AGGIORNAMENTI SULLA CINETICA E SUL MECCANISMO D'AZIONE DELLE MICOTOSSINE DI INTERESSE PER LA VACCA DA LATTE*

CARLO NEBBIA

Dipl. ECVPT - Straordinario di Farmacologia e Tossicologia Veterinaria - Dipartimento di Patologia Animale - Università di Torino

Le micotossine (MT) possono essere definite prodotti secondari del metabolismo di un gran numero di specie fungine microscopiche. La presenza di determinate MT negli alimenti destinati a bovine da latte è particolarmente deleteria per una serie di motivi che possono essere così riassunti:

- riduzione del valore nutritivo della razione (effetto della contaminazione fungina);
- sindromi più o meno gravi (micotossicosi) spesso associate a ridotta produzione di latte;
- trasferimento di quote più o meno rilevanti di MT e di loro metaboliti nel latte, con perdite di valore economico legate alla mancata utilizzazione di tale derrata.

Nonostante le varie MT siano caratterizzate da un meccanismo d'azione peculiare, le sindromi che ne derivano presentano quadri generalmente complessi legati al fatto che lo stesso alimento può essere contaminato da più MT, in quanto miceti dello stesso genere o della stessa specie possono produrre tossine caratterizzate da struttura chimica ed azioni molto diverse fra loro. Occorre anche ricordare che le stesse MT possono essere sintetizzate da specie fungine diverse[1]. Le principali MT di interesse per la bovina da latte, le specie fungine tossigeniche e gli alimenti contaminati sono indicati in Tabella 1.

Per quanto riguarda la *cinetica*, la presenza del rumine rappresenta un fattore importante nel condizionare una minore sensibilità dei ruminanti in rapporto ai monogastrici nei confronti di numerose MT[2]. Reazioni di idrolisi e/o di riduzione determinano infatti la formazione di derivati meno tossici a carico di ocratossina A (OTA), desossinivalenolo (DON), tossina T2 e diacetossiscirpenolo (DAS), mentre aflatossina B1 (AFB1) e fumonisine non sembrano subire importanti fenomeni degradativi, soprattutto dal punto di vista quantitativo. Per contro, lo zearalenone viene ridotto in parte ad α- ed in parte a ß-zearalenolo, caratterizzati da attività estrogenica rispettivamente molto maggiore ed inferiore rispetto alla molecola parente. Occorre tuttavia rilevare che l'azione detossificante del rumine è influenzata da fattori quali tempo di persistenza e motilità ruminali e, soprattutto, quantità di micotossina in gioco. Ad esempio, nel corso di esperimenti *in vitro*, quantità fino a 10 ppm di DON sono state completamente inattivate a de-epossi DON ed altri metaboliti nel giro di 24 ore, mentre nel caso di concentrazioni superiori (50 ppm) le reazioni detossificanti sono risultate quantitativamente molto meno efficaci[3]. Dopo il passaggio del filtro ruminale, alcune MT a reazione acida (OTA, acido ciclopiazonico) possono venire già assorbite in ambito abomasale, mentre di norma l'assorbimento avviene in tratti diversi dell'intestino tenue in percentuale variabile a seconda della tossina e molto bassa per la fumonisina. In circolo le MT si legano soprattutto alle albumine e l'OTA può formare addotti stabili con la lisina che ne prolungano sensibilmente l'emivita plasmatica. In ambito epatico le MT subiscono reazioni di biotrasformazione diverse, catalizzate essenzialmente dal citocromo P450 e da riduttasi, esterasi ed enzimi coniugativi (glucuroniltransferasi, glutatione *S*-transferasi) alcune delle quali (soprattutto quelle mediate dal citocromo P450) a carattere bioattivante, altre invece a carattere detossificante[4]. Sotto questo profilo, proprio l'aumento delle conoscenze relative al metabolismo delle MT ha permesso di compiere significativi progressi nella comprensione della sensibilità di specie e del *meccanismo d'azione* di molte MT. Le principali biotrasformazioni epatiche di alcune MT di interesse per il bovino da latte ed il significato tossicologico dei relativi metaboliti sono illustrati in Tabella 2.

Se i meccanismi attraverso i quali le aflatossine e le ocratossine esercitano la loro azione tossica nei confronti rispettivamente del fegato e del rene sono noti nei dettagli da alcuni anni, soltanto recentemente, grazie alla messa a punto di metodiche biotecnologiche, si sono potuti dimostrare gli effetti negativi dello zearalenone e dei suoi metaboliti sulla maturazione di oociti bovini[5]. Del tutto peculiare è il caso delle tossine sintetizzate da due foraggiere, la *Festuca arundinacea* ed il *Lolium perenne*, parassitate rispettivamente da *Acremonium coenophialum* e *A. lolii*. Nel primo caso, l'alcaloide ergovalina, in virtù della proprietà di interagire con i recettori dopaminergici condivisa da altri alcaloidi dell'ergot, determina vasocostrizione per stimolazione degli α-recettori e contemporaneo blocco dei ß-recettori della muscolatura liscia vasale, nonché riduzione della sintesi della prolattina. L'insieme di tali meccanismi determinerebbe nelle vacche da latte la sindrome nota come "heat stress" caratterizzata da ipertermia, diminuita assunzione di alimento, marcata ipogalassia ed ipofer-

* Relazione tratta dal Convegno "Micotossine nella vacca da latte" tenutosi a Cremona il 24 ottobre 2002.

Tabella 1
Principali micotossine, specie fungine tossigeniche ed alimenti contaminati

Micotossine	Specie fungine	Alimenti contaminati
Aflatossine	*Aspergillus flavus; A. parasiticus*	Cereali, arachidi, sorgo, cotone (oleaginose)
Ocratossina A	*A. ochraceus; Penicillium viridicatum; P. cyclopium*	Cereali
Desossinival.	*Fusarium sporotrichioides; F. graminearum; F. poae*	Cereali
Tossina T2	*Fusarium sporotrichioides; F. poae*	Cereali
Zearalenone	*F. culmorum; F. graminearum; F. sporotrichioides*	Cereali (mais)
Fumonisine	*F. moniliforme*	Mais
Ergopeptine (ergovalina)	*Acremonium coenophialum*	*Festuca arundinacea*
Tossine tremorgeniche (lolitrem)	*Acremonium lolii*	*Lolium perenne*

Mod. da D'mello e Macdonald[3]

Tabella 2
Principali reazioni di biotrasformazione epatica di alcune micotossine nella specie bovina e loro tossicità rispetto alla molecola parente

Micotossine	*Reazione metabolica*	*Metaboliti prodotti*	*Tossicità (+/-)*
Aflatoss. B1	- Ossidazione (vari isoenzimi del cit. P450) - Riduzione - Coniugazione con GSH	AF epossido → AFM1-P1-Q1 → Aflatossicolo → GS-coniugati →	+++ (epatotossico e cancerog.) - (ma possibile epossidazione) +/- (riossidato ad AFB1) - (eliminati attraverso le urine)
Tossina T2	- Riduzione	HT2 →	++ (azione necrotizzante)
Ocratossina A	- Ossidazione (P450)	Vari OH-derivati →	?? (possibile genesi di metaboliti reattivi durante il metabolismo ossidativo)
DON	- Idrolisi	De-epossi DON →	-
Zearalenone	- Riduzione	ß-zearalenolo →	- (azione estrogenica)

Mod. da Galtier[4]

tilità[6]. Nel secondo caso, il loglio può contenere livelli pericolosi di tossine definite "tremorgeniche", fra le quali un derivato indol-terpenoide denominato lolitrem B, la cui presenza in concentrazioni molto basse (0,5 ppm) è stata recentemente messa in relazione in Francia con la comparsa in vacche da latte di una sindrome nervosa caratterizzata da irrequietezza, tremori, scuotimento del capo, ed incoordinazione dei movimenti, che ha imposto una diagnosi differenziale con la BSE[7].

Infine, anche se in condizioni sperimentali è stato dimostrato il passaggio di diverse MT nel latte[8], nella pratica poche di esse sembrano raggiungere concentrazioni pericolose per la salute pubblica. Fra queste, sicuramente la più importante è l'aflatossina M1 (AFM1), derivato idrossilato della AFB1 caratterizzato da proprietà mutagene e cancerogene inferiori rispetto alla molecola parente ma per il quale sono stati stabiliti limiti massimi Comunitari di 0,05 ppb (Reg. CEE 1525/98). È interessante rilevare che la concentrazione di AFM1 nel latte è maggiore nelle bovine ad alta produzione, con carry over (rapporto fra le concentrazioni della tossina nell'alimento e quelle nel latte) compreso fra 70:1 e 30:1[9]. Non si dispone al momento di indagini approfondite circa la presenza di residui di OTA e di zearalenone nel latte, anche se le reazioni biotrasformative operate dai ruminanti condizionano la presenza soprattutto di derivati meno tossici rispetto ai composti di partenza quali l'OT-α ed il ß-zearalenone, rispettivamente.

Bibliografia

1. Hollinger K., Ekperigin H.E. (1999). Mycotoxicosis in food producing animals. Vet. Clin. North Amer. 15, 133-165.
2. Yiannikouris A., Jouany J.P. (2002). Les mycotoxines dans les aliments des ruminants, leur devenir, leur devenir et leur effets chez l'animal. INRA Prod. Anim. 15, 3-16.
3. D'Mello J.P.F., Macdonald A.M.C. (1997). Mycotoxins. Anim. Feed. Sci. Technol. 69, 155-166.
4. Galtier P. (1999). Biotransformation and fate of mycotoxins. J. Toxicol. Toxin Review 18, 295-312.
5. Minervini F., Dell'Aquila M.E., Maritato F., Minoia P., Visconti A. (2001). Toxic effects of the mycotoxin zearalenone and its derivatives on in vitro maturation of bovine oocytes and 17ß estradiol level in mural granulosa cell cultures. Toxicology in Vitro 15, 489-495.
6. Hussein H.S., Brasel J.M. (2001). Toxicity, metabolism and impact of mycotoxins on humans and animals. Toxicology 167, 101-134.
7. Bony S., Collin E., Perret du Cray G., Ravel C., Delatour P. (1998). Endophyte toxicosis: observations on an outbreak of "ryegrass staggers " in a dairy cow herd in France. Revue Méd. Vét. 149, 628.
8. Fink-Gremmels J., Nebbia C. (1990). Importanza dei residui di micotossine nelle produzioni animali. Ann. Fac. Med. Vet. Torino XXXIII, 280-294.
9. Kuiper-Goodman T. (1991). Risk assessment of mycotoxins in animal-derived food products. Vet. Hum. Toxicol. 33, 325-328.