

Mikotoxinok az élelmiszerekben

Toxikus hatások, idegrendszeri változások biomonitorozása

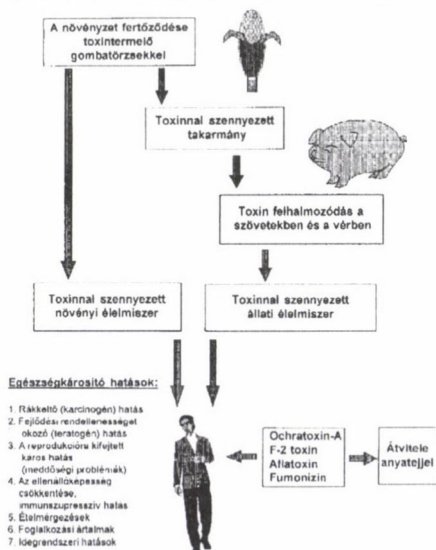
Az emberi életminőség javításának egyik legfontosabb tényezője az egészséges táplálék biztosítása. Ehhez nélkülözhetetlen a minőségi élelmiszer-előállítás, illetve az élelmiszerszennyező anyagok — köztük a mikroszkopikus gombák által termelt természetes toxinok, a mikotoxinok — eddig még ki nem mutatott kockázati szerepének feltárása. Vizsgálatainkban a különböző mikotoxinok közül a hazánkban világméretű összehasonlításban is nagy mennyiségben jelen lévő *Fusarium toxinok* viszonylag újabban azonosított csoportjának, a *fumonizinek*nek a táplálékláncbeli útját tekintjük át, az élő szervezetben pedig konkrétan az idegrendszerre kifejtett hatásukat kívánjuk feltárni. Ismeretes, hogy bár a fumonizin terhelés Magyarországon igen magas lehet, nálunk e vizsgálatok még nem kellő mértékben folynak. Az utóbbi években komplex szakmai és metodikai bázzissal rendelkező kutató-teamünk munkájának eredményeként több területen is figyelemre méltó eredmények születtek.

Célunk az, hogy a nélkülözhetetlen és elodázhatatlan *kockázatbecsléshez* és *kockázatkezeléshez* célorientált méréseket végezzünk, és mind elméleti, mind gyakorlati szempontból hiánypótló adatokat szolgáltatassunk. Mindezeket a toxikus anyagok gazdasági kártétele és a társadalom egészségének veszélyeztetettsége indokolja.

Általában a mikotoxinok — a növényi és állati eredetű táplálékkal — bekerülhetnek az emberi szervezetbe. Az 1. ábra a toxinok mozgását mutatja a táplálékláncban. A bal oldali nyíl jelzi a növényi eredetű, a jobb oldali nyilak pedig az állati eredetű élelem toxintartalmának útját. A bemutatott ábrán a jobb alsó sarokban látható, hogy a szervezetben egyidejűleg többféle mikotoxin is jelen lehet.

1. ábra

AZ EGYES TOXINOK MOZGÁSA A TÁPLÁLÉKLÁNCBAN



Az ábra bal oldalán, alul feltüntettük a toxinok egészségkárosító hatásait. A toxinok daganatkeltő, embriót károsító, szaporodásbiológiai problémákat okozó, az immunrendszert gyengítő hatása már bizonyított.

Az utóbbi időben került a tudományos érdeklődés előterébe és élénkült fel az idegrendszeri hatások vizsgálata, különösen a fumonizinek szerepével kapcsolatban. Kimutatott tény, hogy a fumonizin B1 a szfingolipid bioszintézist gátolja. A szfingolipidek az idegsejtek nyúlványaiban nagy mennyiségben találhatóak. A sejtek közötti kommunikációt, valamint a sejten belüli jeltovábbítást jelentősen befolyásolják. A szfingolipid bioszintézis gátlásával a fumonizinek az agy jeltovábbító mechanizmusait megváltoztathatják.

A nemzetközi szakirodalom szerint a toxinokkal kapcsolatos *holisztikus humán kockázatbecslés* lényege az ökológiai kockázat és a humán egészségügyi kockázat együttes értékelése. Gyakorlatilag két nagy területe van:

- a környezeti terhelés felmérése az ételmiszer-minőség ellenőrzéséig bezárólag, a biomonitorozást is igénybe véve,
- a másik terület a tolerálható, tudományosan megalapozott toxindózis megállapítása.

Ez ma még számos tudományos vonatkozásában világviszonylatban is nyitott kérdés, annak ellenére, hogy egy-két spekulatív javaslat időnként elhangzik ezzel kapcsolatban.

A mikotoxinok általában igen kis mennyiségben jutnak a szervezetbe. Káros hatásukat különösen akkor fejtik ki, ha a toxinexpozíció huzamosabb idejű. Más toxinokkal *additív vagy szinergista kölcsönhatás* léphet fel.

Az egészségkárosodás kockázatbecsléséhez és a hatékony kockázatkezeléshez funkcionális *biomonitorozás* szükséges, amikor a toxinhatalom mérőrendszere maga az élő anyag, a szervezet. Ilyen kísérletek emberen nem végezhetők. Mindössze közvetetten, megfigyelések alapján, illetve a vér, a vizelet elemzése, vagy más, nem invazív módszer segítségével következtethetünk az esetlegesen káros

hatásokra. A pontosabb, irányított vizsgálatokhoz ezért állatkísérletes modellrendszereket alkalmazunk.

Vizsgálataink az idegrendszeri (neurotoxikus) hatások kimutatására koncentrálnak. Ezek két csoportra oszthatók: akut és krónikus hatásokra (2. ábra). Az akut hatások többnyire a szabályozás felborulásával járnak, általában visszafordíthatók, reverzibilisek. A krónikus hatások ezzel szemben többnyire idegsejtpusztulást, maradandó károsodást okoznak, amelyek visszafordíthatatlanok, mivel az idegsejt felnőtt egyedben osztódásra képtelen, regenerációs képessége korlátozott.

2. ábra

NEUROTOXIKUS HATÁSOK

| AKUT HATÁSOK | KRÓNIKUS HATÁSOK |
|---|--|
| Szabályozás, homeosztázis felborulása | Maradandó sérülés, idegsejtpusztulás |
| Reverzibilis | Irreverzibilis |

A feladat: olyan dózisérték meghatározása és tudományos megalapozása, amely hosszan tartó, krónikus hatás esetén sem okoz maradandó változást, s ha lehet, átmeneti *funkcionális anomáliát* sem vált ki.

Kísérleteinkben a Debreceni Állat-egészségügyi Intézet által rendelkezésünkre bocsátott, ismert fumonizin tartalmú kukoricadara krónikus, több napon át tartó etetésének hatását vizsgáltuk az agyi bioelektromos aktivitás változására patkányon, in vivo és in vitro. Az állatok napi 3,9 mg fumonizint tartalmazó tápot kaptak.

- *In vivo* vizsgálatainkban szabadon mozgó állatokon az agykéreg nagyobb sejtpopulációjának működésváltozását elemeztük,

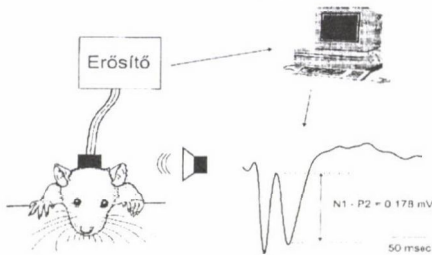
- *In vitro* vizsgálatainkban viszont az élő szervezetből kivett, és mesterségesen életben tartott agykéregszövet mikrohálózatainak reakcióit tanulmányoztuk.

Ilyen jellegű idegrendszeri mikotoxin-vizsgálatokat eddig még nem végeztek.

In vivo vizsgálatainkban (3. ábra) egy jól mérhető — a jobb sarokban látható — bioelektromos jel, az ún. kiváltott potenciál megváltozását elemeztük. A jelet a patkány számára releváns hangingerrel váltottuk ki, és a hallókéregbe beépített elektródok segítségével vezettük el. A jelet erősítés után számítógépen rögzítettük és dolgoztuk fel. A jel egyes hullámkomponenseinek csúcstól csúcsig mért nagyságát analizáltuk, 24 mérés átlaga alapján.

3. ábra

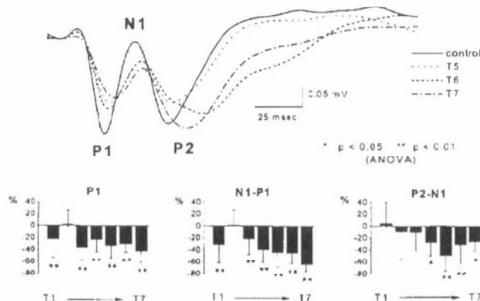
AGYI ELEKTROMOS AKTIVITÁS IN VIVO BIOMONITOROZÁSA



Az állatok a toxinos tápot a 4. nap után visszautasították. A potenciálok ezzel párhuzamos változása jól látható a 4. ábrán. A kontroll-görbe a toxinterhelés előtti állapotot mutatja, a másik három, a kontrollhoz képest csökkent amplitúdójú görbe a táplálék-visszautasítás után, az 5.—6.—7. napon mért válaszokat jeleníti meg. Az ábra alsó részén az

4. ábra

AGYI BIOELEKTROMOS VÁLASZOK VÁLTOZÁSA FUMONIZIN ETETÉS UTÁN



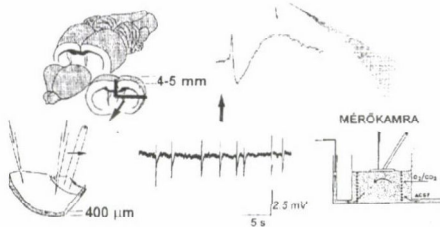
egyek, betűvel jelzett hullámkomponenseknek a kontrollhoz viszonyított százalékos csökkenését ábrázoltuk, az elsőtől a 7. napig. A csökkenés szignifikáns, 20 és 60% közötti érték.

Ezek az eredmények a fumonizinterhelés utáni szenzoros információfeldolgozás jelentős funkcionális zavarát, vagyis a külső környezeti ingerre adott reakció megváltozását jelzik.

In vitro kísérleteinkben a fumonizinterhelés után az állatok agykéregből 400 mikrométer vastagságú szeleteket metszettünk. A mérőkamrán átáramoltatott tápoldat biztosította az agykéregszelet életben maradásának feltételeit. A túlélő modellrendszeren monitoroztuk az agykéreg lokális mikrohálózatainak spontán aktivitását és kiváltott bioelektromos válaszait (5. ábra).

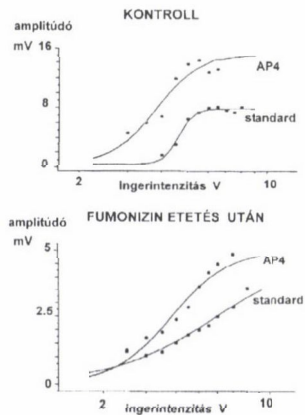
5. ábra

AGYI ELEKTROMOS AKTIVITÁS IN VITRO BIOMONITOROZÁSA



6. ábra

AGYSZELET KIVÁLTOTT VÁLASZAI



Az agyszelet elektromos ingerléssel kiváltott válaszait mind a kontrollvizsgálatokban, mind pedig a fumonizinkezelés után kétféle módon elemeztük (6. ábra):

- a normál agyfolyadékhoz hasonló összetételű standard tápoldatban,
- és egy, az agyi aktivitást fokozó anyag, a 4-aminopiridin alkalmazása során (a görbén AP4) jelöli).

Növekvő intenzitású ingerekre növekvő amplitúdójú válaszokat kaptunk valamennyi esetben. Azonban, ha a felső és az alsó grafikon Y-tengelyének léptékét tekintjük, láthatjuk, hogy a kontrollnál a felső érték a tengelyen 16 mV, míg a kezeltnél 5 mV. Ez azt jelenti, hogy a bioelektromos aktivitás a fumonizinkezelés után a harmadára csökken.

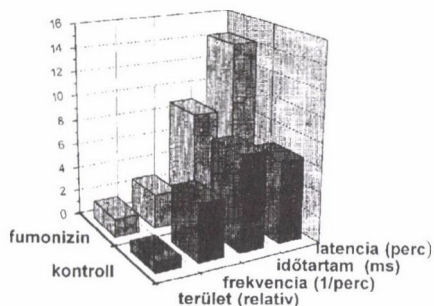
A spontán aktivitás egyes paramétereit is megváltoznak a fumonizinkezelés után. Az oszlopdiagramon (7. ábra) látható, hogy:

- megváltozik a jelforma, amit a görbe alatti terület változása jelez,
- a frekvencia a felére csökken,
- ugyanakkor a válasz időtartama elhúzódik,
- a megjelenési latencia a kontrollhoz képest két és félszeresére nő.

Mindezek az idegsejthálózat szignáltranszmissziós, jelátviteli folyamatainak

7. ábra

AGYSZELET SPONTÁN AKTIVITÁSÁNAK VÁLTOZÁSA FUMONIZIN ETETÉS UTÁN



— eddig ki nem mutatott — kvantifikálható, mennyiségileg egzakt módon jellemezhető funkcionális anomáliákra utalnak, amelyek megelőzhetik és jelezhetik a maradandó változások lehetőségét.

Kezdeti vizsgálataink után a dózis—hatás összefüggések finomabb jellemzésével, és a káros folyamatok felfüggeszthetőségének elemzésével fogunk továbblépni.