő (DEYU ÉS MTSAL, 2018). Lipofil karaktere miatt gyorsan felszívódik bőrön, béltraktuson és tüdőnyálkahártyán keresztül is (ZHANG ÉS MTSAL, 2018). A T-2 toxin Nrf2 expresszióra gyakorolt hatása dózis- és időfüggőnek tűnik. Kimutatták, hogy rövid távú, alacsony dózisú expozíció fokozza a PKA jelátviteli útvonal, valamint az Nrf2 transzkripciós faktor és a PTEN-indukált kináz 1 (PINK1) expresszióját (DEYU ÉS MTSAL, 2018). GH3 (patkány hipofízis adenoma sejtvonal) sejtekben, ahol az Nrf2-t kiüttették, T-2 expozíció során csökkent PINK1 kifejeződést figyeltek meg, ami igazolta a PKA/Nrf2/PINK1 útvonal szerepét a T-2 toxicitásában (DEYU ÉS MTSAL, 2018). Ezzel szemben nagyobb dózisoknál és tartósabb expozíció esetén az Nrf2 expresszió szignifikánsan csökkent (CHAUDHARY ÉS LAKSHMANA RAO, 2010; ZHANG ÉS MTSAL, 2018). Az Nrf2 gátlása oxidatív stresszel, mitokondriális diszfunkcióval és a p53 aktivációjával társult egér neuroblasztóma (N2a) sejtekben (ZHANG ÉS MTSAL, 2018). Hasonlóképpen, egerekben 5,94 mg/kg dózisú T-2 expozíció az Nrf2 és a II. fázisú detoxifikáló enzimek, mint például az NQO1, GCLM és HO-1 kifejeződésének csökkenéséhez vezetett (CHAUDHARY ÉS LAKSHMANA RAO, 2010). Mindez arra utal, hogy nagy dózisú T-2 toxin expozíció jelentősen rontja a sejtek oxidatív stressz elleni védekezőképességét és károsítja a protektív jelátviteli mechanizmusokat. Bár további vizsgálatok szükségesek a pontos molekuláris mechanizmus feltárásához, a jelenlegi adatok egyértelműen alátámasztják, hogy az Nrf2 útvonal központi szerepet játszik a T-2 toxin által kiváltott oxidatív stresszben.

A dezoxinivalenol (DON, vomitoxin) a trichotecének B típusába tartozik, főként *Fusarium* fajok termelik (URBANEK ÉS MTSAL, 2018), és az egyik leginkább elterjedt mikotoxin. A világ számos régiójában a vizsgált gabonaminták mintegy 90%-ában kimutatható (SOBROVA ÉS MTSAL, 2010). A DON a legveszélyesebb szennyezők közé tartozik, mivel jól ellenáll a feldolgozásnak, őrlésnek és hőkezelésnek (SUGITA-KONISHI ÉS MTSAL, 2006). Sejtszinten apoptózist és oxidatív stresszt, valamint immunválaszt indukál (MISHRA ÉS MTSAL, 2014), elsősorban a mitokondriumok működésének károsításával. A DON több jelátviteli útvonalat is befolyásol, többek között a PKR-t (protein kináz R), a

hematopoetikus sejtkinázt (Hck), valamint a MAPK-kaszkádot (Mitogén-aktivált Protein Kináz kaszkád) (BAE ÉS PESTKA, 2008), ideértve az ERK, p38 és JNK útvonalakat, amelyek hatása dózis- és időfüggő (ZHOU ÉS MTSAL, 2003). Fő sejtszintű hatása a ribotoxikus stresszválasz: a DON a riboszóma 28S alegységének peptidiltranszferáz centrumához kötődik, gátolja a fehérjeszintézist, és így ribotoxikus stresszt vált ki. A DON expozíció jellegzetes klinikai tünetei közé tartozik a hányás, hányinger és hasmenés (PINTON ÉS OSWALD, 2014).

Kimutatták, hogy a DON hatása az Nrf2 expresszióra kétfázisú: 6 és 12 óra után növekedett az Nrf2 szintje, míg 24 órás kitettség után csökkent (MISHRA ÉS MTSAL, 2016). Az ERK1/2 jelátviteli útvonal aktivációja hozzájárulhat ahhoz, hogy a DON gátolja az Nrf2 sejtmagba történő transzlokációját, ahogy azt humán HaCat (immortalizált humán bőrsejtek) keratinocitákban kimutatták, ezáltal csökkentve az antioxidáns védelemhez kapcsolódó gének expresszióját. A szerzők arra is következtettek, hogy a DON hozzájárulhat a bőrrák kialakulásához (MISHRA ÉS MTSAL, 2016), amelyben az Nrf2 szerepe ellentmondásos (GĘGOTEK ÉS SKRZYDLEWSKA, 2015). A különösen sérülékeny intesztinális epithel sejtek (IEC-k) az első védelmi vonalat jelentik a táplálékkal bevitt mikotoxinokkal szemben. Humán vastagbél adenokarcinóma HT-29 sejtvonalon kimutatták, hogy a DON megzavarja a transzportfolyamatokat és a sejthomeosztázist (MARESCA ÉS MTSAL, 2002). DON-nal szennyezett takarmány csökkenti a tápanyagok felszívódását, ami sertésekben alacsony testtömeget eredményez, részben az intesztinális sejtekben kiváltott oxidatív stressz és az Nrf2, valamint NF- κ B útvonalak aktivációja miatt (ZHA ÉS MTSAL, 2020). Juvenilis amur (*Ctenopharyngodon idella*) bélhámsejtjeiben szintén megfigyelték a DON által kiváltott oxidatív stresszt, az Nrf2 jelátviteli útvonal aktivációját és az antioxidáns védelem módosulását (HUANG ÉS MTSAL, 2018). Humán Jurkat T-limfoblaszt sejtekben a DON az NF- κ B, a MAPK és az ER-stressz indukálta apoptózis aktivációját váltotta ki (KATIKA ÉS MTSAL, 2015), ami arra utal, hogy e jelátviteli utak kulcsfontosságúak a különböző sejtípusok DON-érzékenységében.

A zearalenon (ZEN, F-2) elsősorban *Fusarium* fajok által termelt mikotoxin. A ZEN kémiai szerkezete hasonlóságot mutat a természetes ösztrogénekkal, főként a 17 β -ösztradiollal, ezért erőteljes ösztrogén-szerű aktivitással rendelkezik, emiatt mikoösztrogénként is emlegetik. A ZEN irreverzibilisen kötődik az ösztrogén receptorokhoz [elsősorban az ER α -hoz és/vagy az ER β -hoz], ezáltal megzavarja a hormonális homeosztázist. Ennek révén károsodik a reprodukív rendszer működése emberben és emlősállatokban egyaránt (KOWALSKA ÉS MTSAL, 2016; 2018). Az élő szervezetek számos módon képesek védekezni a xenobiotikumok ellen, többek között a májban termelődő I. és II. fázisú detoxifikációs enzimek segítségével. Kutatások azonban kimutatták, hogy a ZEN I. fázisú metabolitjai, az α -zearalenol (α -ZOL) és a β -zearalenol (β -ZOL), szintén ösztrogénhatással bírnak, sőt az α -ZOL erőteljesebb ösztrogénaktivitást mutat, mint a ZEN (CATTEUW ÉS MTSAL, 2019).

Molekuláris szinten a ZEN alacsony dózisban stimulálja a sejtosztódást, míg nagyobb dózisokban apoptózist, autofágiát és oxidatív stresszt indukál (ZHENG ÉS MTSAL, 2018). Bár a ZEN hatásait számos humán és állati sejtvonalon vizsgálták, viszonylag kevés tanulmány értékelt az Nrf2 aktivációját.

Kimutatták, hogy a PI3K-Akt, az Nrf2 és az endoplazmatikus retikulum (ER) stressz útvonalak is szerepet játszanak a ZEN által kiváltott oxidatív stresszben és apoptózisban egér Leydig-sejtekben. Ugyanebben a vizsgálatban megerősítették, hogy a kurkumin képes védelmet nyújtani a ZEN-indukálta oxidatív stresszel szemben az NRF2 expresszió csökkentésével, ugyanakkor a sejtmagban NRF2 szint növelésével (CHEN ÉS MTSAL, 2020). Hasonló változásokat figyeltek meg egér Sertoli-sejtekben, ahol a ZEN az Nrf2/ARE jelátviteli útvonalon keresztül váltott ki apoptózist, összefüggésben az oxidatív stressz indukciójával (LONG ÉS MTSAL, 2017).

Humán hepatoma sejtvonalban (HepG2) a ZEN fokozta az Nrf2 expresszióját, de ez a hatás csak alacsony koncentrációknál volt megfigyelhető, amelyek tipikusan az ösztrogén-mediálta proliferatív válaszhoz kapcsolódnak (YOON ÉS MTSAL, 2019). Ezzel szemben egerek májszövetében a ZEN szignifikánsan csökkentette az Nrf2 expresszióját (LONG ÉS MTSAL, 2016).

Az Nrf2 expresszió növekedését figyelték meg vemhes patkányok bélrendszerében is ZEN terhelést követően, amelyhez a reaktív oxigénformák (ROS) mennyiségének növekedése és gyulladásos válasz társult (LIU ÉS MTSAL, 2014). Hasonlóképpen, malacok ileumában és mesenterialis nyirokcsomóiban a ZEN dóziszfüggően aktiválta a Keap1–Nrf2 útvonalat, amelynek következtében megnőtt az Nrf2 által szabályozott gének expressziója (CHENG ÉS MTSAL, 2019, 2020). Amurban az Nrf2 aktivációját szintén kimutatták ZEN-indukált oxidatív stressz hatására, miközben a Keap1 szint változatlan maradt (WANG ÉS MTSAL, 2019).

Összességében a ZEN molekuláris hatásait leggyakrabban ösztrogén tulajdonságaival hozzák összefüggésbe, ugyanakkor az oxidatív stressz által kiváltott apoptózis és autofágia során is megfigyelhető az Nrf2 aktivációja. Ez különösen fontos a védő hatású vegyületek – például antioxidánsok – hatásmechanizmusának megértése szempontjából, amelyek célja a ZEN-indukálta oxidatív stressz mérséklése. Ugyanakkor számos kutatás, amely a ZEN által kiváltott apoptózist írja le, nem részletezi az Nrf2 jelátviteli útvonal szerepét, holott ismert, hogy az oxidatív stressz különböző sejthalál-típusokat (pl. nekrozis, apoptózis) válthat ki, és az Nrf2 ebben alapvető szabályozó szerepet játszik (NAM ÉS KEUM, 2019).

Az ochratoxinokat elsősorban *Aspergillus* és *Penicillium* nemzetségbe tartozó gombák termelik. Ezek közül leginkább toxikus az ochratoxin A. Más mikotoxinokhoz hasonlóan az OTA is fokozza a reaktív oxigénformák (ROS) termelődését, ami sejtciklus-zavarokat (LIU ÉS MTSAL, 2012), valamint a DNS, a lipidek és a fehérjék károsodását idéz elő (MARIN-KUAN ÉS MTSAL, 2011). Az OTA az Nrf2 aktivitásának modulációján keresztül csökkenti a detoxifikációs enzimek expresszióját (MARIN-KUAN ÉS MTSAL, 2011). Azt is kimutatták, hogy sertés veseeredetű sejtekben az OTA csökkenti az Nrf2 és annak downstream génjei, így például a HO-1 expresszióját, és feltételezték, hogy az Nrf2 downregulációja részben felelős lehet az OTA nefrotoxicitásáért (BOESCH-SAADATMANDI ÉS MTSAL, 2009). Hasonló hatást figyeltek meg sertés proximális tubuláris vese sejtekben is (STACHURSKA ÉS MTSAL, 2013). Csirkék veséiben és májában az OTA apoptózist és oxidatív stresszt indukált, amelyet az Nrf2/Keap1 és a PI3K/Akt jelátviteli utak modulációjával hoztak összefüggésbe (LI ÉS MTSAL, 2020).

Az aflatoxinok (AF-ok) több mint húsz különböző vegyületből álló csoportját főként az *Aspergillus flavus* és az *Aspergillus parasiticus* termeli. Az AFB1 oxidatív stresszt vált ki, DNS-károsodást idéz elő, és megváltoztatja a mitokondriális membránok permeabilitását, amit különböző szervezetekből származó szövetekben bizonyítottak (THEUMER ÉS MTSAL, 2010; ABDEL-AZIEH ÉS MTSAL, 2011; SHI ÉS MTSAL, 2015). Az AFB1 a CYP450 enzimek által metabolizálódva AFB1-exo-8,9-epoxiddá (AFBO) alakulhat, amely erősen reaktív intermedier: nukleinsavakhoz és fehérjékhez kötődik, apoptózist, DNS-károsodást, jelátviteli utak zavarát és fehérjesszintézis-gátlást idézhet elő (BENKERROUM, 2020). Az AFB1 egyik fő célpontja az Nrf2 jelátviteli útvonal. Az Nrf2 aktivációját leginkább a májban, az AFB1-nek leginkább kitett szervben figyelték meg. Brojlercsirkékben kimutatták, hogy az AFB1 csökkenti az Nrf2 és downstream génje, a HO-1 expresszióját, miközben fokozza az oxidatív stresszt és a proinflammatorikus citokinek termelődését (LI ÉS MTSAL, 2019). Nrf2-aktivációt ugyanakkor pontyban (*Cyprinus carpio*) is megfigyeltek (KÖVESI ÉS MTSAL, 2020). Wistar patkányokban az AFB1 szintén csökkentette az Nrf2 és a HO-1 expresszióját (JI ÉS MTSAL, 2020). Más eredmények szerint csirke hepatocitákban az AFB1 megemelte az Nrf2 expresszióját, miközben downstream génjeinek expressziója csökkent (LIU ÉS WANG, 2016). Csirke kardiomiocitákban

szintén az Nrf2 expressziójának növekedését tapasztalták (WANG ÉS MTSAL, 2017). Fontos kiemelni, hogy Nrf2 knockout patkányok érzékenyebbek voltak az AFB1 toxikus hatásaira, mert downstream génjeinek expressziója csökkent (TAGUCHI ÉS MTSAL, 2016).

Az aril-hidrokarbon receptor (AhR) a PAS (Per-ARNT-Sim) fehérjecsalád tagja, amely környezeti szennyezők és endogén metabolitok érzékelésében, valamint a sejt válaszreakcióinak szabályozásában játszik központi szerepet (BAHMAN ÉS MTSAL, 2024). Nyugalmi állapotban az AhR a citoplazmában található, ahol több stabilizáló fehérjével alkot komplexet: két hősokkfehérje 90 (HSP90) alegységgel, az AhR-interakciós fehérjével (AIP), a p23 kofaktorról és a c-Src kinázzal. Ezek a chaperonok biztosítják a receptor megfelelő konformációját, megakadályozzák annak degradációját és fenntartják citoplazmatikus lokalizációját (REYES ÉS MTSAL, 1992; DAVARINOS ÉS POLLENZ, 1999; BAHMAN ÉS MTSAL, 2024).

Ligandkötést követően az AhR-konformáció megváltozik, ami lehetővé teszi a komplex szétesését és a receptor sejtmagba való transzlokációját (TSUJI ÉS MTSAL, 2014). A sejtmagban az AhR az ARNT (AhR nuclear translocator, más néven HIF-1 β) fehérjével alkot heterodimert, amely dioxin- vagy xenobiotikum válasz elemekhez (DRE/XRE) kötődik a célgének promóter régiójában (DURRIN ÉS MTSAL, 1987; FURMAN ÉS MTSAL, 2009). Ennek eredményeként több xenobiotikum-metabolizáló enzim expressziója fokozódik, köztük a citokróm P450-enzimek (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1), valamint a fázis II detoxifikációs enzimek, mint az NAD(P)H-kinon-oxidoreduktáz (NQO1) vagy a különböző glutation-S-transzferázok (FURMAN ÉS MTSAL, 2009; BAHMAN ÉS MTSAL, 2024).

Az AhR működésének fontos szabályozási eleme a negatív visszacsatolás. Az AhR célgének közé tartozik ugyanis az AhR represszor (AhRR), amely szerkezetileg hasonló az AhR-hez, azonban nem képes ligandot kötni, és kompetitíven gátolja az ARNT-tel való heterodimerizációt, ezáltal visszaszorítva az AhR-függő transzkripciót (BAHMAN ÉS MTSAL, 2024).

Az aril-hidrokarbon receptor (AhR) aktivációja klasszikusan a xenobiotikumok metabolizmusának indukciójához és oxidatív stressz kialakulásához vezet, főként a CYP1A1 és CYP1B1 enzimek fokozott aktivitása révén, amelyek reaktív oxigéngyökök (ROS) termelődését idézhetnek elő (DURRIN ÉS MTSAL, 1987; WANG ÉS HANKINSON, 2002; SCHNEKENBURGER ÉS MTSAL, 2007). Ugyanakkor egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy az AhR nem csupán prooxidáns, hanem antioxidáns és citoprotektív funkciókat is betölt. Az AhR célgének közé tartoznak az antioxidáns védekezésben központi szerepet játszó enzimek, mint például a glutation-S-transzferázok (GST) és az NAD(P)H:kinon-oxidoreduktáz (NQO1), továbbá a CYP1A2, amely szabad elektronok megkötésével mérsékli a ROS-termelődést (MIAO ÉS MTSAL, 2005; CHINEN ÉS MTSAL, 2015; TSUJI ÉS MTSAL, 2014). Állatkísérletekben az AhR jelenléte csökkentette a gyulladásos és karcinogén folyamatokat, míg az AhR-hiányos egerek fokozott érzékenységet mutattak a vastagbélgyulladás és a bőrfertőzések iránt (YEAGER ÉS MTSAL, 2009; MORALES-HERNÁNDEZ ÉS MTSAL, 2016).

A legjobban tanulmányozott antioxidáns hatás az AhR és a nukleáris faktor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) közötti kölcsönhatás. Az Nrf2 a sejtek redox-homeosztázisának kulcsfontosságú szabályozója, amely több száz gén (pl. NQO1, HO-1, GST, UGT1A6) transzkripcióját serkenti az ARE (antioxidáns válaszelem) régiókhoz kötődve (HAYES ÉS DINKOVA-KOSTOVA, 2014). Az AhR és az Nrf2 által szabályozott gének részben átfednek, mivel promóter régióikban egyaránt megtalálhatók az AhR-kötő XRE- és az Nrf2-ARE-motívumok (MIAO ÉS MTSAL, 2005; YEAGER ÉS MTSAL, 2009).

Az AhR–Nrf2 kapcsolat két fő mechanizmussal magyarázható: (i) közvetlen transzkripciós szabályozással, amikor az AhR az Nrf2-promóter XRE elemeihez kötődik, illetve fordítva, az Nrf2 is képes az AhR gén promotereit modulálni (MIAO ÉS MTSAL, 2005; TAKEI ÉS MTSAL, 2015); (ii) közvetett úton, a ROS-termelés fokozásán keresztül, amely oxidálja a Keap1 fehérje cisztein csoportjait, így felszabadítva az Nrf2-t és elősegítve nukleáris transzlokációját (YEAGER ÉS MTSAL, 2009; DAVARINOS ÉS POLLENZ, 1999). Bár máig nem tisztázott, hogy a két mechanizmus közül melyik dominál,

valószínű, hogy faj-, szövet- és ligandum-specifikus különbségek magyarázzák az eltérő kísérleti eredményeket (CHINEN ÉS MTSAL, 2015; GARCIA ÉS MTSAL, 2017).

Összességében az AhR és az Nrf2 finomhangolt kölcsönhatása kettős hatással bír: egyrészt hozzájárulhat az oxidatív stressz fokozásához a CYP1 enzimeken keresztül, másrészt védelmet nyújthat az antioxidáns gének indukciójával. E kettősség magyarázhatja, hogy az AhR/Nrf2 tengely egyszerre tekinthető toxikológiai kockázati és potenciális kemopreventív célpontnak (NAM ÉS KEUM, 2019; TSUJI ÉS MTSAL, 2014).

A T-2 toxin és metabolitjai hatással lehetnek az aril-hidrokarbon receptor (AhR) útvonalra. Csirkemáj eredetű LMH sejtekben a T-2 indukálta az AHR expressziót, a receptor magba jutását és az XRE-vezérelt gének (pl. CYP1A5) aktivációját, amely oxidatív stresszel, DNS-károsodással és apoptózissal társult (LIU ÉS MTSAL, 2019). *In vivo* tojótúkokban több *Fusarium*-toxin (köztük a T-2/HT-2) rövid távú expozíciója az AHR, AHR, HSP90 és CYP1A2 expressziójának növekedését váltotta ki, ami az AhR-Hsp90 tengely aktivációjára és az AhR és Nrf2 utak párhuzamos szabályozására utal (KÖVESI ÉS MTSAL, 2024).

A DON a takarmányokban és élelmiszerekben leggyakrabban előforduló trichotecén mikotoxin, amely súlyosan károsítja a bél barrier funkcióját oxidatív stressz, apoptózis és a tight junction fehérjék diszregulációja révén. Sertés IPEC-J2 sejtekben a DON gátolta az AhR sejtmagba történő transzlokációját és az XRE-vezérelt gének aktivitását, miközben aktiválta a TNF- α /NF- κ B/MLCK útvonalat. Ugyanakkor az AhR túlzott expressziója mérsékelte a DON által kiváltott barrier-károsodást és gyulladásos választ, jelezve, hogy az AhR védő szerepet tölthet be a bél integritás megőrzésében (HU ÉS MTSAL, 2024). Brojlercsirkékben a DON szintén indukálta az AhR és a CYP enzimek expresszióját, különösen a duodenumban. Kimutatták továbbá a redox-homeosztázissal és gyulladással kapcsolatos molekuláris markerek változását is, ami a béltraktus szakasz-specifikus válaszait hangsúlyozza (PARASKEUAS ÉS MTSAL, 2021).

A zearalenon (ZEN) főként ösztrogénhatásai révén ismert, azonban a xenobiotikum-érzékelő nukleáris receptorokkal, köztük az AhR-ral is kölcsönhatásba lép. Humán hepatocitákban kimutatták, hogy már alacsony koncentrációban (0,1 μ M) is aktiválja az AhR-t, valamint növeli a CYP1A1 és CYP1A2 expresszióját, továbbá hozzájárul a PXR- és CAR-mediált génszabályozáshoz (AYED-BOUSSEMA ÉS MTSAL, 2011). Eredményeik szerint tehát a ZEN képes AhR-függő módon befolyásolni a fázis I xenobiotikum-metabolizáló enzimek működését.

A ZEN és fő metabolitjai (α - és β -zearalenol) ugyanakkor humán MCF-7 emlőrák sejtekben eltérően befolyásolták a CYP1A1 és CYP1B1 aktivitását. Az AhR expresszió fokozódása mellett a ZEN gátolta a CYP1A1, viszont fokozta a CYP1B1 aktivitását, ezáltal eltolva az ösztrogén metabolizmust a 4-hidroxi-ösztadiol (4-OHE2) képződése felé. Ez a metabolit karcinogén tulajdonságokkal rendelkezik, és hozzájárulhat az ösztrogén-indukálta tumorképződéshez (MALEKINEJAD ÉS MTSAL, 2023).

Az ochratoxin A elsősorban nefrotoxicitása révén ismert ugyanakkor humán májeredetű HepG2 sejtekben dózisfüggően fokozta a reaktív oxigéngyökök (ROS) képződését, glutationhiányt váltott ki, és apoptózist idézett elő. Ezzel párhuzamosan nőtt a fázis I és fázis II detoxifikáló enzimek expressziója, amelyet az AhR és az Nrf2 útvonalak együttes szabályozása közvetített. Az AhR-szignál gátlása megszüntette ezt a választ, alátámasztva a receptor kulcsszerepét az OTA által kiváltott hepatotoxicitásban (SHIN ÉS MTSAL, 2019). A vesében is hasonló mechanizmusok érvényesülnek. Humán proximális tubuláris (HK-2) sejtekben az OTA expozíció aktiválta az AhR és a pregnán X receptor (PXR) jelátvitelt, amelynek következményeként a fázis I enzimek – például CYP1A1, CYP1A2 és CYP3A4 – expressziója nőtt. Ugyanakkor az oxidatív stresszre adott válasz részeként az Nrf2 által szabályozott fázis II enzimek (HO-1, NQO1, GCLC) is aktiválódtak (LEE ÉS MTSAL, 2018). Transzkriptomikai vizsgálatok tovább pontosították az OTA hatásmechanizmusát.

HK-2 sejtekben az OTA több ezer gén expresszióját módosította, és különösen az AhR-Smad2/3-HIF-1 α tengely aktivációját azonosították kulcsfontosságú folyamatként. Ez a jelátviteli hálózat az epitélium–mezenchima átmenet (EMT), az apoptózis és a vesekárosodás szabályozásában bizonyult meghatározónak (PYO ÉS MTSAL, 2021).

Az aflatoxin B1 (AFB1) az egyik legismertebb és legtoxikusabb mikotoxin, amelyet főként az *Aspergillus flavus* és *A. parasiticus* termel. Számos bizonyíték utal arra, hogy az AFB1 toxikus és karcinogén hatásainak kialakulásában az aril-hidrokarbon receptor (AhR) útvonal meghatározó szerepet játszik.

Az AFB1 planáris, aromás molekula és ennek alapján feltételezhető, hogy képes AhR-ligandumként viselkedni. Ezt először patkány hepatóma (H4IIE) sejtekben figyelték meg, ahol az AFB1 jelentősen fokozta a CYP1A aktivitást és génexpressziót, amelyet az AhR-aktivációval hoztak összefüggésbe (MARY ÉS MTSAL, 2015; ARENAS-HUERTERO ÉS MTSAL, 2019). Az AhR-függő P450 enzimek közül emberben elsősorban a CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, valamint a CYP3A4/5/7 vesz részt az AFB1 metabolizmusában, amelyek kulcsszerepet játszanak a reaktív epoxid intermedier (AFBO) képződésében (TAN ÉS MTSAL, 2004; MARIN ÉS MTSAL, 2013).

Humán hepatocitákban az AFB1 növelte az AhR, valamint célgénjei – például a CYP1A1 és CYP1A2 – expresszióját, a PXR és CAR nukleáris receptorok aktivációjával párhuzamosan, jelezve, hogy több nukleáris receptor is részt vehet a toxikus bioaktiváció szabályozásában (AYED-BOUSSEMA ÉS MTSAL, 2012). Az AhR szerepét erősítette egy újabb CRISPR-Cas9 alapú funkcionális genetikai szűrés is, amelyben az AFB1 toxicitásának egyik legfontosabb mediátoraként azonosították. AhR-hiányos sejtekben az AFB1-adduktok képződése szignifikánsan csökkent, emiatt az AFB1 kevésbé váltott ki DNS-károsodást. Ezzel szemben az AhR fokozott expressziója fokozta a CYP1A és CYP1B1 indukciót, valamint elősegítette a hepatocelluláris karcinóma progresszióját, összefüggésben az immunellenőrző pont fehérje PD-L1 túlzott expressziójával (ZHU ÉS MTSAL, 2021).

A mechanizmus pontosítása során kimutatták, hogy az AhR közvetlenül kötődik az AFB1-hez, ami a receptor sejtmagba történő transzlokációját és az AhR/ARNT komplex aktivációját váltja ki (CHEN ÉS MTSAL, 2023). Az így létrejövő CYP1B1-mediált metabolizmus növelte a DNS-károsító metabolitok képződését humán sejtekben. Brojlercsirkékben az AFB1 expozíció szintén növelte az AhR, PXR és CAR expresszióját, valamint a fázis I enzimek (CYP1A1, CYP2A6) aktivitását. Ezek a változások azt jelzik, hogy az AhR alapú mechanizmusok *in vivo* is fontos szerepet játszanak a toxikus bioaktivációban (ATES ÉS ORTATATLI, 2021).

Multimikotoxin-hatások

A mikotoxinok együttes előfordulása a takarmányokban eltérő toxikus hatásokat idézhet elő, azaz fokozhatják vagy gátolhatják egymás hatását. Az interakció jellegét számos tényező befolyásolhatja, így például függ az állatfajtól, az ivartól, a tápláltsági állapottól és a toxin expozíció mértékétől és időtartamától. Eddigi ismereteink alapján elmondható, hogy az együttes hatás az esetek többségében jelentősebb, mint azt az egyes mikotoxinok külön-külön kifejtett hatása alapján becsülnénk (SMITH ÉS MTSAL, 2016). Ez azért fontos, mert a növényi eredetű takarmány alapanyagokra meghatározott javaslati vagy kötelező érvényű határértékek egy-egy mikotoxin önálló hatásán alapulnak, szabadföldi körülmények között azonban a mikotoxinok ritkán fordulnak elő izoláltan. A mikotoxinok természetes ko-expozíciója egyre gyakoribb, mert számos gombafaj képes egyidejűleg többféle mikotoxint termelni. Emellett az élelmiszer- és takarmány alapanyagok gyakran több gombafajjal is fertőződhetnek, a humán táplálék és az állati takarmányok pedig rendszerint heterogén gabonaforrásokból állnak (BATTILANI ÉS MTSAL, 2020).

Az egyes mikotoxinok között fennálló kölcsönhatás lehet additív, amikor a hatás a vizsgált mikotoxinok egyedi hatásainak összege alapján számítható (kölcsönhatás hiánya), vagy szinergista,

amikor a mikotoxin-kombináció hatása a vártnál nagyobb a vizsgált mikotoxinok egyedi hatásainak összegéhez viszonyítva. Lehet továbbá antagonista, amikor a mikotoxin kombináció hatása az egyéni hatásnál alacsonyabb (SMITH ÉS MTSAL., 2016).

A világméretű felmérések nagy arányban több mikotoxin egyidejű jelenlétét mutatták ki a takarmányokban, különösen a dezoxinivalenol (DON), zearalenon (ZEN), aflatoxin B1 (AFB1), fumonizin B1 (FB1) és az ochratoxin A (OTA) kombinációit (WEAVER ÉS MTSAL., 2021). Ezek a mikotoxinok együttes jelenléte fokozhatja a toxicitást a szinergens vagy additív hatások révén, ami jelentős kockázatot jelent az állategészségügy és az élelmiszerbiztonság szempontjából. Állatkísérletekben például kimutatták, hogy a DON és ZEN kombinációja additív vagy szinergens módon fokozza a bélgyulladást (JIA ÉS MTSAL., 2020), valamint a fehérjeszintézis-gátlást (REN ÉS MTSAL., 2016). Az AFB1 és OTA együtt erőteljesebb hepatotoxikus és nefrotoxikus hatást mutatott, mint külön-külön (QING ÉS MTSAL., 2022). Ritkábban, de előfordulhat antagonizmus is: például a DON és ZEN májtoxicitásának vizsgálata során az oxidatív stressz mértéke nagyobb volt külön-külön történő expozíció során, mint a két mikotoxin kombinált adagolásakor (SUN ÉS MTSAL., 2014).

Az elmúlt években az analitikai módszerek (LC-MS/MS) fejlődésével az újonnan azonosított vagy korábban kevésbé vizsgált ún. emerging mikotoxinok is egyre nagyobb figyelmet kaptak (SIRI-ANUSORNSAK ÉS MTSAL., 2022). Ezek általában alacsony koncentrációban fordulnak elő, de széles körben kimutathatók különféle élelmiszerekben és takarmányokban. Potenciálisan citotoxikus, immunmoduláló, valamint ionofór tulajdonságaik miatt fontos vizsgálati célponttá váltak. Ilyenek például a *Fusarium* fajok által termelt beauvericin (BEA), az enniatinok (ENN), a moniliformin (MON) és a fuzarinsav (FA), az *Alternaria* nemzetség toxinjai (pl. alternariol monometiléter) és egyes *Aspergillus* fajok által termelt szterigmatocisztin (STC). Jelenlétük különösen aggasztó, mivel gyakran fordulnak elő más mikotoxinokkal, de kombinált hatásaikról kevés adat áll rendelkezésre.

Ezenkívül a mikotoxinok növényi metabolitjai, a maszkolt mikotoxinok, is jelen lehetnek a takarmányokban vagy az élelmiszerekben (DE BOEVRE ÉS MTSAL., 2012). A *Fusarium* fajok, valamint az azzal fertőzött növények képesek a DON különböző metabolitjainak előállítására, mint például a 3-acetilDON (3-AcDON), a 15-acetilDON (15-AcDON) és a DON-3-glükozid konjugátum. Emellett bizonyos élelmiszer-feldolgozási eljárások is hozzájárulhatnak mikotoxinok konjugált származékainak kialakulásához. Ezek a formák közvetlen multitoxikus kockázatot jelenthetnek, valamint az ember vagy az állatok emésztőrendszerében hidrolizálódva felszabadulhat az eredeti toxin, ezáltal növelve az expozíció mértékét (NAGL ÉS MTSAL., 2012).

A mikotoxinok expozíciója emberben és állatokban egyaránt számos akut és krónikus toxikus hatást idézhet elő, többek között hepatotoxikus, nefrotoxikus, immunszuppresszív, genotoxikus, ösztrogénszerű, teratogén, valamint karcinogén hatásokat (DA ROCHA ÉS MTSAL., 2014). A mikotoxinok közötti kölcsönhatások feltérképezésére a közelmúltban számos *in vivo* vizsgálatot végeztek rövid (szubakut) és hosszú távú (szubkrónikus) kísérletek keretében laboratóriumi és gazdasági állatokon. Emellett *in vitro* modelleket is széles körben alkalmaznak a mechanizmusok részletesebb megértésére, különösen a mikotoxin-keverékek sejtspecifikus hatásainak vizsgálatához (KLARIĆ, 2012). A legtöbbet vizsgált paraméterek a sejtek életképessége, proliferációja, apoptózis/nekrózis, DNS és oxidatív károsodás, fehérjeszintézis és immuntoxicitás. A kombinált hatásokkal foglalkozó vizsgálatok túlnyomó többsége fuzariotoxinokat tartalmazó keverékekre irányult, amelyek az összes elemzett kombináció mintegy 70%-át tették ki. Ezeknek körülbelül fele csak fuzariotoxinokat tartalmazott, míg 22%-ban az OTA is jelen volt (SMITH ÉS MTSAL., 2016).

Az eddigi *in vitro* kutatások rámutattak, hogy a *Fusarium*-toxinek (pl. DON, T-2 toxin, FB1) kombinált hatása nagymértékben függ a koncentrációtól, az alkalmazott sejtvonaltól és az expozíciós időtől. Kínai hörcsög ovárium (CHO-K1) és majom vese (Vero) sejtvonalakon végzett rövid idejű (24–72 órás) vizsgálatokban antagonizmust figyeltek meg T-2 toxin és DON között, vagyis a toxinok együttes hatása kisebbnek bizonyult, mint külön-külön (RUIZ ÉS MTSAL, 2011a). Ezzel szemben hosszabb expozíció esetén, például humán csontvelő-eredetű progenitorsejtek (CFU-GM) 14 napos vizsgálatában, már additív hatás mutatkozott, azaz a két toxin hatása összeadódott (RUIZ ÉS MTSAL, 2011b). Alacsony koncentrációk (<0,5 µM DON és 20 µM FB1) mellett antagonista hatást tapasztaltak sertés bélhám eredetű (IPEC-J2) sejtvonalon és CFU-GM sejtekben, ami arra utal, hogy az interakciók jellegét a dózis és az expozíciós idő nagymértékben befolyásolja (FICHEUX ÉS MTSAL, 2012; WAN ÉS MTSAL, 2013).

Az A-típusú trichotecénvázas mikotoxinok, mint például a T-2, HT-2 és a diacetoxiszcirpenol (DAS), ismert módon citotoxicitást és apoptózist indukálnak különböző sejttípusokban. Esetükben szinergizmust figyeltek meg akut expozíciónál (24 óra) Jurkat T-sejtekben alacsony koncentrációkban, nagy koncentrációnál viszont a kölcsönhatás antagonista volt (WATTANASUNTORN ÉS MTSAL, 2025). Az immunsejtek reakciója a DON-ra és a ZEN-re sejttípustól és a kísérleti körülményektől függően változik. Sertés lép-limfocitákban mindkét mikotoxin önmagában, dóziszfüggő módon indukálta az oxidatív stresszt és az apoptózist, míg együttes jelenlétük szinergista citotoxikus hatást váltott ki (REN ÉS MTSAL, 2017). Hasonlóképpen, sertések *venae cava cranialis*-ából izolált limfocitákban a DON és a ZEN egyaránt genotoxikus hatást mutatott; kölcsönhatásuk azonban alacsony dózison antagonista, nagyobb dózison pedig szinergista volt, különösen 72 óras expozíció után (KACHLEK ÉS MTSAL, 2017).

Rövid idejű, alacsony koncentrációjú expozíciók gyakran antagonista kölcsönhatást eredményeztek, míg hosszabb expozíció vagy nagyobb dózisok esetén a toxinok hatása additív vagy szinergens volt. Ez az összetett, sejtspecifikus válasz azt jelzi, hogy a mikotoxin-keverékek toxikológiai kockázatának értékelése során elengedhetetlen a koncentráció, az expozíciós idő és a célsejttípus figyelembevétele.

A gazdasági állatok takarmányozása többféle gabonaforrásra épül, ami növeli annak kockázatát, hogy a takarmányban egyidejűleg többféle mikotoxin legyen jelen (KUBENA ÉS MTSAL, 1997). Az *in vivo* kölcsönhatás-vizsgálatok során elsősorban a gazdasági állatok termelési mutatóit, takarmányfelvételét, testtömeg-gyarapodását, szervi elváltozásait, valamint a vér biokémiai és hematológiai paramétereit értékelik, továbbá vizsgálják az oxidatív stressz és az antioxidáns védekező rendszer biomarkereinek változását (FREMY ÉS MTSAL, 2019). Egy brojlercsirkékkel végzett vizsgálatban (KUBENA ÉS MTSAL, 1997) additív hatást írtak le, amikor a csirkék kikeléstől 21 napos korukig 300 mg/kg FB1 és 5 mg/kg T-2 toxin tartalmú takarmányt fogyasztottak. Csökkent testtömeggyarapodást, mérsékelt takarmányfogyasztást és -hasznosítást, szájüregi elváltozásokat, valamint növekvő mértékű mortalitást és a szervek relatív tömegének növekedését figyelték meg. Egy másik kombináció, 300 mg/kg FB1 és 15 mg/kg DON alkalmazása szinergens hatást váltott ki a vérszérum koleszterinszintjére és az aszpartát-dehidrogenáz aktivitására: a két paraméter értéke jóval nagyobb mértékben nőtt, mint ami a mikotoxinok egyedi hatásainak összege alapján várható lett volna. KUBENA ÉS MTSAL (1989) egy hosszabb távú baromfival végzett vizsgálatban szintén nagy dózisú kombinációt, 4 mg/kg T-2 toxint és 16 mg/kg DON-t alkalmaztak, ami klinikai tünetekkel, például szájüregi elváltozásokkal és csökkent testtömeg-gyarapodással járt. Egy másik vizsgálatban a DON és a ZEN önmagában nem okozott szignifikáns eltérést malacok testtömeg-növekedésében vagy az átlagos napi takarmányfogyasztásban. Ezzel szemben a két mikotoxinok egyidejűleg kitett állatoknál mindkét paraméter értéke jelentősen csökkent, ami a bélfunkciókra és a szisztémás gyulladásra gyakorolt szinergens hatásra utal (JIA ÉS MTSAL, 2020). A hivatkozott

szerzők szerint a mikotoxinok kombinációja számos olyan paramétert (például a testtömeget vagy a vér koleszterinszintjét) befolyásolt, amelyeket az egyes mikotoxinok önmagukban jelentős mértékben nem változtattak meg. Ez arra utal, hogy a vizsgált kombinációk potenciálisan nagyobb kockázatot jelentenek az állattartásban, mint az egyes mikotoxinok külön-külön történő előfordulása. Egy szubkrónikus vizsgálatban T-2 toxin és DON expozíciót alkalmaztak az EU javaslati határértéknek megfelelő dózisban (PELYHE ÉS MTSAL, 2018). Az eredmények szerint már a határértéknél alacsony dózisok esetén is aktiválódott a brojlercsirkék májában az antioxidáns rendszer, ami gátolta a lipidperoxidációt, jelezve a megfelelő védelmet. Rövid távú, tojótyúkokkal végzett vizsgálatban T-2 toxin, DON és FB1 egyidejű expozícióját az EU javaslati határértékek alkalmazásával már az első napon nőtt a malondialdehid szint, amely az oxidatív stressz egyik markere, miközben aktiválódott a glutation redox rendszer (KULCSÁR ÉS MTSAL, 2023). A DON és a FB1 kombinációja az EU javaslati mennyiségeiben (5 mg DON + 20 mg FB1/kg takarmány) módosította a brojlercsirkék epésbél nyálkarétegét: csökkent az intestinalis mucin (MUC) génexpressziója, megváltozott a mucin monoszacharid összetétele, és csökkent a bélben a cink-transzporter (ZnT-1) génexpressziója. Emellett befolyásolta az intracelluláris metionin homeosztázist, ami fontos a sejt antioxidáns aktivitásának fenntartásában (ANTONISSEN ÉS MTSAL, 2015). A korábbiakban említett *in vivo* vizsgálatok alapján elmondható, hogy a mikotoxinok együttes hatása már az EU által javasolt maximális koncentrációban is toxikus lehet, ami a közöttük fennálló szinergens kölcsönhatásra utal.

A takarmányokban előforduló mikotoxinok együttes jelenléte jelentősen befolyásolhatja az állatok egészségét és termelési mutatóit, mivel a toxinok kölcsönhatása additív, szinergens, potencirozó, vagy ritkábban antagonistá lehet. *In vivo* és *in vitro* vizsgálatok egyaránt igazolták, hogy a kombinált expozíció már az EU javaslati határértékeinél is kimutatható toxikus hatásokat idézhet elő, így például csökkent testtömeg-növekedést, módosult antioxidáns válaszreakciókat. Az eddigi eredmények alapján a mikotoxinok természetes ko-expozíciója, amely a takarmány heterogén összetétele és a többféle penészgombafaj egyidejű jelenléte miatt gyakori, potenciálisan nagyobb kockázatot jelent az állattartásban, mint az egyes mikotoxinok hatása külön-külön.

Irodalom

- ABDEL-AZIEH, S. H., HASSAN, A. M., & ABDEL-WAHAB, M. A. (2011). Dietary supplementation with whey protein and ginseng extract counteracts oxidative stress and DNA damage in rats fed an aflatoxin-contaminated diet. *Mutation Research*, 723 (1), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.04.007>
- AKINMOLADUN, O. F., FON, F. N., NJI, Q., ADENIJI, O. O., TANGNI, E. K., & NJOBEH, P. B. (2025). Multiple mycotoxin contamination in livestock feed: Implications for animal Health, productivity, and food safety. *Toxins*, 17(8), 365. <https://doi.org/10.3390/toxins17080365>
- ANFOSSI, L., GIOVANNOLI, C., & BAGGIANI, C. (2016). Mycotoxin detection. *Current Opinion in Biotechnology*, 37, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2015.11.005>
- ANTONISSEN, G., VAN IMMERSEEL, F., PASMANS, F., DUCATELLE, R., JANSSENS, G. P., DE BAERE, S., & CROUBELS, S. (2015). Mycotoxins deoxynivalenol and fumonisins alter the extrinsic component of intestinal barrier in broiler chickens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(50), 10846–10855. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04119>
- ARENAS-HUERTERO, F., ZARAGOZA-OJEDA, M., SÁNCHEZ-ALARCÓN, J., MILIĆ, M., ŠEGVIĆ KLARIĆ, M., MONTIEL-GONZÁLEZ, J. M., & VALENCIA-QUINTANA, R. (2019). Involvement of Ahr pathway in toxicity of aflatoxins and other mycotoxins. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2347. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02347>
- ATES, M. B., & ORTATATLI, M. (2021). Phase-1 bioactivation mechanisms of aflatoxin through AhR, CAR and PXR nuclear receptors and the interactions with *Nigella sativa* seeds and thymoquinone in broilers. *Eco-toxicology and Environmental Safety*, 208, 111774. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111774>

- AYED-BOUSSEMA, I., PASCUSI, J. M., MAUREL, P., BACHA, H., & HASSEN, W. (2011). Zearalenone activates pregnane X receptor, constitutive androstane receptor and aryl hydrocarbon receptor and corresponding phase I target genes mRNA in primary cultures of human hepatocytes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 31(1), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2010.09.008>
- AYED-BOUSSEMA, I., PASCUSI, J. M., MAUREL, P., BACHA, H., & HASSEN, W. (2012). Effect of aflatoxin B1 on nuclear receptors PXR, CAR, and AhR and their target cytochromes P450 mRNA expression in primary cultures of human hepatocytes. *International Journal of Toxicology*, 31(1), 86–93. <https://doi.org/10.1177/1091581811422453>
- BAE, H. K., & PESTKA, J. J. (2008). Deoxynivalenol induces p38 interaction with the ribosome in monocytes and macrophages. *Toxicological Sciences*, 105(1), 59–66. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn102>
- BAIRD, L., & YAMAMOTO, M. (2020). The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway. *Molecular and Cellular Biology*, 40(13), e00099-20. <https://doi.org/10.1128/MCB.00099-20>
- DA ROCHA, M. E. B., FREIRE, F. D. C. O., MAIA, F. E. F., GUEDES, M. I. F., & RONDINA, D. (2014). Mycotoxins and their effects on human and animal health. *Food Control*, 36(1), 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.08.021>
- BATTILANI, P., PALUMBO, R., GIORNI, P., DALL'ASTA, C., DELLAFIORA, L., GKRILLAS, A., TOSCANO, P., CRISCI, A., BRERA, C., DE SANTIS, B., CAMMARANO, R. R., DELLA SETA, M., CAMPBELL, K., ELLIOT, C., VENANCIO, A., LIMA, N., GONÇALVES, A., TERCIOLOM C., & OSWALD, I. P. (2020). Mycotoxin mixtures in food and feed: Holistic, innovative, flexible risk assessment modelling approach: MYCHIF. *EFSA Supporting Publications*, 17(1), 1757E. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1757>
- DE BOEVRE, M., DI MAVUNGU, J. D., LANDSCHOOT, S., AUDENAERT, K., EECKHOUT, M., MAENE, P., HAESART, G., & DE SAEGER, S. (2012). Natural occurrence of mycotoxins and their masked forms in food and feed products. *World Mycotoxin Journal*, 5(3), 207–219. <https://doi.org/10.3920/WMJ2012.1410>
- BEISCHLAG, T. V., WANG, S., ROSE, D. W., TORCHIA, J., REISZ-PORSZASZ, S., MUHAMMAD, K., WALTER, E., NELSON, W. E., PROBST, M. R., ROSENFELD, M. G., & HANKINSON, O. (2002). Recruitment of the NCoA/SRC-1/p160 family of transcriptional coactivators by the aryl hydrocarbon receptor/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator complex. *Molecular and Cellular Biology*, 22, 4319–4333. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.12.4319-4333.2002>
- BENKERROUM, N. (2020). Chronic and Acute Toxicities of Aflatoxins: Mechanisms of Action. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2), 423. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020423>
- BERTHILLER, F., WERNER, U., SULYOK, M., KRŠKA, R., HAUSER, M. T., & SCHUHMACHER, R. (2006). Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) determination of phase II metabolites of the mycotoxin zearalenone in the model plant *Arabidopsis thaliana*. *Food Additives and Contaminants*, 23(11), 1194–1200. <https://doi.org/10.1080/02652030600778728>
- BERTHILLER, F., CREWS, C., DALL'ASTA, C., DE SAEGER, S., HAESAERT, G., KARLOVSKY, P., OSWALD, I. P., SEEFELDER, W., SPEIJERS, G., & STROKA, J. (2012). Masked mycotoxins: a review. *Molecular Nutrition and Food Research*, 57(1), 165–186. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100764>
- BOESCH-SAADATMANDI, C., WAGNER, A. E., GRAESER, A. C., HUNDHAUSEN, C., WOLFFRAM, S., & RIMBACH, G. (2009). Ochratoxin A impairs Nrf2-dependent gene expression in porcine kidney tubulus cells. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 93(5), 547–554. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2008.00838.x>
- CATTEUW, A., BROEKAERT, N., DE BAERE, S., LAUWERS, M., GASTHUY, E., HUYBRECHTS, B., CALLEBAUT, A., IVANOVA, L., UHLIG, S., DE BOEVRE, M., DE SAEGER, S., GEHRING, R., DEVREESE, M., & CROUBELS, S. (2019). Insights into in vivo absolute oral bioavailability, biotransformation, and toxicokinetics of zearalenone, α -zearalenol, β -zearalenol, zearalenone-14-glucoside, and zearalenone-14-sulfate in pigs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(12), 3448–3458. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05838>
- CHAUDHARY, M., & LAKSHMANA RAO, P. V. (2010). Brain oxidative stress after dermal and subcutaneous exposure of T-2 toxin in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48(12), 3436–3442. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.09.018>
- CHEN, S., YANG, S., WANG, M., CHEN, J., HUANG, S., WEI, Z., CHENG, Z., WANG, H., MIAO LONG, M., & PENG LI (2020). Curcumin inhibits zearalenone-induced apoptosis and oxidative stress in Leydig cells via modulation of the PTEN/Nrf2/Bip signaling pathway. *Food and Chemical Toxicology*, 141, 111385. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111385>
- CHEN, Y., LU, Z., LI, B., WANG, H., JIANG, T., XUAN, M., & TANG, H. (2023). Human CYP1B1 enzyme-mediated, AhR enhanced activation of aflatoxin B1 for its genotoxicity in human cells. *Toxicology Letters*, 373, 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2022.11.014>
- CHENG, Q., JIANG, S., HUANG, L., JINSHAN GE, J., YUXI WANG, Y., & YANG, W. (2019). Zearalenone induced oxidative stress in the jejunum in postweaning gilts through modulation of the Keap1-Nrf2 signaling pathway and relevant genes. *Journal of Animal Science*, 97(4), 1722–1733. <https://doi.org/10.1093/jas/skz051>

- CHENG, Q., JIANG, S., HUANG, L., WANG, Y., YANG, W., YANG, Z., & GE, J. (2020). Effects of zearalenone-induced oxidative stress and Keap1-Nrf2 signaling pathway-related gene expression in the ileum and mesenteric lymph nodes of post-weaning gilts. *Toxicology*, 429, 152337. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.152337>
- CHINEN, I., NAKAHAMA, T., KIMURA, A., NGUYEN, N. T., TAKEMORI, H., & KISHIMOTO, T. (2015). The aryl hydrocarbon receptor/microRNA-212/132 axis in T cells regulates IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *International Immunology*, 27(8), 405–415. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxv015>
- DA SILVA, E. O., BRACARENSE, A. P. F. L., & OSWALD, I. P. (2018). Mycotoxins and oxidative stress: where are we? *World Mycotoxin Journal*, 11(1), 113–134. <https://doi.org/10.3920/WMJ2017.2267>
- DAVARINOS, N. A., & POLLENZ, R. S. (1999). Aryl hydrocarbon receptor imported into the nucleus following ligand binding is rapidly degraded via the cytoplasmic proteasome following nuclear export. *Journal of Biological Chemistry*, 274(40), 28708–28715. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.40.28708>
- DELLA GALA, V., DATO, L., WIESENBERGER, G., JÄGER, D., ADAM, G., HANSEN, J., & WELNER, D. H. (2025). Plant-derived UDP-glycosyltransferases for glycosylation-mediated detoxification of deoxynivalenol: Enzyme discovery, characterization, and in vivo resistance assessment. *Toxins*, 17(4), 153. <https://doi.org/10.3390/toxins17040153>
- DELLAFIORA, L., PEROTTI, A., GALAVERNA, G., BUSCHINI, A., & DALL'ASTA, C. (2016). On the masked mycotoxin zearalenone-14-glucoside. Does the mask truly hide? *Toxicon*, 111, 139–142. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.01.053>
- DEN HOLLANDER, D., DE BAERE, S., HOLVOET, C., DEVREESE, M., ANTONISSEN, G., MARTENS, A., DEMEYERE, K., AUDENAERT, K., MEYER, E., & CROUBELS, S. (2025). Absolute oral bioavailability, quantitative toxicokinetics and metabolite profiling of alternariol and alternariol monomethyl ether in pigs. *Archives of Toxicology*, 99, 2801–2817. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-04050-y>
- DEYU, H., LUQING, C., XIANGLIAN, L. PU, G., QIRONG, L., WANG XU, W., & ZONGHUI, Y. (2018). Protective mechanisms involving enhanced mitochondrial functions and mitophagy against T-2 toxin-induced toxicities in GH3 cells. *Toxicology Letters*, 295, 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.05.041>
- DURRIN, L. K., JONES, P. B., FISHER, J. M., GALEAZZI, D. R., & WHITLOCK, J. P., JR. (1987). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin receptors regulate transcription of the cytochrome P1-450 gene. *Journal of Cellular Biochemistry*, 35(2), 153–160. <https://doi.org/10.1002/jcb.240350208>
- EFSA (2014). Scientific opinion on the risks for human and animal health related to the presence of modified forms of certain mycotoxins in food and feed. *EFSA Journal*, 12(12), 3916. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3916>
- EFSA (2017). Appropriateness to set the group of health-based guidance value for T2 and HT2 toxin and its modified forms. *EFSA Journal*, 14(1) 4655. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4655>
- EFSA (2017). Scientific opinion on the risks to human and animal health related to the presence of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms in food and feed. *EFSA Journal*, 15(9), e04718. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4718>
- FICHEUX, A. S., SIBIRIL, Y., & PARENT-MASSIN, D. (2012). Co-exposure of Fusarium mycotoxins: in vitro myelotoxicity assessment on human hematopoietic progenitors. *Toxicon*, 60(6), 1171–1179. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.08.001>
- FREMY, J. M., ALASSANE-KPEMBI, I., OSWALD, I. P., COTTRILL, B., & VAN EGMOND, H. P. (2019). A review on combined effects of moniliformin and co-occurring Fusarium toxins in farm animals. *World Mycotoxin Journal*, 12(3), 281–291. <https://doi.org/10.3920/WMJ2018.2405>
- FRILING, R. S., BENSIMON, A., TICHAUER, Y., & DANIEL, V. (1990). Xenobiotic-inducible expression of murine glutathione S-transferase Ya subunit gene is controlled by an electrophile-responsive element. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(16), 6258–6262. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.16.6258>
- FURMAN, D. P., OSHCHEPKOVA, E. A., & OSHCHEPKOV, D. Y. (2009). Promoters of the genes encoding the transcription factors regulating the cytokine gene expression in macrophages contain putative binding sites for aryl hydrocarbon receptor. *Computational Biology and Chemistry*, 33(6), 465–468. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2009.10.004>
- GARCIA, G.R., GOODALE, B.C., WILEY, M.W., LA DU, J.K., HENDRIX, D.A. & TANGUAY, R.L. (2017) In vivo characterization of an AHR-dependent long noncoding RNA required for proper Sox9b expression. *Molecular Pharmacology*, 91(6), 609–619. <https://doi.org/10.1124/mol.117.108233>
- GĘGOTEK, A., & SKRZYDLEWSKA, E. (2015). The role of transcription factor Nrf2 in skin cells metabolism. *Archives of Dermatological Research*, 307, 385–396. <https://doi.org/10.1007/s00403-015-1554-2>
- GRENIER, B., BRACARENSE, A. P., SCHWARTZ, H. E., TRUMEL, C., COSSALTER, A. M., SCHATZMAYR, G., KOLF-CLAUW, M., MOLL, W.-D., & OSWALD, I. P. (2012). The low intestinal and hepatic toxicity of hydrolyzed fumonisin B₁ correlates with its inability to alter the metabolism of sphingolipids. *Biochemical Pharmacology*, 83, 1465–1473. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.02.007>

- GU, M. J., HAN, S. E., HWANG, K., MAYER, E., REISINGER, N., SCHATZMAYR, D., PARK, B.-C., HAN, S. H., CHEOL-HEUI YUN, C.-H., & YUN, C.-H. (2019). Hydrolyzed fumonisin B1 induces less inflammatory responses than fumonisin B1 in the co-culture model of porcine intestinal epithelial and immune cells. *Toxicology Letters*, 305, 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.01.013>
- HAYES, J. D., & DINKOVA-KOSTOVA, A. T. (2014). The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(4), 199–218. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.002>
- HU, Z. Y., YANG, S. J., CHANG, Y. H., WANG, X. Q., LIU, R. Q., JIANG, F. W., CHEN, M. S. WANG, J.-X., LIU, S., ZHU, H.-M., SHI, Y.-S., YI ZHAO, Y., & LI, J. L. (2024). AHR activation relieves deoxynivalenol-induced disruption of porcine intestinal epithelial barrier functions. *Journal of Hazardous Materials*, 480, 136095. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.136095>
- HUANG, C., WU, P., JIANG, W. D., LIU, Y., ZENG, Y.-Y., JIANG, J., KUANG, S.-Y., TANG, L., ZHANG, Y.-A., ZHOU, X.-Q., & FENG, L. (2018). Deoxynivalenol decreased the growth performance and impaired intestinal physical barrier in juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Fish & Shellfish Immunology*, 80, 376–391. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.06.013>
- HUMPF, H. U., SCHMELZ, E. M., MEREDITH, F. I., VESPER, H., VALES, T. R., WANG, E., MENALDINO, D. S., LIOTTA, D. C., & MERRILL, A. H. (1998). Acylation of naturally occurring and synthetic 1-deoxysphinganine by ceramide synthase. Formation of N-palmitoyl-aminopentol produces a toxic metabolite of hydrolysed fumonisin, AP1, and a new category of ceramide synthase inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 273(30), 19060–19064. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.30.19060>
- ISO, T., SUZUKI, T., BAIRD, L., & YAMAMOTO, M. (2016). Absolute amounts and status of the Nrf2-Keap1-Cul3 complex within cells. *Molecular and Cellular Biology*, 36(24), 3100–3112. <https://doi.org/10.1128/MCB.00389-16>
- ITO, K., MIMURA, J., & YAMAMOTO, M. (2010). Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: a historical overview. *Antioxidants & Redox Signaling*, 13(11), 1665–1678. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3222>
- ITO, K., CHIBA, T., TAKAHASHI, S., ISHII, T., IGARASHI, K., KATOH, Y., OYAKE, T., HAYASHI, N., SATOH, K., HATAYAMA, I., YAMAMOTO, M., & NABESHIMA, Y. (1997). An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 236(2), 313–322. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6943>
- Ji, Y., SANATKUMAR, B., NYAMAGAUD, S. B., SREEHARSHA, N., MISHRA, A., GUBBIYAPPA, S. K., & SINGH, Y. (2020). Sitagliptin protects liver against aflatoxin B1-induced hepatotoxicity through upregulating Nrf2/ARE/HO-1 pathway. *BioFactors*, 46(1), 76–82. <https://doi.org/10.1002/biof.1573>
- JIA, R., LIU, W., ZHAO, L., CAO, L., & SHEN, Z. (2020). Low doses of individual and combined deoxynivalenol and zearalenone in naturally moldy diets impair intestinal functions via inducing inflammation and disrupting epithelial barrier in the intestine of piglets. *Toxicology Letters*, 333, 159–169. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.07.032>
- KACHLEK, M., SZABÓ-FODOR, J., BLOCHNÉ BODNÁR, Z., HORVATOVICH, K., & KOVÁCS, M. (2017). Preliminary results on the interactive effects of deoxynivalenol, zearalenone and fumonisin B 1 on porcine lymphocytes. *Acta Veterinaria Hungarica*, 65(3), 340–353. <https://doi.org/10.1556/004.2017.033>
- KATIKA, M. R., HENDRIKSEN, P. J. M., VAN LOVEREN, H., & PEIJNENBURG, A. A. C. M. (2015). Characterization of the modes of action of deoxynivalenol (DON) in the human Jurkat T-cell line. *Journal of Immunotoxicology*, 12(3), 206–216. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2014.925995>
- KHANEHGAH, A. M., MARTINS, L. M., VON HERTWIG, A. M., BERTOLDO, R., & SANT'ANA, A. S. (2018). Deoxynivalenol and its masked forms: characteristics, incidence, control and fate during wheat and wheat-based products processing – a review. *Trends in Food Science and Technology*, 71, 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.10.012>
- KHAIRULLINA, A., RENHULDT, N. T., WIESENBERGER, G., BENTZER, J., COLLINGE, D. B., ADAM, G., & BÜLOW, L. (2022). Identification and functional characterisation of two oat UDP-glucosyltransferases involved in deoxynivalenol detoxification. *Toxins*, 14(7), 446. <https://doi.org/10.3390/toxins14070446>
- KLARIĆ, M. Š. (2012). Adverse effects of combined mycotoxins. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 63(4), 519–530. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-63-2012-2299>
- KOBAYASHI, A., KANG, M. I., OKAWA, H., OHTSUJI, M., ZENKE, Y., CHIBA, T., IGARASHI, K., & YAMAMOTO, M. (2004). Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2. *Molecular and Cellular Biology*, 24(16), 7130–7139. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.16.7130-7139.2004>
- KOBAYASHI, A., KANG, M. I., WATAI, Y., TONG, K. I., SHIBATA, T., UCHIDA, K., & YAMAMOTO, M. (2006). Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of Keap1. *Molecular and Cellular Biology*, 26(1), 221–229. <https://doi.org/10.1128/MCB.26.1.221-229.2006>

- KOVALSKY PARIS, M. P., SCHWEIGER, W., HAMETNER, C., STÜCKLER, R., MUEHLBAUER, G. J. VARGA, E., KRŠKA, R., BERTHILLER, F., & ADAM, G. (2014). Zearalenone-16-O-glucoside: a new masked mycotoxin. *Agricultural and Food Chemistry*, 62(5), 1181–1189. <https://doi.org/10.1021/jf405627d>
- KÖVESI, B., PELYE, C., ZÁNDOKI, E., MÉZES, M., & BALOGH, K. (2020). Combined effects of aflatoxin B1 and deoxynivalenol on the expression of glutathione redox system regulatory genes in common carp. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 104(5), 1531–1539. <https://doi.org/10.1111/jpn.13343>
- KÖVESI, B., KULCSÁR, S., ANCSIN, Z., ERDÉLYI, M., ZÁNDOKI, E., GÖMBÖS, P., BALOGH, K., & MÉZES, M. (2024). Multi-Fusarium mycotoxin exposure activates Nrf2 and AhR pathway in the liver of laying hens. *Toxicology Letters*, 391, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2023.12.006>
- KOWALSKA, K., HABROWSKA-GÓRCZYŃSKA, D. E., & PIASTOWSKA-CIESIELSKA, A. W. (2016). Zearalenone as an endocrine disruptor in humans. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 48, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.10.015>
- KOWALSKA, K., HABROWSKA-GÓRCZYŃSKA, D. E., URBANEK, K. A., DOMIŃSKA, K., & PIASTOWSKA-CIESIELSKA, A. W. (2018). Estrogen receptor α is crucial in zearalenone-induced invasion and migration of prostate cancer cells. *Toxins*, 10(3) 98. <https://doi.org/10.3390/toxins10030098>
- KOZIEŁ, M. J., KOWALSKA, K., & PIASTOWSKA-CIESIELSKA, A. W. (2021). Nrf2: a main responsive element in cells to mycotoxin-induced toxicity. *Archives of Toxicology*, 95(5), 1521–1533. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-02995-4>
- KUBENA, L. F., HUFF, W. E., HARVEY, R. B., PHILLIPS, T. D., & ROTTINGHAUS, G. E. (1989). Individual and combined toxicity of deoxynivalenol and T-2 toxin in broiler chicks. *Poultry Science*, 68(5), 622–626. <https://doi.org/10.3382/ps.0680622>
- KUBENA, L. F., EDRINGTON, T. S., HARVEY, R. B., BUCKLEY, S. A., PHILLIPS, T. D., ROTTINGHAUS, G. E., & CASPER, H. H. (1997). Individual and combined effects of fumonisin B1 present in Fusarium moniliforme culture material and T-2 toxin or deoxynivalenol in broiler chicks. *Poultry Science*, 76(9), 1239–1247. <https://doi.org/10.1093/ps/76.9.1239>
- KULCSÁR, S., KÖVESI, B., BALOGH, K., ZÁNDOKI, E., ANCSIN, Z., ERDÉLYI, M., & MÉZES, M. (2023). The co-occurrence of T-2 toxin, deoxynivalenol, and fumonisin B1 activated the glutathione redox system in the EU-limiting doses in laying hens. *Toxins*, 15(5), 305. <https://doi.org/10.3390/toxins15050305>
- KWAK, M. K., ITOH, K., YAMAMOTO, M., & KENSLER, T. W. (2002). Enhanced expression of the transcription factor Nrf2 by cancer chemopreventive agents: role of antioxidant response element-like sequences in the nrf2 promoter. *Molecular and Cellular Biology*, 22(9), 2883–2892. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.9.2883-2892.2002>
- LEE, W. Y., & PARK, H. J. (2023). T-2 mycotoxin induces male germ cell apoptosis by ROS-mediated JNK/p38 MAPK pathway. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 262, 115323. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115323>
- LEE, S. & HU, L. (2020) Nrf2 activation through the inhibition of Keap1–Nrf2 protein–protein interaction. *Medicinal Chemistry Research*, 29, 846–867. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02520-1>
- LEE, H. J., PYO, M. C., SHIN, H. S., RYU, D., & LEE, K. W. (2018). Renal toxicity through AhR, PXR, and Nrf2 signaling pathway activation of ochratoxin A-induced oxidative stress in kidney cells. *Food and Chemical Toxicology*, 122, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.004>
- LI, K., CAO, Z., GUO, Y., TONG, C., YANG, S., LONG, M., LI, P., & HE, J. (2020). Selenium yeast alleviates ochratoxin A-induced apoptosis and oxidative stress via modulation of the PI3K/AKT and Nrf2/Keap1 signaling pathways in the kidneys of chickens. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 4048706. <https://doi.org/10.1155/2020/4048706>
- LI, S., MUHAMMAD, I., YU, H., SUN, X., & ZHANG, X. (2019). Detection of Aflatoxin adducts as potential markers and the role of curcumin in alleviating AFB1-induced liver damage in chickens. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 176, 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.03.089>
- LIU, J., WANG, Y., CUI, J., XING, L., SHEN, H., WU, S., LIAN, H., WANG, J., YAN, X., & ZHANG, X. (2012). Ochratoxin A induces oxidative DNA damage and G1 phase arrest in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Toxicology Letters*, 211(2), 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.03.800>
- LIU, Y., & WANG, W. (2016). Aflatoxin B1 impairs mitochondrial functions, activates ROS generation, induces apoptosis and involves Nrf2 signal pathway in primary broiler hepatocytes. *Animal Science Journal*, 87(12), 1490–1500. <https://doi.org/10.1111/asj.12550>
- LIU, Q., WEN, J., ZHU, J., ZHANG, T., DENG, Y., & JIANG, J. (2019). Aromatic hydrocarbon receptor regulates chicken cytochrome P450 1A5 transcription: A novel insight into T-2 toxin-induced gene expression and cytotoxicity in LMH cells. *Biochemical Pharmacology*, 168, 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.07.023>

- LONG, M., YANG, S.H., SHI, W., LI, P., YANG GUO, Y., GUO, J., JIAN-BIN HE, J, -H., & ZHANG, Y. (2017). Protective effect of proanthocyanidin on mice Sertoli cell apoptosis induced by zearalenone via the Nrf2/ARE signalling pathway. *Environmental Science and Pollution Research*, 24, 26724–26733. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0123-y>
- MALEKINEJAD, F., FINK-GREMMEIS, J., & MALEKINEJAD, H. (2023). Zearalenone and its metabolite exposure directs oestrogen metabolism towards potentially carcinogenic metabolites in human breast cancer MCF-7 cells. *Mycotoxin Research*, 39(1), 45–56. <https://doi.org/10.1007/s12550-022-00472-0>
- MARESCA, M., MAHFOUD, R., GARMY, N., & FANTINI, J. (2002). The mycotoxin deoxynivalenol affects nutrient absorption in human intestinal epithelial cells. *Journal of Nutrition*, 132(9), 2723–2731. <https://doi.org/10.1093/jn/132.9.2723>
- MARIN, S., RAMOS, A. J., CANO-SANCHO, G., & SANCHIS, V. (2013). Mycotoxins: occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 218–237. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.047>
- MARIN-KUAN, M., EHRLICH, V., DELATOUR, T., CAVIN, C., & SCHILTER, B. (2011). Evidence for a role of oxidative stress in the carcinogenicity of ochratoxin A. *Journal of Toxicology*, 2011, 645361. <https://doi.org/10.1155/2011/645361>
- MARY, V. S., VALDEHITA, A., NAVAS, J. M., RUBINSTEIN, H. R. & FERNÁNDEZ-CRUZ, M. L. (2015). Effects of aflatoxin B₁, fumonisin B₁ and their mixture on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A induction. *Food and Chemical Toxicology*, 75, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.10.030>
- MCCORMICK, S. P., STANLEY, A. M., STOVER, N. A., & ALEXANDER, N. J. (2011). Trichothecenes: from simple to complex mycotoxins. *Toxins*, 3(7), 802–814. <https://doi.org/10.3390/toxins3070802>
- MCCORMICK, S., PRICE, N. P. J., & KURTZMAN, C. (2012). Glucosylation and other biotransformations of T-2 toxin by yeasts of the Trichomonascus Clade. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(24), 8694–8702. <https://doi.org/10.1128/AEM.02391-12>
- MCCORMICK, S., TAKAYUKI KATO, T., MARAGOS, C. M., & KURTZMAN, C. (2014). Anomerism of T-2 toxin-glucoside, masked mycotoxin in cereal crops. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(2), 731–738. <https://doi.org/10.1021/jf504737f>
- MIAO, W., HU, L., SCRIVENS, P. J., & BATIST, G. (2005). Transcriptional regulation of NF-E2 p45-related factor (NRF2) expression by the aryl hydrocarbon receptor-xenobiotic response element signaling pathway: Direct cross-talk between phase I and II drug-metabolizing enzymes. *Journal of Biological Chemistry*, 280(21), 20340–20348. <https://doi.org/10.1074/jbc.M412081200>
- MISHRA, S., DWIVEDI, P. D., PANDEY, H. P., & DAS, M. (2014). Role of oxidative stress in deoxynivalenol induced toxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 72, 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.06.027>
- MISHRA, S., TEWARI, P., CHAUDHARI, B. P., DWIVEDI, P. D., PANDEY, H. P., & DAS, M. (2016). Deoxynivalenol induced mouse skin tumor initiation: elucidation of molecular mechanisms in human HaCaT keratinocytes. *International Journal of Cancer*, 139(9), 2033–2046. <https://doi.org/10.1002/ijc.30260>
- MORALES-HERNÁNDEZ, A., GONZÁLEZ-RICO, F. J., ROMÁN, A. C., RICO-LEO, E. M., ALVAREZ-BARRIENTOS, A., SÁNCHEZ, L., MACIA, A., HERAS, S. R., GARCÍA-PÉREZ, J. L., MERINO, J. M., & FERNÁNDEZ-SALGUERO, P. M. (2016). Alu retrotransposons promote differentiation of human carcinoma cells through the aryl hydrocarbon receptor. *Nucleic Acids Research*, 44(10), 4665–4683. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw095>
- NAGL, V., SCHWARTZ, H., KRŠKA, R., MOLL, W. D., KNASMÜLLER, S., RITZMAN, N., ADAM, G., & BERTHILLER, F. (2012). Metabolism of the masked mycotoxin deoxynivalenol-3-glucoside in rats. *Toxicology Letters*, 213(3), 367–373. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.07.024>
- NAGL, V., WOECHEL, B., SCHWARTZ-ZIMMERMANN, H.-E., HENNIG-PAUKA, W.-D., MOLL, A. G., & BERTHILLER, F. (2014). Metabolism of the masked mycotoxin deoxynivalenol-3-glucoside in pigs. *Toxicology Letters*, 229(1), 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.032>
- NAIR, S., DOH, S. T., CHAN, J. Y., KONG, A. N., & CAI, L. (2008). Regulatory potential for concerted modulation of Nrf2- and Nfkb1-mediated gene expression in inflammation and carcinogenesis. *British Journal of Cancer*, 99, 2070–2082. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604749>
- NAM, L. B., & KEUM, Y. S. (2019). Binding partners of NRF2: Functions and regulatory mechanisms. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 678, 108184. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108184>
- OTSUKI, A., SUZUKI, M., KATSUOKA, F., TSUCHIDA, K., SUDA, H., MORITA, M., SHIMIZU, R., & YAMAMOTO, M. (2016). Unique cistrome defined as CsMBE is strictly required for Nrf2-sMaf heterodimer function in cytoprotection. *Free Radical Biology and Medicine*, 91, 45–57. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.005>
- PANIERI, E., TELKOPARAN-AKILLILAR, P., SUZEN, S., & SASO, L. (2020). The NRF2/KEAP1 axis in the regulation of tumor metabolism: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Biomolecules*, 10(5), 791. <https://doi.org/10.3390/biom10050791>

- PARASKEUAS, V., GRIELA, E., BOUZIOS, D., FEGEROS, K., ANTONISSEN, G., & MOUNTZOURIS, K. C. (2021). Effects of deoxynivalenol and fumonisins on broiler gut cytoprotective capacity. *Toxins*, 13(10), 729. <https://doi.org/10.3390/toxins13100729>
- PELYHE, C., KÖVESI, B., ZÁNDOKI, E., KOVÁCS, B., ERDÉLYI, M.; KULCSÁR, S., MÉZES, M., & BALOGH, K. (2018). Multi-trichothecene mycotoxin exposure activates glutathione-redox system in broiler chicken. *Toxicon*, 153, 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.08.010>
- PIERON, A., MIMOUN, S., MURATE, L. S., LOISEAU, N., LIPPI, Y., BRACARENSE, A.-P. F. L., LIAUBET, L., SCHATZMAYR, G., BERTHILLER, F., MOLL, W.-D., & OSWALD, I. P. (2016). Intestinal toxicity of the masked mycotoxin deoxynivalenol-3- β -D-glucoside. *Archives of Toxicology*, 90, 20237–2046. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1592-8>
- RIGHETTI, L., KÖRBER, T., ROLLI, E., GALAVERNA, G., SUMAN, M., BRUNI, R., & DALL'ASTA, C. (2019). Plant biotransformation of T2 and HT2 toxin in cultured organs of *Triticum durum* Desf. *Scientific Reports*, 9, 14320. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50786-w>
- PINTON, P., & OSWALD, I. (2014). Effect of deoxynivalenol and other type B trichothecenes on the intestine: a review. *Toxins*, 6(5), 1615–1643. <https://doi.org/10.3390/toxins6051615>
- PYO, M. C., CHOI, I. G., & LEE, K. W. (2021). Transcriptome analysis reveals the AhR, Smad2/3, and HIF-1 α pathways as the mechanism of ochratoxin A toxicity in kidney cells. *Toxins*, 13(3), 190. <https://doi.org/10.3390/toxins13030190>
- QING, H., HUANG, S., ZHAN, K., ZHAO, L., ZHANG, J., JI, C., & MA, Q. (2022). Combined toxicity evaluation of ochratoxin A and aflatoxin B1 on kidney and liver injury, immune inflammation, and gut microbiota alteration through pair-feeding pullet model. *Frontiers in Immunology*, 13, 920147. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.920147>
- REN, Z. H., DENG, H. D., DENG, Y. T., DENG, J. L., ZUO, Z. C., YU, S. M., SHEN, L. H., CUI, H. M., XU, Z. W., & HU, Y. C. (2016). Effect of the Fusarium toxins, zearalenone and deoxynivalenol, on the mouse brain. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 46, 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.06.028>
- REN, Z., DENG, H., DENG, Y., LIANG, Z., DENG, J., ZUO, Z., HU, Y., SHEN, L., SHUMIN YU, S., & CAO, S. (2017). Combined effects of deoxynivalenol and zearalenone on oxidative injury and apoptosis in porcine splenic lymphocytes in vitro. *Experimental and Toxicological Pathology*, 69(8), 612–617. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.05.008>
- REYES, H., REISZ-PORSZASZ, S., & HANKINSON, O. (1992). Identification of the Ah receptor nuclear translocator protein (ARNT) as a component of the DNA binding form of the Ah receptor. *Science*, 256(5060), 1193–1195. <https://doi.org/10.1126/science.256.5060.1193>
- RUAN, H., WANG, Y., HOU, Y., ZHANG, J., WU, J., ZGANG, F., SUI, M., LUO, J., & YANG, M. (2022). Zearalenone-14-glucoside is hydrolyzed to zearalenone by β -glucosidase in extracellular matrix to exert intracellular toxicity in KGN cells. *Toxins (Basel)*, 14(7), 458. <https://doi.org/10.3390/toxins14070458>
- RUIZ, M. J., FRANZOVA, P., JUAN-GARCÍA, A., & FONT, G. (2011a). Toxicological interactions between the mycotoxins beauvericin, deoxynivalenol and T-2 toxin in CHO-K1 cells in vitro. *Toxicon*, 58(4), 315–326. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.07.015>
- RUIZ, M. J., MACÁKOVÁ, P., JUAN-GARCÍA, A., & FONT, G. (2011b). Cytotoxic effects of mycotoxin combinations in mammalian kidney cells. *Food and Chemical Toxicology*, 49(10), 2718–2724. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.07.021>
- RUSHMORE, T. H., MORTON, M. R., & PICKETT, C. B. (1991). The antioxidant responsive element. Activation by oxidative stress and identification of the DNA consensus sequence required for functional activity. *Journal of Biological Chemistry*, 266(18), 11632–11639. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)99004-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)99004-6)
- 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>
- SCHNEKENBURGER, M., PENG, L., & PUGA, A. (2007). HDAC1 bound to the Cyp1a1 promoter blocks histone acetylation associated with Ah receptor-mediated trans-activation. *Biochimica et Biophysica Acta – Gene Structure and Expression*, 1769(9–10), 569–578. <https://doi.org/10.1016/j.bbaexp.2007.07.002>
- SCHUHMACHER-WOLZ, U., HEINE, K., & SCHNEIDER, K. (2010). Report on toxicity data on trichothecene mycotoxins HT-2 and T-2 toxins. *EFSA Supporting Publications*, 7(7), EN-65. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2010.en-65>
- SHI, D., LIAO, S., GUO, S., LI, H., YANG, M., & TANG, Z. (2015). Protective effects of selenium on aflatoxin B1-induced mitochondrial permeability transition, DNA damage, and histological alterations in duckling liver. *Biological Trace Element Research*, 163, 162–168. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0189-z>
- SHIN, H. S., LEE, H. J., PYO, M. C., RYU, D., & LEE, K. W. (2019). Ochratoxin A-induced hepatotoxicity through phase I and phase II reactions regulated by AhR in liver cells. *Toxins*, 11(7), 377. <https://doi.org/10.3390/toxins11070377>

- SIRI-ANUSORNSAK, W., KOLAWOLE, O., MAHAKARNCHANAKUL, W., GREER, B., PETCHKONGKAEW, A., MENEELY, J., ELLIOTT, C., & VANGNAI, K. (2022). The occurrence and co-occurrence of regulated, emerging, and masked mycotoxins in rice bran and maize from Southeast Asia. *Toxins*, 14(8), 567. <https://doi.org/10.3390/toxins14080567>
- SMITH, M. C., MADEC, S., COTON, E., & HYMER, N. (2016). Natural co-occurrence of mycotoxins in foods and feeds and their in vitro combined toxicological effects. *Toxins*, 8(4), 94. <https://doi.org/10.3390/toxins8040094>
- SOBROVA, P., ADAM, V., VASATKOVA, A., BEKLOVA, M., ZEMAN, L., & KIZEK, R. (2010). Deoxynivalenol and its toxicity. *Interdisciplinary Toxicology*, 3(3), 94–99. <https://doi.org/10.2478/v10102-010-0019-x>
- STACHURSKA, A., CIESLA, M., KOZAKOWSKA, M., WOLFFRAM, S., BOESCH-SAADATMANDI, C., RIMBACH, G., JOZKOWICZ, A., DULAK, J., & LOBODA, A. (2013). Cross-talk between microRNAs, nuclear factor E2-related factor 2, and heme oxygenase-1 in ochratoxin A-induced toxic effects in renal proximal tubular epithelial cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(3), 504–515. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200456>
- SUGITA-KONISHI, Y., PARK, B. J., KOBAYASHI-HATTORI, K., TANAKA, T., CHONAN, T., YOSHUKAWA, K., & KUMAGAI, S. (2006). Effect of cooking process on the deoxynivalenol content and its subsequent cytotoxicity in wheat products. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 70(7), 1764–1768. <https://doi.org/10.1271/bbb.50571>
- SUN, L. H., LEI, M. Y., ZHANG, N. Y., ZHAO, L., KRUMM, C. S., & QI, D. S. (2014). Hepatotoxic effects of mycotoxin combinations in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 74, 289–293. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.10.020>
- SUZUKI, T., & YAMAMOTO, M. (2017). Stress-sensing mechanisms and the physiological roles of the Keap1-Nrf2 system during cellular stress. *Journal of Biological Chemistry*, 292(41), 16817–16824. <https://doi.org/10.1074/jbc.R117.800169>
- SVOBODA, T., LABUDA, R., SULYOK, M., KRŠKA, R., BACHER, M., BERTHILLER, F., & ADAM, G. (2024). Fusarium sporotrichioides produces two HT-2- α -glucosides on rice. *Toxins*, 16(2), 99. <https://doi.org/10.3390/toxins16020099>
- OKASHA, H., SONG, B., & SONG, Z. (2024). Hidden hazards revealed: mycotoxins and their masked forms in poultry. *Toxins*, 16(3), 137. <https://doi.org/10.3390/toxins16030137>
- SHEPHERD, G. S., THIEL, P. G., SYDENHAM, E. W., & SAVARD, M. E. (1995). Fate of a single dose of ¹⁴C-labelled fumonisin B1 in vervet monkeys. *Natural Toxins*, 3, 145–150. <https://doi.org/10.1002/nt.2620030305>
- TAGUCHI, K., TAKAKU, M., EGNER, P. A., MORITA, M., KANEKO, T., MASHIMO, T., KENSLE, T. W., & YAMAMOTO, M. (2016). Generation of a new model rat: Nrf2 knockout rats are sensitive to aflatoxin B1 toxicity. *Toxicological Sciences*, 152(1), 40–52. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw065>
- TAKEI, K., HASHIMOTO-HACHIYA, A., TAKAHARA, M., TSUJI, G., NAKAHARA, T., & FURUE, M. (2015). Cynaropicrin attenuates UVB-induced oxidative stress via the AhR-Nrf2-Nqo1 pathway. *Toxicology Letters*, 234(2), 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.02.007>
- TAN, Z., HUANG, M., PUGA, A., & XIA, Y. (2004). A critical role for MAP kinases in the control of Ah receptor complex activity. *Toxicological Sciences*, 82(1), 80–87. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh228>
- TAN, H., ZHOU, H., GUO, T., ZHOU, Y., ZHANG, Q., ZHANG, Y., & MA, L. (2022). Recent advances on formation, transformation, occurrence, and analytical strategy of modified mycotoxins in cereals and their products. *Food Chemistry*, 405, 134752. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134752>
- THEUMER, M. G., CÁNEPA, M. C., LÓPEZ, A. G., MARY, V. S., DAMBOLENA, J. S., & RUBINSTEIN, H. R. (2010). Subchronic mycotoxicoses in Wistar rats: assessment of the in vivo and in vitro genotoxicity induced by fumonisins and aflatoxin B1, and oxidative stress biomarkers status. *Toxicology*, 268(1–2), 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.12.007>
- TSUJI, N., FUKUDA, K., NAGATA, Y., OKADA, H., HAGA, A., SHIORI HATAKEYAMA, S., YOSHIDA, S., OKAMOTO, T., HOSAKA, M., SEKINE, K., OHTAKA, K., YAMAMOTO, S., OTAKA, M., GRAVE, E., & ITOH, H. (2014). The activation mechanism of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) by molecular chaperone HSP90. *FEBS Open Bio*, 4(1), 796–803. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2014.09.003>
- URBANEK, K. A., HABROWSKA-GÓRCZYŃSKA, D. E., KOWALSKA, K., STAŃCZYK, A., DOMIŃSKA, K., & PIASTOWSKA-CIESIELSKA, A. W. (2018). Deoxynivalenol as potential modulator of human steroidogenesis. *Journal of Applied Toxicology*, 38(12), 1450–1459. <https://doi.org/10.1002/jat.3623>
- WAN, L. Y. M., TURNER, P. C., & EL-NEZAMI, H. (2013). Individual and combined cytotoxic effects of Fusarium toxins (deoxynivalenol, nivalenol, zearalenone and fumonisins B1) on swine jejunal epithelial cells. *Food and Chemical Toxicology*, 57, 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.03.034>
- WANG, W. J., XU, Z. L., YU, C., & XU, X. H. (2017). Effects of aflatoxin B1 on mitochondrial respiration, ROS generation and apoptosis in broiler cardiomyocytes. *Animal Science Journal*, 88(10), 1561–1568. <https://doi.org/10.1111/asj.12796>

- WANG, Y. L., ZHOU, X. Q., JIANG, W. D., WU, P., LIU, Y., JIANG, J., WANG, S.-W., KUANG, S.-Y., TANG, L., & LIN FENG, L. (2019). Effects of dietary zearalenone on oxidative stress, cell apoptosis, and tight junction in the intestine of juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Toxins*, 11(6), 333. <https://doi.org/10.3390/toxins11060333>
- WANG, S., & HANKINSON, O. (2002). Functional involvement of the Brahma/SWI2-related gene 1 protein in cytochrome P4501A1 transcription mediated by the aryl hydrocarbon receptor complex. *Journal of Biological Chemistry*, 277(14), 11821–11827. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110122200>
- WANG, J., TOLOSA, J., WANG, W., & YANG, X. (2025). Mycotoxins and fungal toxins: current status and future perspectives. *Toxins*, 17(4), 176. <https://doi.org/10.3390/toxins17040176>
- WATAI, Y., KOBAYASHI, A., NAGASE, H., MIZUKAMI, M., MCEVOY, J., SINGER, J. D., ITOH, K., & YAMAMOTO, M. (2007). Sub-cellular localization and cytoplasmic complex status of endogenous Keap1. *Genes to Cells*, 12(10), 1163–1178. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2443.2007.01118.x>
- WATTANASUNTORN, P., POAPOLATHEP, S., PHUEKTES, P., ALASSANE-KPEMBI, I., FINK-GREMMELS, J., OSWALD, I. P., & POAPOLATHEP, A. (2025). Apoptotic effect of combinations of T-2, HT-2, and diacetoxyscirpenol on human Jurkat T cells. *Toxins*, 17(4), 203. <https://doi.org/10.3390/toxins17040203>
- WEAVER, A. C., WEAVER, D. M., ADAMS, N., & YIANNIKOURIS, A. (2021). Co-occurrence of 35 mycotoxins: A seven-year survey of corn grain and corn silage in the United States. *Toxins*, 13(8), 516. <https://doi.org/10.3390/toxins13080516>
- YAMAMOTO, M., KENSLER, T. W., & MOTOHASHI, H. (2018). The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis. *Physiological Reviews*, 98(3), 1169–1203. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2017>
- YEAGER, R. L., REISMAN, S. A., ALEKSUNES, L. M., & KLAASSEN, C. D. (2009). Introducing the 'TCDD-inducible AhR-Nrf2 gene battery'. *Toxicological Sciences*, 111(2), 238–246. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp115>
- YOON, J. E., LEE, K. Y., SEOK, J. S., CHENG, W. N., KWON, H. C., JEONG, C. H., & HAN, S. G. (2019). Zearalenone induces endoplasmic reticulum stress and modulates the expression of phase I/II enzymes in human liver cells. *Toxins*, 12(1), 2. <https://doi.org/10.3390/toxins12010002>
- YOUSEF, M. I., SAAD, A. A., & EL-SHENNAWY, L. K. (2009). Protective effect of grape seed proanthocyanidin extract against oxidative stress induced by cisplatin in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47(6), 1176–1183. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.02.007>
- YU, Y.-H., LAI, Y.-H., HSIAO, F. S.-H. & CHENG, Y.-H. (2021). Effects of deoxynivalenol and mycotoxin adsorbent agents on mitogen-activated protein kinase signaling pathways and inflammation-associated gene expression in porcine intestinal epithelial cells. *Toxins*, 13(5), 301. <https://doi.org/10.3390/toxins13050301>
- ZHA, A., CUI, Z., QI, M., LIAO, S., CHEN, L., LIAO, P. & TAN, B. (2020). Dietary baicalin zinc supplementation alleviates oxidative stress and enhances nutrition absorption in deoxynivalenol challenged pigs. *Current Drug Metabolism*, 21(8), 614–625. <https://doi.org/10.2174/1389200221666200302124102>
- ZHANG, X., WANG, Y., VELKOV, T., SHUSHENG TANG, S. & DAI, C. (2018). T-2 toxin-induced toxicity in neuroblastoma-2a cells involves the generation of reactive oxygen, mitochondrial dysfunction and inhibition of Nrf2/HO-1 pathway. *Food and Chemical Toxicology*, 114, 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.010>
- ZHANG, Y., JIA, Z., YIN, S., SHAN, A., GAO, R., QU, Z., LIU, M., & NIE, S. (2014). Toxic effects of maternal zearalenone exposure on uterine capacity and fetal development in gestation rats. *Reproductive Sciences*, 21(6), 743–753. <https://doi.org/10.1177/1933719113512533>
- ZHANG, H., ZHENG, S., ZUO, Y., YU, Y., YANG, J., & TANG, Y. (2025). A novel glutathione-conjugates of deoxynivalenol biotransformation in vitro and the cytotoxic properties evaluation. *Food Research International*, 214, 116634. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2025.116634>
- ZHENG, S., LI, H., DONG, H., QI, F., ZHANG, B., YU, Q., LIN, B., JIANG, H., DU, H., LIU, Y., & YU, J. (2024). A preliminary study of T-2 toxin that cause liver injury in rats via the NF-κB and NLRP3-mediated pyroptosis pathway. *Toxicon*, 249, 108060. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.108060>
- ZHENG, W., WANG, B., LI, X., WANG, T., ZOU, H., GU, J., YUAN, Y., LIU, X., BAI, J., BIAN, J., & LIU, Z. (2018). Zearalenone promotes cell proliferation or causes cell death? *Toxins*, 10(5), 184. <https://doi.org/10.3390/toxins10050184>
- ZHOU, H. R., ISLAM, Z., & PESTKA, J. J. (2003). Rapid, sequential activation of mitogen-activated protein kinases and transcription factors precedes proinflammatory cytokine mRNA expression in spleens of mice exposed to the trichothecene vomitoxin. *Toxicological Sciences*, 72(1), 130–142. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg006>
- ZHU, Q., MA, Y., LIANG, J., WEI, Z., LI, M., ZHANG, Y., & JIAO, Y. (2021). AHR mediates the aflatoxin B1 toxicity associated with hepatocellular carcinoma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 299. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00794-y>

New trends in mycotoxin research

Benjámín Kövesi ¹, Szabina Kulcsár ¹, Miklós Mézes ²

¹ Hungarian University of Agriculture and Life Science,
HUN-REN-MATE Mycotoxins in the food chain research group, Kaposvár-Gödöllő, Hungary

² Hungarian University of Agriculture, Institute of Physiology and Nutrition, Department of Feed Safety,
Gödöllő, Hungary

Summary

Nowadays, there are many new directions in mycotoxin research. These include, for example, the development of analytical methods suitable for detecting an increasing number of mycotoxins and their metabolites produced in plants or animal organisms, and the increasingly accurate exploration of the mechanism of action of mycotoxins in certain organs in vitro and in in vivo models using laboratory and farm animal species. From the point of view of the mechanism of action, it is important to explore the signal transduction pathways activated by mycotoxins, which is also significant from a therapeutic point of view to reduce the adverse effects of mycotoxins. In addition to the well-known individual effects of mycotoxins, the study of multimycotoxin effects is an important area from a toxicological point of view, as these differ from individual effects and such contamination is generally to be expected under practical conditions. A partly new direction is the study of mycotoxin metabolites, such as masked mycotoxins, which are well known but still raise many unresolved questions regarding their formation and mechanism of action.

Keywords: xenobiotic transformation, antioxidant defence, masked mycotoxins, multi-mycotoxin exposure