

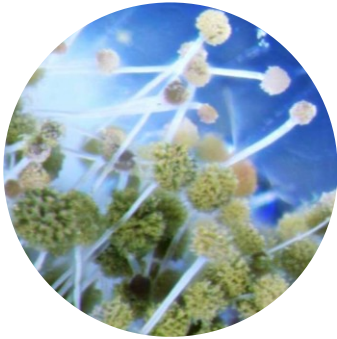
Aspergillus és Alternaria mikotoxinok és metabolizmusuk

Berze TÖK tábor 2025

Borsos Eszter

2025.07.10.

Kitekintés



Aspergillus flavus



Alternaria alternata



?

Kitekintés



Szint	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Alternaria alternata</i>	Modern ember
Ország	Gombák (<i>Fungi</i>)		Állatok (<i>Animalia</i>)
Törzs	Tömlősgombák (<i>Ascomycota</i>)		Gerinchúrosok (<i>Chordata</i>)
Osztály	Eurotiomycetes	Dothideomycetes	Emlősök (<i>Mammalia</i>)
Rend	Eurotiales	Pleosporales	Főemlősök (<i>Primates</i>)
Család	Trichocomaceae	Pleosporaceae	Emberszabásúak (<i>Hominidae</i>)
Nemzetség	<i>Aspergillus</i>	<i>Alternaria</i>	<i>Homo</i>
Faj	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Homo sapiens</i> ✓
Alfaj	–	–	<i>H. sapiens sapiens</i>

Bevezetés

„De hát ez természetes eredetű, úgyhogy biztosan egészséges!”



Bevizsgált,
mesterséges
anyagok



Természetes anyagok,
amikről semmit sem
tudunk

VISUALLY RANKING BIOTOXICITY

A biotoxin is a harmful substance that is produced by a living organism. We rank select biotoxins against other common toxic compounds.

Swiss physician Paracelsus once said, "the dose makes the poison". Any substance can be lethal to a living organism once it reaches a specific dose. For example, about 6L of water is enough to kill someone if drunk in one sitting.



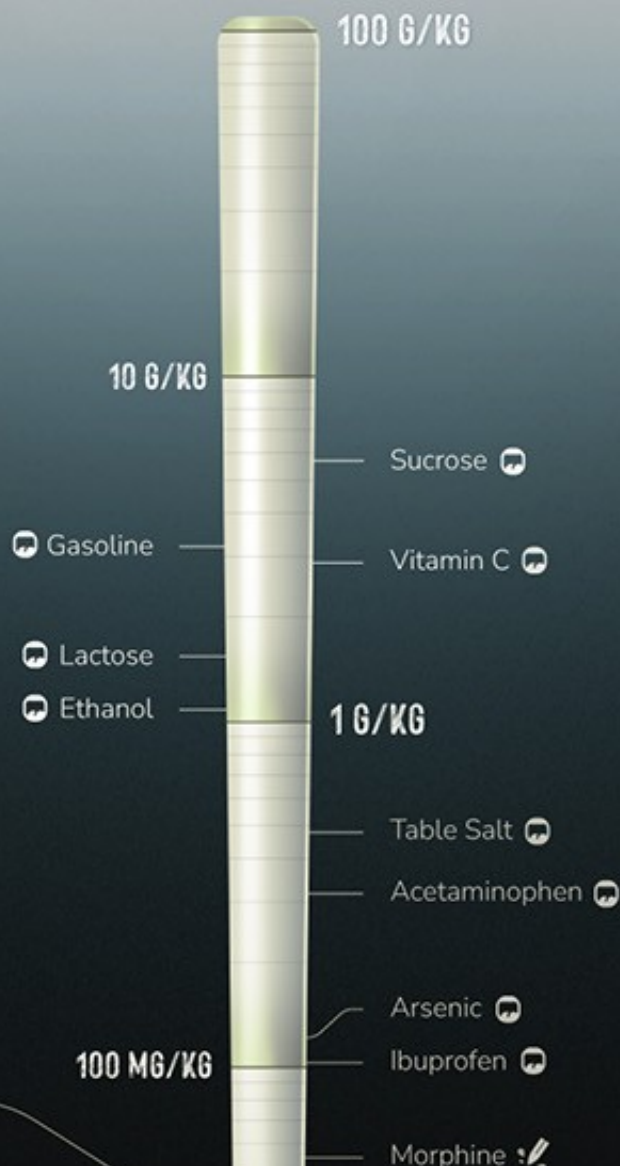
Poisons belonging to the kingdom of fungi are called mycotoxins.

Magic Mushrooms
Psilocybe semilanceata



 **Psilocybin**

LARGER DOSE
LESS TOXIC

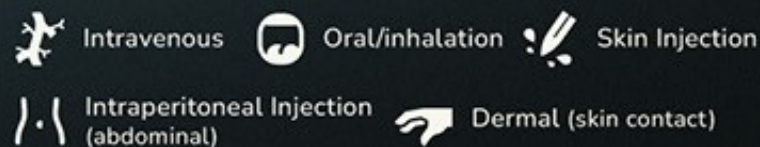


HOW THE TOXIC SCALE WORKS

Lethal Dose 50% (also LD50) is a unit for measuring toxicity. It represents the dose of a substance that causes the death of 50% of a population.

Dose is expressed as an amount of mass per kilogram of body weight. The scale on the left is a negative decimal logarithmic scale based on LD50 data. It works similarly but opposite to the Richter scale: as you travel downwards, the dose decreases in mass by a magnitude of 10. A smaller dose is more toxic, and so toxicity increases as you travel down this scale.

Toxicity changes based on how a poison or venom is administered. We report each biotoxin based on how likely it is to affect humans (or in some cases by what kind of data are available):



Note: No LD50 data exists for humans, and so this graphic extrapolates rodent data into how they might apply to an average 70kg human being. The accuracy and reliability of extrapolating rodent data for a human substitute is a frequent point of contention amongst scientific bodies. Factors like age, sex, body mass, medical history, and many more can have varying influences on toxicity. Therefore, this scale should be interpreted as an imprecise but general ranking of biotoxins for human beings.*

Poisons belonging to the kingdom of fungi are called mycotoxins.

Magic Mushrooms
Psilocybe semilanceata



☑ Psilocybin

Many mycotoxins are produced by molds.



☑ Citrinin

☑ Orellanine

☑ Ochratoxin

☑ Muscimol

Fly Agaric
Amanita muscaria



Aflatoxins are some of the most toxic mycotoxins.



☑ Aflatoxin B1

Many toxins are unique to groups of organisms, and specific species only.

Fire Salamander
Salamandra salamandra



☑ Samandarin

Poison that belongs to the
Bufo genus of toads.



☑ Bufotoxin

South African Scorpion
Parabuthus transvaalicus



☑ Kurtoxin

Black Mamba
Dendroaspis polylepis



☑ Calciseptine

Consuming saxitoxin causes paralytic shellfish poisoning



☑ Saxitoxin

100 MG/KG

Arsenic ☑

Ibuprofen ☑

Morphine ☑

Hydrochloric Acid (HCl) ☑

Caffeine & Aspirin ☑

10 MG/KG

Meth ☑

Vitamin D ☑

1 MG/KG

Cocaine ☑

Fentanyl ☑

100 µG/KG

Sarin ☑

Note: No LD50 data exists for humans, and so this graphic extrapolates* rodent data into how they might apply to an average 70kg human being. The accuracy and reliability of extrapolating rodent data for a human substitute is a frequent point of contention amongst scientific bodies. Factors like age, sex, body mass, medical history, and many more can have varying influences on toxicity. Therefore, this scale should be interpreted as an imprecise but general ranking of biotoxicity for human beings.

Plant toxins – called phytotoxins – are used as a form of defense.

Urushiol ☑



Toxin found in poison ivy, poison oak, and sumac

Capsaicin ☑



Chili Peppers
Genus *Capsicum*

Ricin ☑



Castor Beans
Ricinus communis

Abrin ☑



Jequirity Bean
Abrus precatorius

Aconitine ☑

Monkshood/Wolfsbane
Aconitum napellus

Commonly found in
poison dart frogs.



➔ **Batrachotoxin**

Black Widow Spider
Latrodectus hesperus



⚡ **Latrotoxin**

Ciguatoxin is found in the
guts of many reef fishes.



🐟 **Ciguatoxin**

Striated Surgeonfish
Ctenochaetus striatus



🐟 **Maitotoxin**

100 NG/KG

10 NG/KG

1 NG/KG

SMALLER DOSE
MORE TOXIC

The most toxic biocompounds in
the world are created by microbes.

**Diphtheria
Toxin** ⚡



Klebs-Löffler Bacillus
Corynebacterium diphtheriae

**Tetano-
spasmin** ⚡



Tetanus-causing Bacteria
Clostridium tetani

**Botulinum
Toxin** ⚡



Clostridium botulinum
This toxin is an ingredient
in commercial botox.
It also causes botulism.

Sources: See Visual Capitalist article for entire list of sources.

*Dose conversions were made using: Nair, A., Jacob, S., 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy* 7, 27. doi:10.4103/0976-0105.177703



RESEARCH, WRITING AND DESIGN Mark Belan



/visualcapitalist



@visualcap



visualcapitalist.com

Mikotoxinok



- ❖ Penészgombák másodlagos anyagcsere-termékei
- ❖ Több mint 300 mikotoxin ismert, amelyet 250 gombafaj termel
- ❖ Valamilyen káros hatásuk lehet az emberi és állati egészségre
- ❖ Az Egyesült Nemzetek Élelmezésügyi és Mezőgazdasági Szervezetének becslése szerint akár a világ élelmiszertermelésének 25%-a mikotoxinokkal szennyezett lehet
- ❖ Látható gomba szennyezés $\neq$ mikotoxin szennyezés!!!

Kockázatbecslés

- ❖ A mikotoxinokkal való szennyeződés egészségügyi kockázatot jelent
- ❖ Sok országban szabályozzák az élelmiszerekben és takarmányokban megengedett határértékeket
- ❖ De: jó toxikológiai adatok csak néhány mikotoxin esetében állnak rendelkezésre

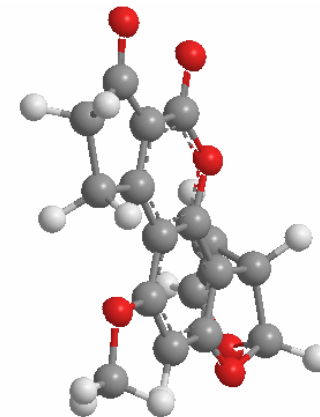
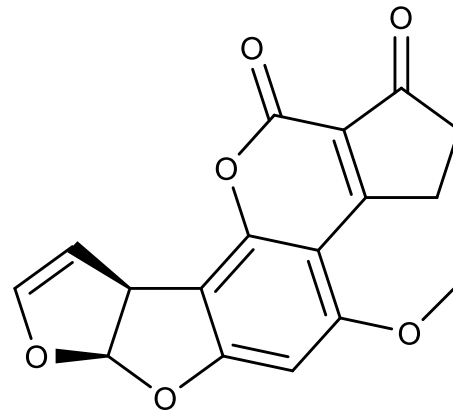
Aflatoxinok



Aspergillus flavus

- ❖ Több *Aspergillus* faj is termeli őket, pl. *Aspergillus parasiticus*
- ❖ Előfordulás:
földimogyoró, mogyoró, szerecsendió, pisztácia, mandula, füge, különböző gabonafélék, rizs
- ❖ Problémás: nedves tárolási körülmények és a nem megfelelő szellőzés
- ❖ Különösen érintettek a meleg, párás éghajlatú térségek (legintenzívebb aflatoxin szintézis: 25–30 °C)

Aflatoxin B1: a legmérgezőbb mikotoxin



Mit jelent az, hogy mérgező?

- ❖ Az egészségre káros, toxikus

A hatás több tényező függvénye:

Dózis: „*A dózis teszi a mérget.*” - Paracelsus

- ❖ Egy nő meghalt 2007-ben az USA-ban egy rádiós kihívás során („Hold Your Wee for a Wii”), mert túl sok (kb. 7,5 L) vizet ivott rövid idő alatt.
- ❖ Ilyenkor a vér nátriumszintje túl alacsony lesz → agyduzzanat, görcsök, akár halál is bekövetkezhet

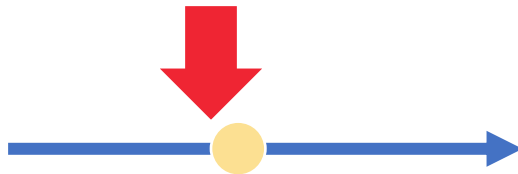
Mit jelent az, hogy mérgező?

- ❖ Az egészségre káros, toxikus

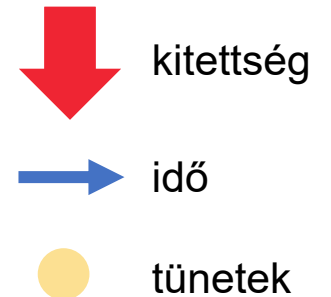
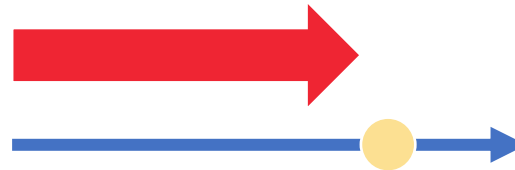
A hatás több tényező függvénye:

- ❖ Dózis: „*A dózis teszi a mérget.*” - Paracelsus
- ❖ Kinek a szervezetéről van szó? (gyerek vs. felnőtt, egészséges vs. Beteg ember)
- ❖ Hogyan jut be az anyag? (pl. lenyelés, belélegzés, bőrön át)
- ❖ Mennyi ideig van jelen? (akut vs. krónikus hatás)

Akut:

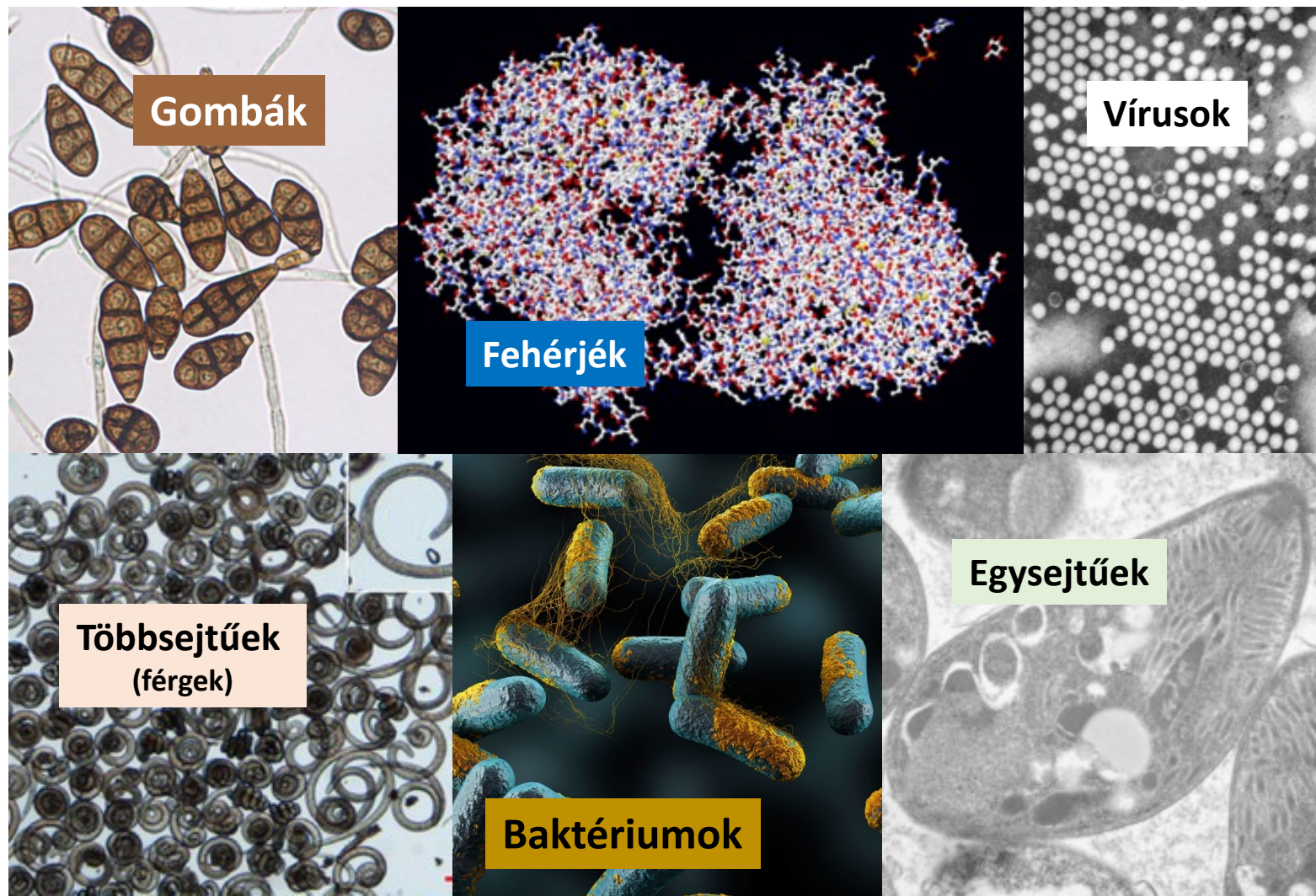


Krónikus:



A metabolizmus szerepe

Immunrendszer: a nagyobb betolakodók ellen



Nem működik 2000 Da alatti részecskék esetében

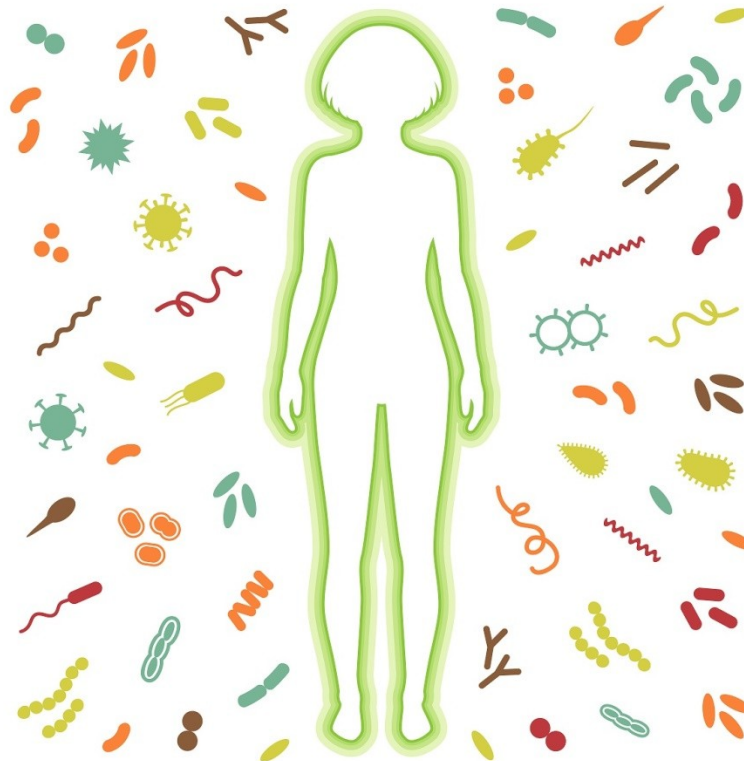
Szervezetünk védekezési mechanizmusai

Immunrendszer

- Nagy betolakodók ellen
- „Biológiai” veszély

Xenobiotikumok metabolizmusa

- Kis betolakodók ellen
- „Kémiai” veszély



Alapfogalmak – metabolizmus

❖ Anyagcsere/ anyagkicserélődés/ metabolizmus

- Az élő szervezetek legalapvetőbb és legátfogóbb életműködése
- Anyag-, energia- és információcsere a környezettel
- Lebontó és felépítő reakciók egysége
- Cél: élet (energiatermelés)

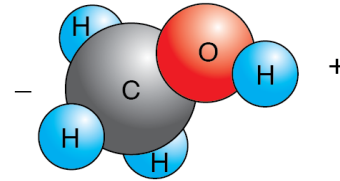
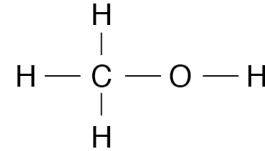
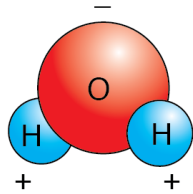
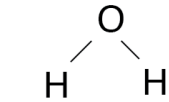
❖ Méregtelenítés/ detoxikáció/ detoxifikáció/ xenobiotikum-metabolizmus

Cél: védekezés az idegen anyagokkal szemben

Mód: az idegen anyag vízdíszhatóságának növelése

Mitől függ a vízoldhatóság?

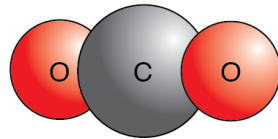
Poláris, hidrofil, lipofób, vízoldható



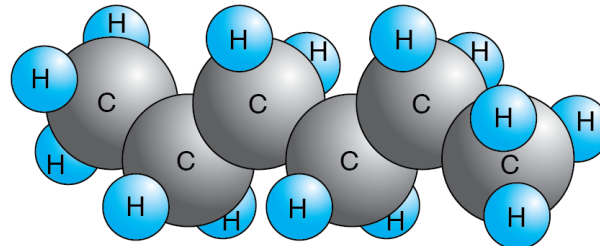
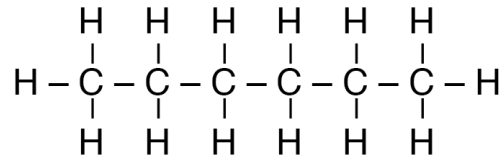
Apoláris, hidrofób, lipofil, inkább olajokban oldható



hydrogen



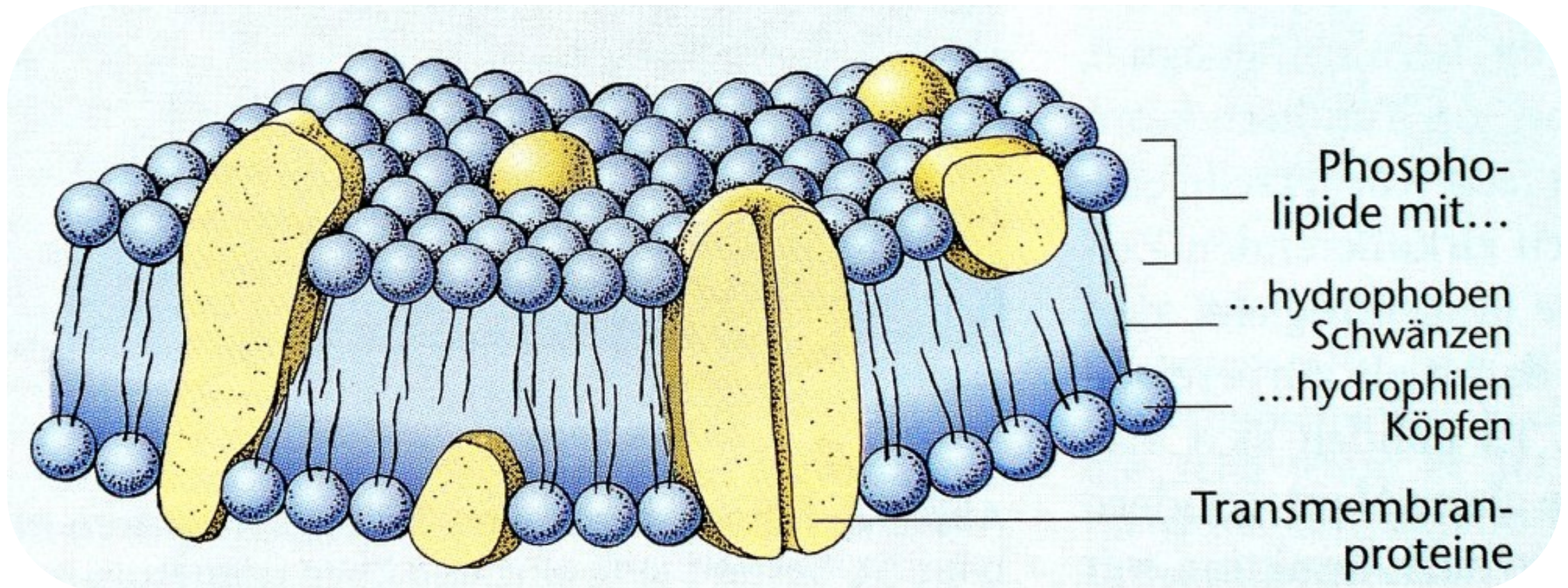
carbon dioxide



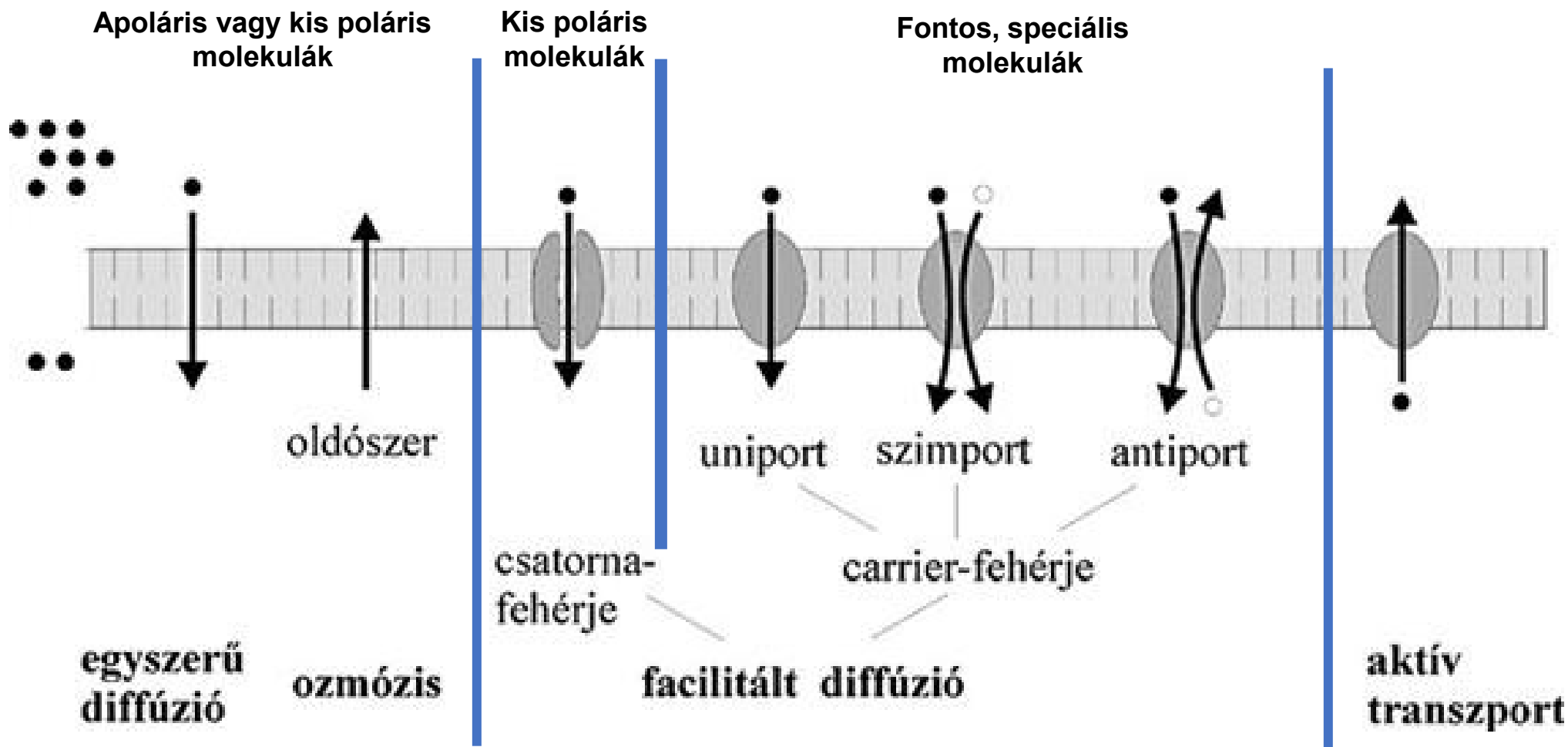
Xenobiotikumok metabolizmusa

Cél: védekezés az idegen anyagokkal szemben

Mód: az idegen anyag vízoldhatóságának növelése – miért?



Membrántranszport



A membrán szerepe

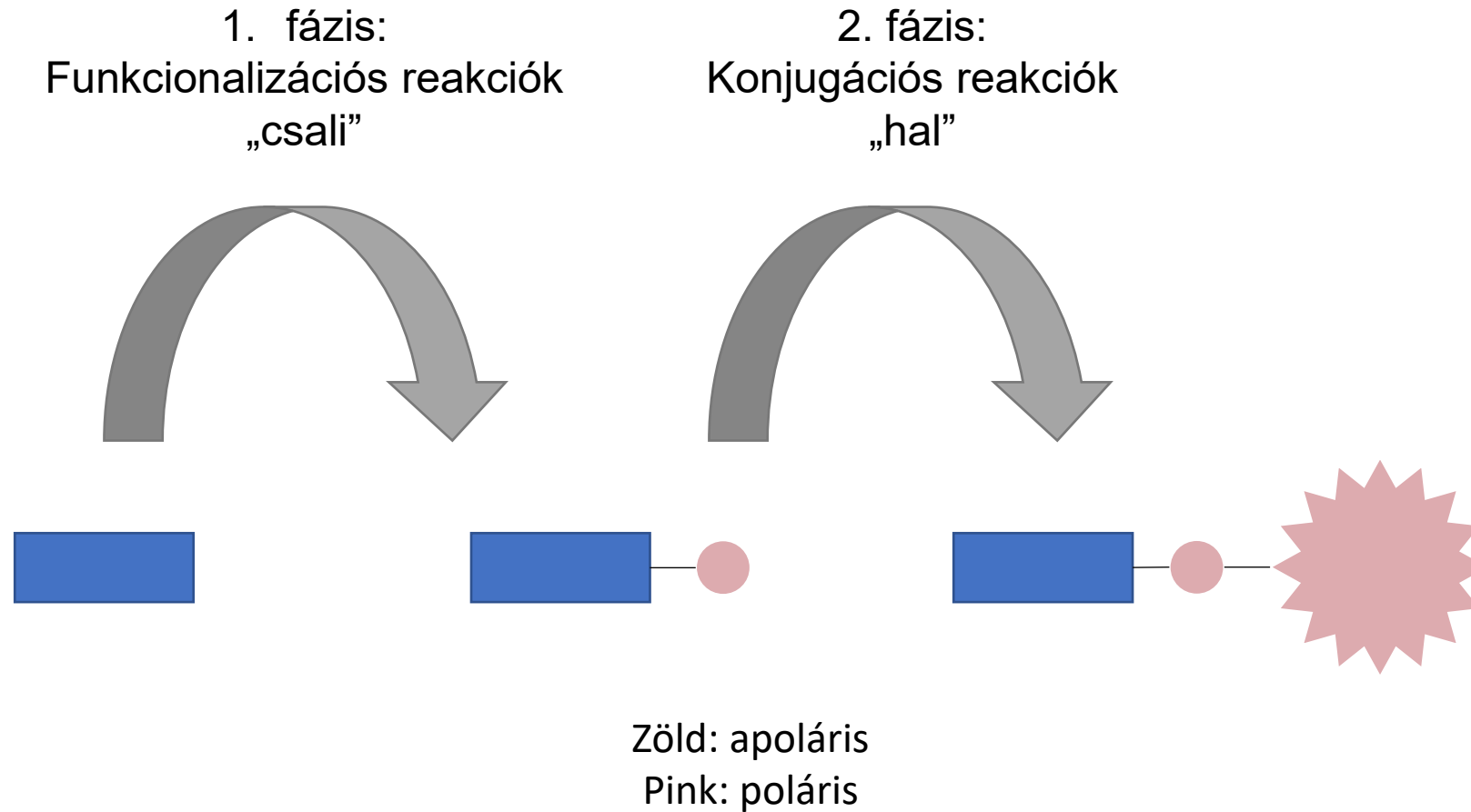
A vízoldható (hidrofil, poláris) anyagok transzportja a membránon keresztül „nehezebb”, mint az apoláris molekuláké

→ Ha az idegen anyagot polárisá tesszük, nem jut át a sejtmembránon és nem szívódik fel

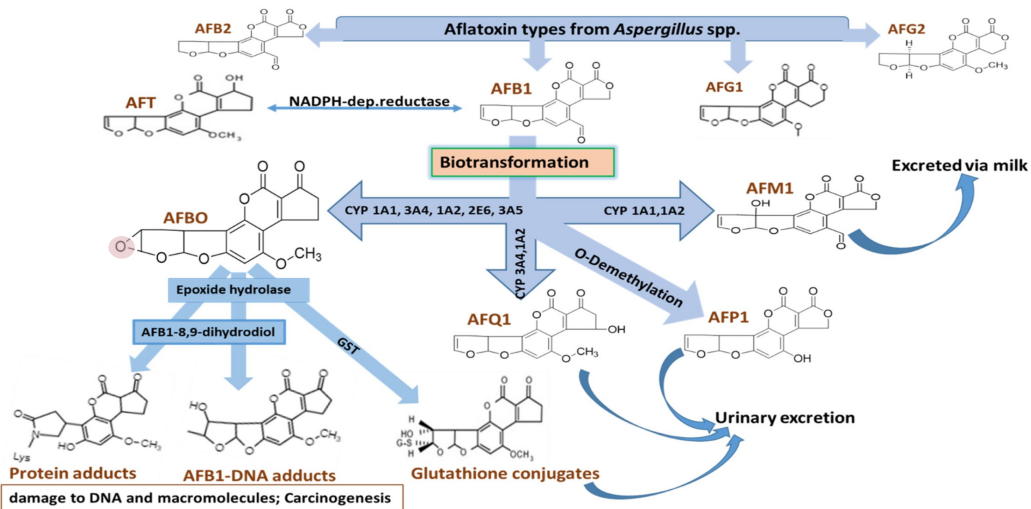


A metabolizmus két fázisa

Hogyan tegyük polárisabbá az idegen anyagokat?



De vajon ez mindig beválik?



Aflatoxin B1

- ❖ Jól felszívódik a vékonybélben
- ❖ Majdnem teljes mértékben átalakul (metabolizálódik)

Epoxidáció – főként a májban

- ❖ Enzimek: CYP1A2 és CYP3A4
- ❖ Eredmény: epoxid képződik → nagyon reaktív!

Méregtelenítés

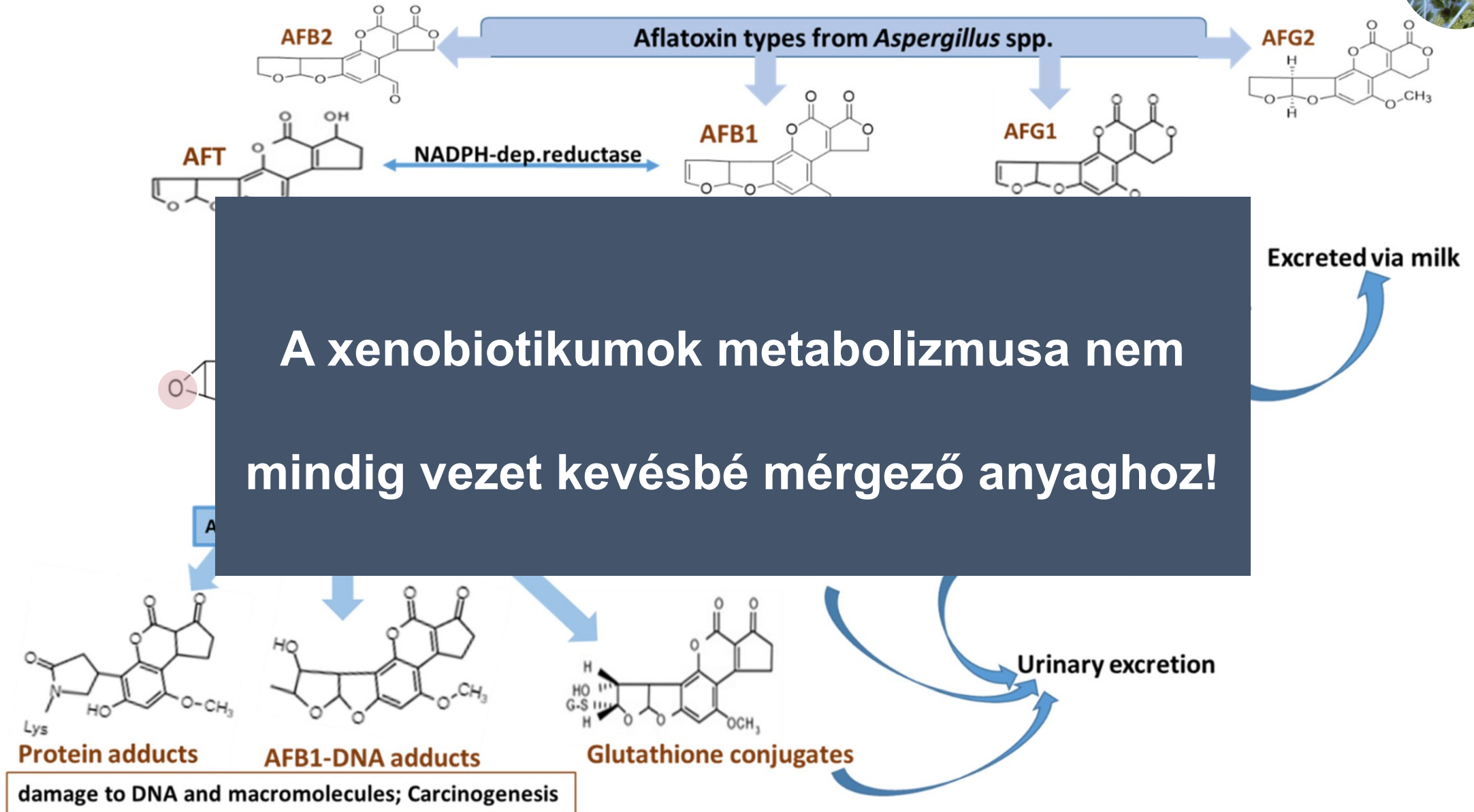
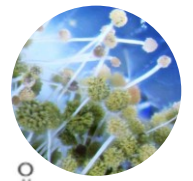
- ❖ Glutation-S-transzferáz enzimek segítségével
- ❖ Glutation (GSH) konjugációval → epoxid semlegesítése

Mérgező hatás

- ❖ Az epoxid hozzákötődik a DNS-hez: → N7-pozícióban lévő guanin bázishoz
- ❖ Ez mutációkat okoz → nagyon erős mutagén hatás

Aflatoxin B1 → legerősebb ismert mutagén mikotoxin

De vajon ez mindig beválk?

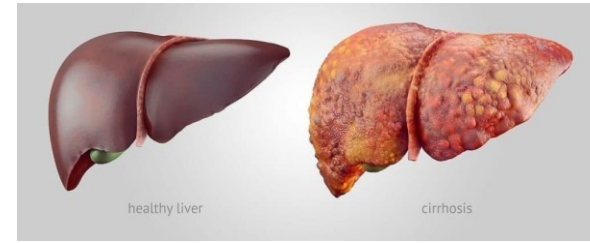


Kockázatbecslés

Kockázatbecslés (risk assessment)

- ❖ Def.: tudományos módszer a vegyi anyagok (pl. mikotoxinok) egészségügyi kockázatának felmérésére
- ❖ Miért van rá szükség? – Segít megállapítani, hogy egy anyag milyen mennyiségben jelenhet meg az élelmiszerekben biztonságosan
- ❖ Ki végzi? – Élelmiszerbiztonsági hatóságok (pl. EFSA, WHO, FAO, NÉBIH) és tudományos szakértői csoportok (pl. JECFA – Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)
- ❖ Fő lépései:
 - Veszélyazonosítás – Mit tudunk az anyagról? Mérgező? Mutagén?
 - Dózis-hatás elemzés – Mekkora mennyiségnél jelentkezik a káros hatás?
 - Expozícióbecslés – Mennyit fogyaszt belőle az ember?
 - Kockázat jellemzése – Van-e probléma? Milyen súlyos? Kik a veszélyeztetettek?

Kockázatbecslés: aflatoxin B1



- ❖ Nagyon erős mutagén és karcinogén (májrák)
- ❖ IARC 1-es csoportba sorolta: bizonyítottan rákkeltő emberben
- ❖ Kritikus szerv: máj (főleg krónikus expozíciónál)
- ❖ TDI (megengedett napi bevitel): nincs – genotoxikus, nincs biztonságos szint!
 - Ezért: ALARA-elv (As Low As Reasonably Achievable – a lehető legalacsonyabbra csökkenteni a bevitelt)
- ❖ Kockázatbecslés alapján határértékek: EU:Mogyoró, mandula, pisztácia stb.: max. 2 µg/kg AFB1
- ❖ Gyerekeknek szánt élelmiszerek: még szigorúbb (pl. 0,1 µg/kg)

Kockázatbecslés: alternariol

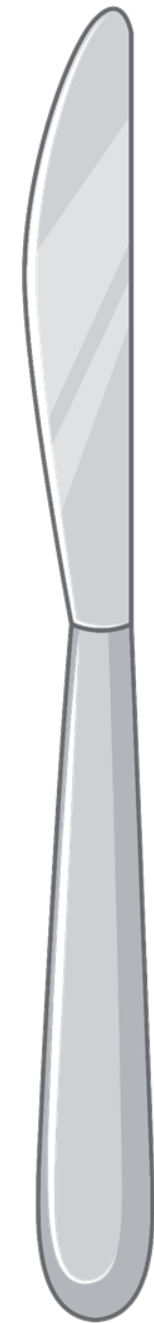
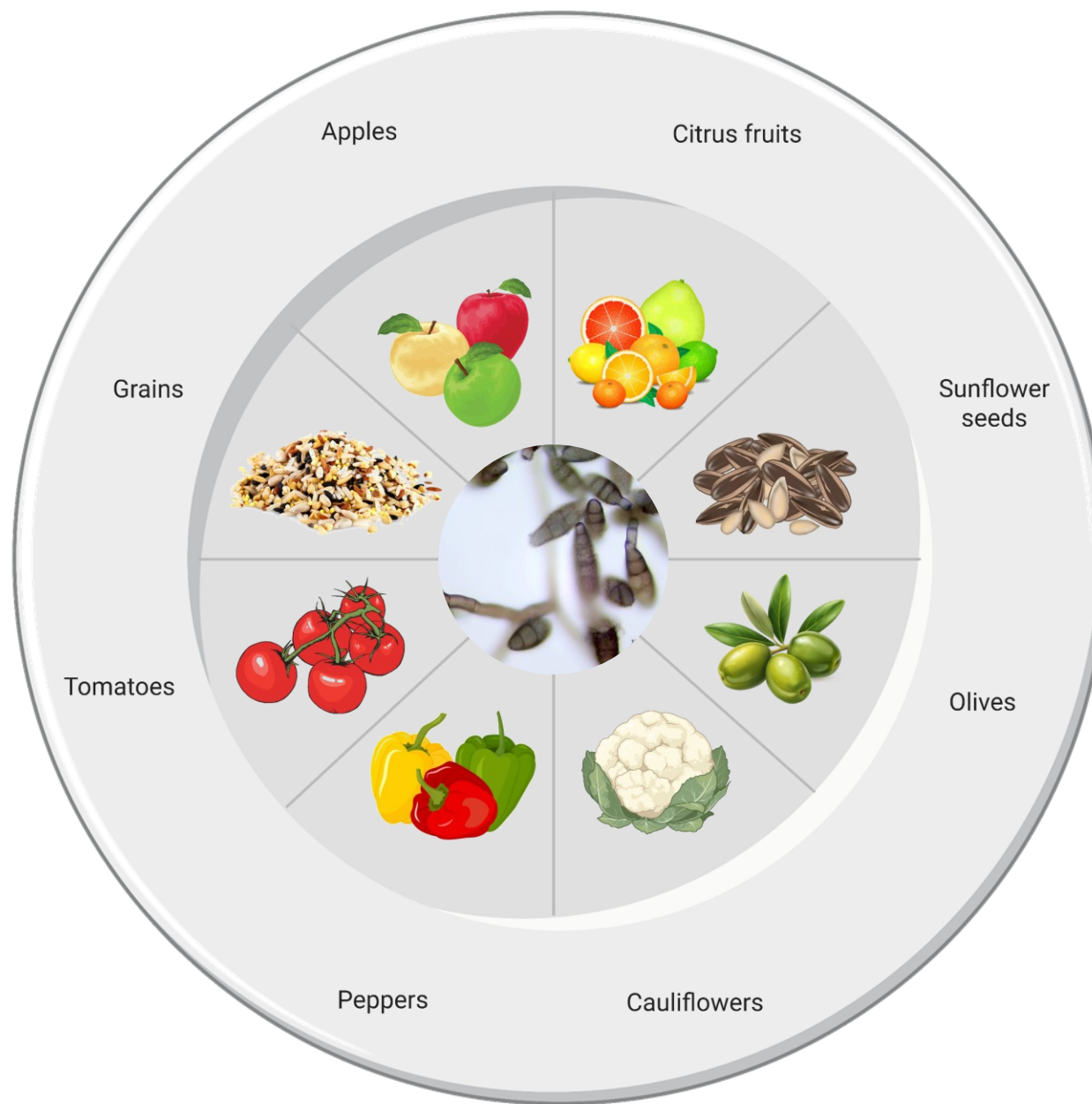
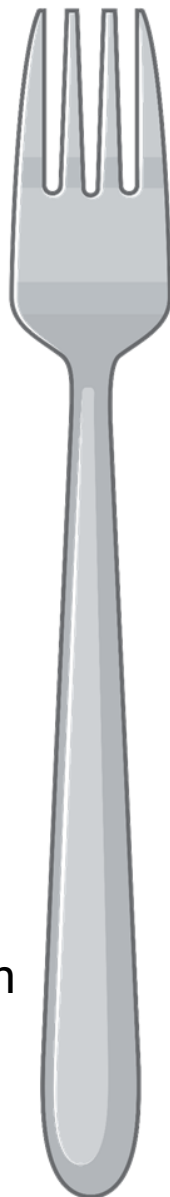


- ❖ Toxikológiai adatok nagyon hiányosak!
 - Kevés *in vivo* és humán adat
 - Nem egyértelmű a karcinogén és mutagén hatás
 - Expozícióbecslés bizonytalan – nagy mértékű változékonyság
 - Jelenleg nincs EU-s határérték
- ❖ EFSA: néhány anyagra TTC-alapú becslés Pl. alternariolra: 0,0025 µg/kg tt/nap (EFSA, 2016)
- ❖ Na de mi az az alternariol?

Az Alternaria toxinok

Alternaria gombák

- ❖ Növényi patogének
- ❖ Széleskörűen elterjedt gombák a talajban és sok különböző növényen
- ❖ Nagy ellenállóképesség
 - Hőmérséklet
 - Páratartalom
- ❖ A szennyeződés történhet
 - A növény növekedési fázisában
 - Betakarítás után
 - Tárolás során



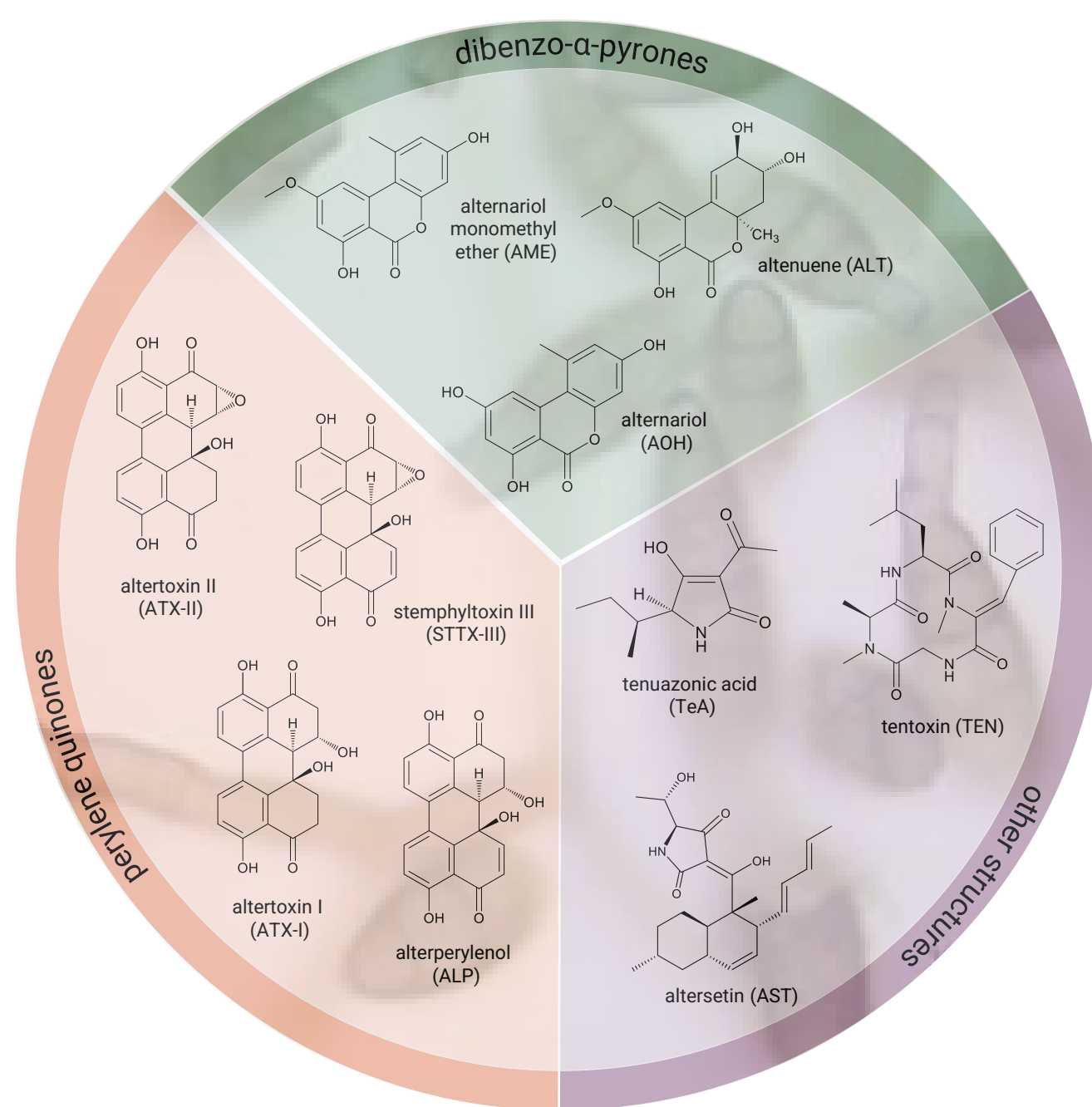
Alternaria toxinok

❖ Mikotoxinok:

- Sejtpusztító hatás
- Genotoxicitás (DNS-károsító hatás)
- Endokrin károsító hatás
- Immunomoduláció

❖ Nincs elegendő adat a kockázatbecslésre

❖ Többek között a metabolizmussal kapcsolatos adatokban van hiány





Disszertációm témája:

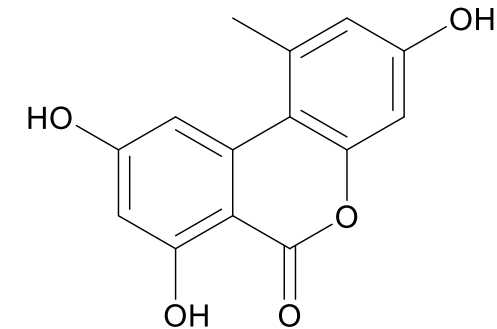
Hogyan befolyásolja az *Alternaria* toxinok metabolizmusa az egészségkárosító hatásukat?

Milyen gyorsan csökken a toxinkoncentráció?



Milyen metabolitok keletkeznek és mennyire toxikusak?

- ❖ Alternariol (AOH): a legtöbbet kutatott *Alternaria* toxin
 - Sejtpusztító hatás
 - Genotoxicitás (DNS-károsító hatás)
 - Endokrin károsító hatás
 - Immunomoduláció
- ❖ *Elég magas koncentrációban jut be az alternariol az emberi szervezetbe ahhoz, hogy kifejtse káros hatásait?*
- ❖ Cél: egy PBTK modell fejlesztése annak érdekében, hogy a vérben és a legrelevánsabb szövetekben megjelenő AOH koncentrációt megjósolhassuk



alternariol
(AOH)



Összefoglalás



- ❖ Mindkét vizsgált fajban gyors metabolikus
 - ❖ Eltérés a két vizsgált faj profilja között
 - ❖ Két AOH-glucuronid volt mérhető és kvantifikálható
- Mire jó ez az információ?

Ph.D. élményeim

Rövid CV



- ❖ 2014-2017: kémia alapszak (ELTE, Budapest)
- ❖ 2018-2021: vegyész mesterszak (University of Vienna, Bécs)
- ❖ 2022 szeptember óta: doktorandusz (University of Vienna, Bécs, 4 éves szerződés)
- ❖ Közben céges tapasztalatok:
 - Sandoz Gyógyszergyár (Kundl, Ausztria)
 - Brenntag GmbH (Guntramsdorf, Ausztria)
 - Austrian Institute of Technology (Bécs, Ausztria)

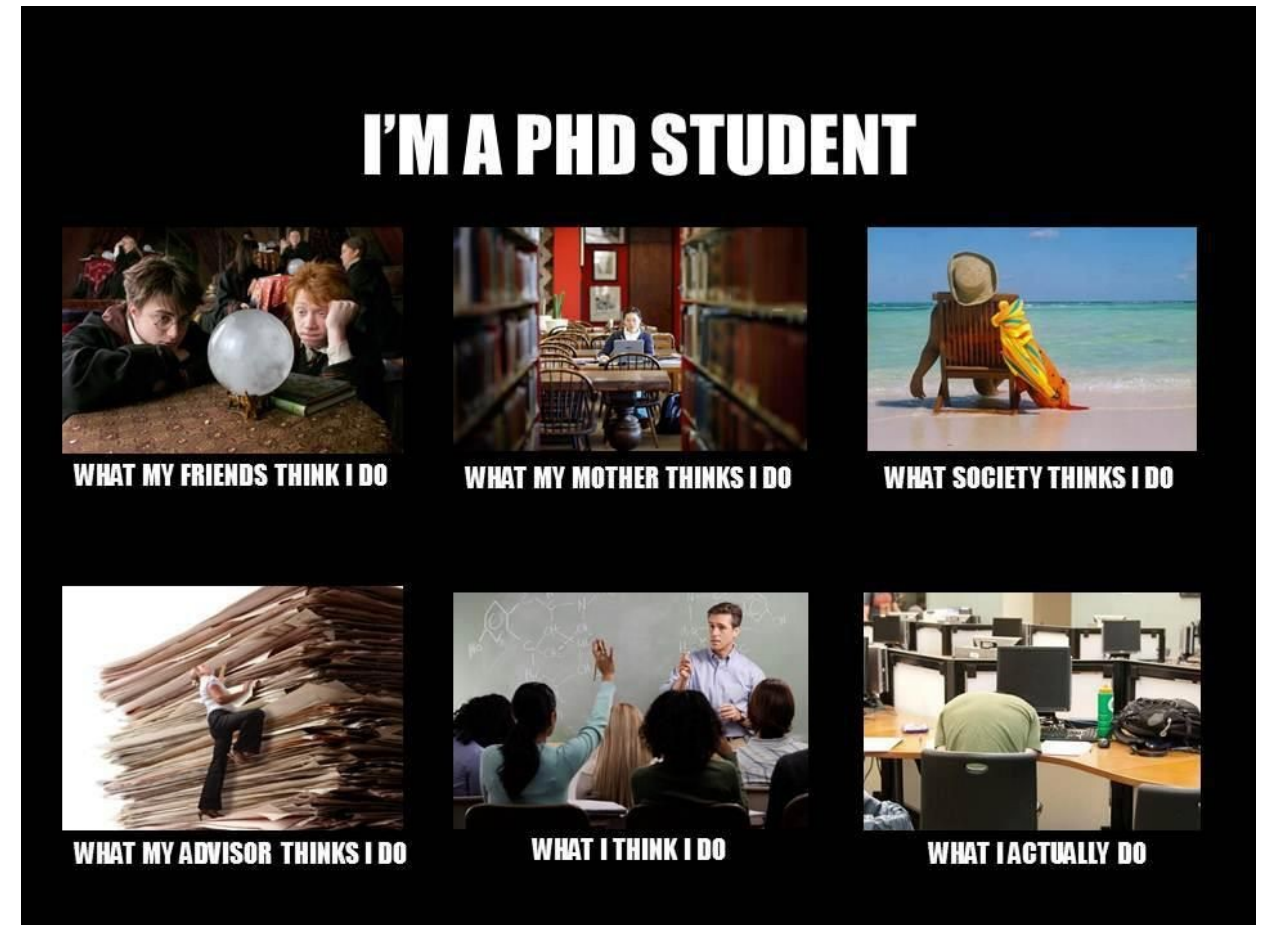
Doktori – highlights



- ❖ Autonóm, mégis konzulenssel megvitatott projektervezés
- ❖ Oktatói tapasztalat
- ❖ Konferenciák



www.linkedin.com/in/borsos



Köszönöm a figyelmet!