

**EFEITOS BIOQUÍMICOS E BIOLÓGICOS DA MICOTOXINA
FUMONISINA EM ANIMAIS E HUMANOS****EFFECTS BIOCHEMICAL AND BIOLOGIC OF FUMONISIN MYCOTOXIN
IN ANIMALS AND HUMANS**

RENAN FALCIONI. Acadêmico do Curso de Graduação em Ciências Biológicas Bacharelado
/ Licenciatura da Universidade Estadual de Maringá - UEM

Endereço para correspondência: Rua Rio Barreiro, 658, Pq. Res. Tuiuti, Maringá, Paraná,
Brasil, CEP 87043-190. renanfalcioni@gmail.com

RESUMO

O presente trabalho teve como finalidade apresentar a micotoxina fumonisina, um metabólito secundário, produzido por fungos dos gêneros *Fusarium* e *Alternaria*, buscando organizando de forma sistêmica esses principais grupos de fungos produtores, tendo a principal espécie produtora o *Fusarium verticillioides*, buscando esclarecer melhor os seus efeitos bioquímicos relacionados à síntese de lipídios e biológicos. Organizando a suscetibilidade nos cereais de grande importância médica, biossíntese de lipídios, veterinária, leucoencefalomalácia em equinos e caprinos, edemas pulmonares em suínos, aves e econômica, quando atingem a colheita e pós-colheita da soja, milho, sorgo e trigo, os mais afetados. A alimentação de animais e humanos desses cereais contaminados, podem levar os organismos por meio de acumulação da micotoxina, causando efeitos, desde um simples mal estar até a morte, com uma dose letal variando de 0,3 a 18 mg/Kg. Apresentando ao metodologia de identificação, por meio de técnicas de cromatografia líquida de camada delgada utilizando frequência de leitura em luz ultravioleta com comprimento de onda () = 365nm e também através do isolamento em meios de cultura em placas *petri* 100x20mm. Finalizamos com essa micotoxina emergente, sobre as recomendações estabelecidas pela Comunidade da Comissão Europeia em assuntos de alimentação e abastecimento.

PALAVRAS-CHAVE: Fumonisina. Micotoxinas. Alimentação. *Fusarium verticillioides* (Sacc.). Nirenb.

ABSTRACT

This study aimed to present the fumonisin mycotoxin, a secondary metabolite produced by fungi of the genus *Fusarium* and *Alternaria*, seeking systemic form of organizing these major groups of fungi producers, with the main producing species *Fusarium verticillioides*, seeking further clarify their biochemical effects related to lipid synthesis and biological. Organizing susceptibility in cereals of great medical importance, lipid biosynthesis, veterinary, leucoencephalomalacia in horses and goats, pulmonary edema

in pigs, birds and economical, when they reach the harvest and post-harvest of soybeans, corn, sorghum and wheat, the most affected. The feeding of animals and humans these contaminated cereals, may lead agencies through accumulation of mycotoxins, causing effects ranging from a simple malaise to death with a lethal dose ranging from 0.3 to 18 mg / kg. Presenting the methodology of identifying, by techniques of thin layer liquid chromatography using frequency reading ultraviolet light with a wavelength (λ) = 365 nm and also by isolation culture media in 100x20mm petri dishes. We end with this mycotoxin emerging on the recommendations established by the Community of the European Commission in matters of food and supplies.

KEYWORDS: *Fumonisin. Micotoxinas. Foods. Fusarium verticillioides (Sacc.) Nirenb.*

INTRODUÇÃO

As micotoxinas são consideradas metabólitos secundários dos fungos, podendo estar presentes em grande parte dos alimentos, bem como causam elevados prejuízos econômicos para os agricultores, principalmente produtores de cereais, além de causarem danos à saúde de animais e humanos (LINO *et al.*, 2004).

Os fungos filamentosos são os principais responsáveis pela produção dessas micotoxinas que podem apresentar colorações variadas e ações nos organismos neurotoxinas, citotóxicas, ou podendo ainda atuantes como bactericidas e antifúngicas, sendo catalogados cerca de 400 tipos dessas substâncias, mencionando ainda suas associações aos aspectos econômicos (MOSS, 1991).

Sete tipos de micotoxinas são considerados economicamente e toxicologicamente importantes: aflatoxinas, ocratoxinas, tricotecenos (desoxinivalenol), nivalenol, HT2-toxina, zearalenona e fumonisinas (FB₁ e FB₂) (CHARMLEY *et al.*, 1994).

Segundo Charmeley *et al.* (1994) as fumonisinas são produzidas por espécies do gênero *Fusarium* sendo os principais representantes os fungos: *Fusarium verticillioides* (Sacc.) Nirenb., *Fusarium proliferatum*, *Fusarium nygamai*, *Fusarium anthophilum*, *Fusarium Dlamini*, *Fusarium napiforme*, *Fusarium subglutinans*, *Fusarium polyphialidicum*, *Fusarium oxysporum*, sem esquecer-se de mencionar espécies do gênero *Alternaria sp.* (SCOTT & LAWRENCE, 1995; CHEN *et al.*, 1992; NELSON, 1992).

As fumonisinas são um grupo de micotoxinas, descoberto em 1988 por meio do isolamento de culturas de *F. verticillioides* MRC 826, sendo associada a doenças animais previamente conhecidas como a leucoencefalomalácia¹ equina e edema pulmonar suíno (LEESON *et al.*, 1995).

O interesse sobre as fumonisinas tem aumentado e, a nível mundial, a fim de melhor as conhecer, bem como aos prejuízos por elas provocados. Este grande interesse deve-se a duas razões fundamentais: ao fato das fumonisinas se encontrarem em concentrações mensuráveis no milho e ao fato de estudos epidemiológicos realizados as associarem ao câncer esofágico (EC) em humanos, bem como outras relações associadas a saúde de animais, plantas e cereais consumidos por humanos e rações para animais, estocagem de grãos, etc. (Fumonisin Page).

¹ É uma intoxicação altamente fatal em equinos, responsável por grande número de mortes nos EUA e outros países no início do século.

As fumonisinas são moléculas estruturalmente relacionadas e, até o momento, 16 foram isoladas e caracterizadas: Fumonisina B₁ (FB₁), FB₂, FB₃, FB₄, A₁, A₂, A₃, AK₁, C₁, C₃, C₄, P₁, P₂, P₃, PH_{1a}, PH_{1b} (Musser e Plattner, 1997; Ah-Seo e Won Lee, 1999). As análises de ressonância nuclear magnética e espectrometria de massa revelaram que a fumonisina B₁ é um diéster de propano 1,2,3 – ácido tricarboxílico e 2-amino - 12,16 dimetil – 3, 5, 10, 14, 15 – penta-hidroxicosano em que nos C₁₄ e C₁₅ os grupos hidroxilas são esterificados com o grupo carboxi-terminal de propano 1,2,3 – ácido tricarboxílico (BEZUIDENHOUT *et al.*, 1988). As fumonisinas chamadas de FB₁ e FB₂ foram isoladas de cepa *F. verticillioides* (Sacc.) Nirenb. causadora de leucoencefalomalácia equina (GELDERBLOM *et al.*, 1988). Para Bezuidenhout *et al.*, (1988), nos revelou ainda, com suas contribuições as estruturas químicas das fumonisinas.

Segundo Scott (1993), as fumonisinas são moléculas fortemente polares, ao contrário de outras micotoxinas, as quais são solúveis em solventes orgânicos, as fumonisinas são hidrossolúveis, o que tem dificultado seu estudo. É provável que muitas outras micotoxinas permaneçam ainda desconhecidas, graças a essa característica de hidrossolubilidade.

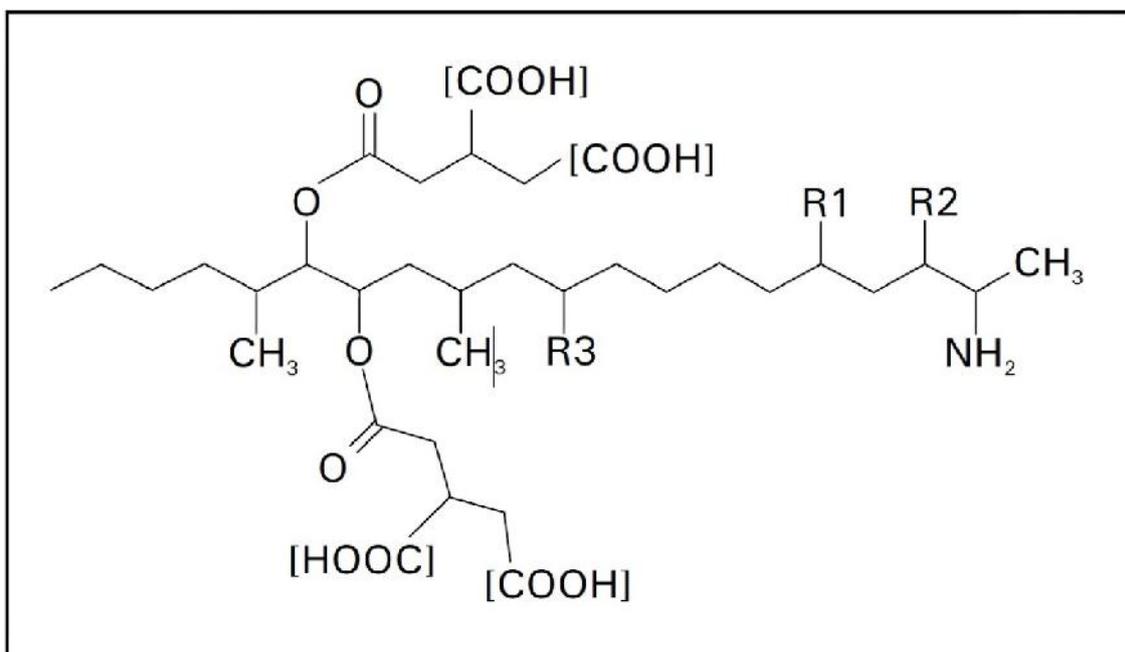


Figura 1. Estrutura Química da Fumonisina B₁ : R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = OH.

Seguindo a linha bioquímica Coulombe (1993) nos relata que caráter carcinogênico das fumonisinas parece não envolver uma interação com o DNA. Por outro lado, sua semelhança com a esfingosina sugere uma provável intervenção na biossíntese de esfingolipídios (SHIEER, 1992). A inibição da biossíntese dos esfingolipídios acarreta enormes problemas à atividade celular, uma vez que essas substâncias são essenciais para a composição da membrana, para a comunicação célula a célula, para a interação intracelular e a matriz celular, e para os fatores de crescimento (MERRIL *et al.*, 1993).

Em todas as espécies de animais estudadas verificou-se que a absorção das fumonisinas no tubo digestivo é pequena, sendo rapidamente eliminadas. O fígado e o rim são os órgãos que retêm a maior parte das fumonisinas absorvidas (FAO/WHO,

2001; WILLIAMS *et al.*, 2003). O modo de ação das fumonisinas relaciona-se com a sua interferência com o metabolismo da esfingosina - esfinganina (CIRILLO *et al.*, 2003), perturbando o metabolismo dos esfingolipídios (TURNER *et al.*, 1999).

Em estudos *in vivo* e *in vitro* foi demonstrado que as fumonisinas, com exceção da série A, são potentes inibidores competitivos da esfinganina N-aciltransferase e da esfingosina N-aciltransferase (ceramida sintetase) uma vez que, estruturalmente, são análogas de bases esfingóides. As enzimas anteriormente referidas são elementos chave para a via metabólica da biossíntese dos esfingolipídios. Deste modo, as fumonisinas podem alterar a concentração e a proporção entre a esfinganina e a esfingosina, diminuindo a biossíntese de esfingosina e acumulando esfinganina (RILEY *et al.*, 1994; TURNER *et al.*, 1999; DESAI *et al.*, 2002, CARRATÙ *et al.*, 2003).

Podem também bloquear a biossíntese de esfingolipídios complexos em células eucarióticas. Os esfingolipídios complexos desempenham funções muito importantes em nível de membrana estando também na base da formação de mensageiros secundários que controlam diferentes processos celulares, incluindo a expressão genética e a ativação/desativação de proteínas específicas (RILEY *et al.*, 1994).

A contaminação de alimentos e alimentos compostos com fumonisinas tem sido associada a doenças várias, quer em animais quer em humanos. As manifestações clínicas que decorrem das toxicoses provocadas pelas fumonisinas, bem como os órgãos atingidos variam de espécie para espécie.

Segundo Creppy *et al.* (2004) estas micotoxinas são citotóxicas e inibem a síntese proteica e do DNA, promovem stress oxidativo, induzem a fragmentação do DNA e interrompem o ciclo celular, contrariando informações apresentadas por Coulombe (1993), o que poderia resultar em graves problemas de saúde a quem fosse contaminado por essa micotoxina.

Em suínos, o consumo de milho contaminado por *F. verticillioides* (Sacc.) Nirenb. na safra de 1989, nos EUA, levou ao aparecimento de uma doença caracterizada por severo edema pulmonar e hidrotórax. Harrison *et al.* (1990) colheram milho de duas fazendas, onde 34 suínos adultos morreram de edema pulmonar, cinco dias após o consumo de alimento contaminado. Um fungo morfológicamente idêntico ao *F. verticillioides* (Sacc.) Nirenb. foi isolado e teores de 105 a 155mg/kg de FB₁ foram detectados na alimentação desses suínos. As alterações patológicas observadas nos animais mortos indicavam edema pulmonar e hidrotórax.

Estudos sobre os efeitos tóxicos das fumonisinas em aves foram conduzidos utilizando material de cultura de *F. verticillioides* (Sacc.) Nirenb., como fonte de contaminação. Ledoux *et al.* (1992) alimentaram pintinhos de um dia com dietas contendo níveis de 0, 100, 200, 300 e 400ppm de FB₁, durante 21 dias. O ganho diário de peso diminuiu com o aumento do nível de FB₁ na dieta. Lesões histopatológicas indicaram atrofia do timo, hiperplasia biliar e necrose hepática.

Os bovinos parecem ser menos susceptíveis aos efeitos adversos de FB₁. Osweiler *et al.* (1993) avaliaram os efeitos da administração de material de cultura de *F. verticillioides* (Sacc.) Nirenb. incorporado à dieta de 18 bezerros. Os alimentos continham 15, 31, 148mg de FB₁/kg e foram administrados durante o período de 30 dias. Os autores não observaram alterações no desempenho dos animais e houve apenas alterações das enzimas hepáticas (AST, GGT e lactato desidrogenase). O fornecimento aos bezerros, de dietas com níveis de FB₁ considerados tóxicos a equinos e suínos, não causaram alterações significativas nestes animais.

Estudos sobre a presença de FB₁ no leite sugerem que a contaminação por esta micotoxina pode ser teoricamente possível. Entretanto, alguns autores já observaram,

após a administração de FB₁ por via oral e intravenosa a vacas leiteiras, a não detecção de resíduos da toxina no leite (SCOTT *et al.*, 1994; RICHARD *et al.*, 1996).

Pesquisas realizadas com pessoas, que ingeriram alimentos contaminados com a micotoxina fumonisina, especialmente as populações África do Sul e da China, apresentam os números mais elevados de EC² do mundo. Enquanto no Ocidente o aparecimento deste tumor é atribuído a fatores como o tabaco e álcool, nas regiões referidas estes fatores não são considerados significativos (TURNER *et al.*, 1999).

As fumonisinas têm sido consideradas como suspeitas no aumento da incidência de alterações no tubo neural (NTD) entre a população que vive ao longo da fronteira Texas-México (STACK, 1998).

REFLEXÕES

Podemos perceber que as micotoxinas, em especial a fumonisina abordada nessa revisão, pode ser encontrar em cereais, como exemplo na soja, no milho. Esses grãos serão utilizados para alimentação animal (forma de ração) e humana utilizado na culinária tradicional, podem desencadear uma série de transtornos fisiológicos, bioquímicos, teratogênicos.

Percebemos que existem 16 variedades da fumonisina, e seu principal produtor, por meio de seu metabolismo secundário, podem ser os fungos pertencentes ao gênero *Fusarium* e *Alternaria* (ascomiceto). A prevenção para se evitar esse micotoxina, perigosa para aqueles que à ingerem, devem seguir recomendações como armazenar o alimento de forma a evitar a contaminação por esporos desses tipos de fungos, no armazenamento de cereais em silos, sempre garantindo qualidade na pré-colheita e pós-colheita, além de condições ambientais para o armazenamento. A rotação de cultura é recomendada pela Comunidade da Comissão Europeia, bem como a escolha do melhor híbrido para o plantio, planejamento da cultura, gestão dos solos e da cultura, colheita, secagem, armazenamento como dito, e transporte.

A sua dose letal está associada ao tamanho dos organismos envolvidos variando de 0,3 a 18 mg/Kg dependendo do organismo teste, contudo devemos ressaltar que por se ruma toxina, ela é biocumulativa no organismo, ou seja, sua acumulação no organismo podem desencadear problemas graves à saúde, como citados no trabalho.

Sua identificação por meio de cromatografia em camada delgada, através da comparação visual das amostras com padrão conhecido, com leitura em luz ultravioleta com comprimento de onda (λ) = 365nm.

Pesquisas ainda continuam a ser realizadas a fim de se descobrir mais variantes da fumonisina e possíveis novas interações com os organismos.

REFERÊNCIAS

1. Ah Seo, J., Won Lee, Y. *Natural occurrence of the C series of fumonisins in moldy corn*. Appl Environm Microbiol, v.65, p.1331-1334, 1999.
2. Bezuidenhout, S.C., Gelderblom, W.C.A., Gorst - Allman, C.P., et al. *Structure elucidation of the fumonisins, mycotoxins from Fusarium moniliforme*. J Chem Soc Chem Commun, p.743-745, 1988.
3. Carratù, M.R., Cassano, T., Coluccia, A. *Antinutritional effects of fumonisin B1 and pathophysiological consequences*. Toxicology Letters, v. 140-141, p. 459-463, 2003.

4. Charmley, L.L., Rosenberg, A.; Trenholm, H.L. *Factors responsible for economic losses due to Fusarium mycotoxin contamination of again, foods and feedstuffs*. In: Mycotoxins in Grains, Miller J.D. and Trenholm H.L. (eds). St Paul, MN. Eagan Press. p471, 1994.
5. Chen, J.; Mirocha, C.J.; Xie, W.; Hogge, L.; Olson, D. *Production of the mycotoxin fumonisin B1 by Alternaria alternata f. sp. lycopersici*. Appl. Environ. Microbiol.. v.58, p.3928-3931, 1992.
6. Coulombe Jr., R. A. *Biological action of mycotoxins*. Journal of Dairy Science, v. 76, p. 880-891, 1993.
7. Creppy, E.E., Chiarappa, P., Baudrimont, I., Borracci, P., Moukha, S. e Carratú, M.R. *Synergistic effects of fumonisin B1 and ochratoxin A: are in vitro cytotoxicity data predictive of in vivo acute toxicity?* Toxicology, v.201, p.115-123, 2004.
8. Desai, K., Sullards, M.C., Allegood, J., Wang, E., Schmelz, E.M., Hartl, M., Humpf, H-U., Liotta, D.C., Peng, Q. e Merrill, Jr, A.H. *Fumonisin and fumonisin analogs as inhibitors of ceramide synthase and inducers of apoptosis*. Biochimica et Biophysica Acta v.1585, p.188-192, 1992.
9. Doko, M.B., Rapior, S., Visconti, A. e Schjøth, J.E. *Incidence and levels of fumonisin contamination in maize genotypes grown in Europe and Africa*. J. Agric. Chem., v.43, p. 429-434, 1995.
10. Fao/Who. **Fifty-sixth meeting, Geneva, Summary and conclusions** (<http://www.who.int/pcs/jecfa/summary56.pdf>) 14-09-2012, 2002.
11. Fumonisin Page: Disponível em: <http://www.ansci.cornell.edu/courses/as625/1997term/park> Acessado em 15-09-2012.
12. Gelderblom, W.C.A., Jaskiewicz, K., Marasas, W.F.O. et al. *Fumonisin: novel mycotoxin with cancerpromoting activity produced by Fusarium moniliforme*. Appl Environm Microbiol, v.54, p.1806-1811, 1988.
13. Harrison, L.R., Colvin, B.M., Greene, J.T., et al. *Pulmonary edema and hidrothorax in swine produced by fumonisin B1 a toxic metabolite of Fusarium moniliforme*. J Vet Diagn Invest, v.2, p.217-221, 1990.
14. Henry, M.H.; Wyatt, R.D.; Fletchert, O.J. *The toxicity of purified fumonisin B1 in broiler chicks*. Poultry Science, v79, p.1378-1384, 2000.
15. Ledoux, D.R., Brown, T.P., Weibking, T.S., et al. *Fumonisin toxicity in broiler chicks*. J Vet Diagn Invest, v.4, p.330-333, 1992.
16. Leeson, S.; Diaz, G.; Summers, J.D. *Poultry metabolic disorders and mycotoxins*. University Books, Guelph, Ontario. p.352, 2005.
17. Lino, C. M.; Silva, L. J. G.; Pena, A. S. *Fumonisin: presença em alimentos, implicações na saúde e aspectos legislativos*. Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias. v.99, ed.552, p. 181-192, 2004.
18. Merril, A. H.; Van Echten, G.; Wang, E.; Sandhoff, K. *Fumonisin B1 inhibits sphingosine (sphinganine) N-acyltransferase and de novo sphingolip biosynthesis in cultured neuron in situ*. Journal of Biological Chemistry, v. 268, p. 2299-2306, 1993.
19. Moss, M.O. *Economic importance of mycotoxins-recent incidence in the United States*. Anim Science, v.27, p.3941-3949, 1991.
20. Musser, S.M., Plattner, R.D. *Fumonisin composition in culture of Fusarium moniliforme, Fusarium proliferatum and Fusarium nygamae*. J Agri Food Chem, v.45, p. 1169- 1173, 1997.
21. Nelson, P.E. *Taxonomy and biology of Fusarium moniliforme*. Mycopathol, v.117, p.29-36, 1992.
22. Richard, J.L., Meerdink, G., Maragos, C.M., et al. *Absence of detectable fumonisin in the milk cows fed Fusarium proliferatum (Nirenberg) culture material*. Mycopathol, v.133, p.123-126, 1996
23. Riley, R.T., Wang, E. e Merrill, A.H. *Liquid chromatographic determination of sphinganine and sphingosine: use of the free sphinganine-to-sphingosine ratio as a biomarker for consumption of fumonisin*. J. AOAC Int., v77(2), p.533- 540, 1994.
24. Scott, P.M. e Lawrence, G.A. *Analysis of beer for fumonisin* J. Food Protection. ed. 58. v12, 1995.
25. Scott, P.M. *Fumonisin*. Inst. J Microbiol, v.18, p.257-270, 1993
26. Scott, P.M., Delgado, T., Prelusky, D.B., et al. *Determination of fumonisin in milk*. J Environm Sci Health, v.29, p. 989-998, 1994.
27. Shier, W.T. *Sphingosine analogs: an emerging new class of toxins that includes the fumonisin*. Journal of Toxicology: Toxin Reviews, v. 11, p. 241-257, 1992.

28. Stack, M.E. (1998). *Analysis of fumonisin B1 and its hydrolysis product in tortillas*. J. AOAC Int., 81(4), 737-740.
29. Turner, P.C., Nikiema, P. e Wild, C.P. *Fumonisin contamination of food: progress in development of biomarkers to better assess human health risks*. Mutation Research, 443, 81-93, 1999.
30. Williams, L.D., Bacon, C.W., Meredith, F.I., Franzluebbers, A.J., Wyatt, R.D., Smith, M.A. e Riley, R.D. *Leaching and biding of fumonisins in soil microcosms*. J. Agric.Food. Chem., v.51, p.685-690, 2003.