

Mycofix[®]: Végleges védelem a mikotoxinok ellen

PM Mycotoxin Risk Management
Zanetta, Sander and Wolfgang

Tudta, hogy...

... A mikotoxinok évente milliárdos gazdasági veszteséget okoznak az állattenyésztési ágazatnak?



**€3 MD veszteség
Európa
gabonatermelésének**

**US\$1.2 MD veszteség
az USA
állatállományának**

1.1

Mikotoxin-vizsgálatok



Mikotoxin-vizsgálati módszerek



ELISA

Specifikus mikotoxinok mennyiségi meghatározása adott mátrixokban

 Gyors
 Olcsó


 Csak alapanyagok



LC-MS/MS:


Spectrum 380[®] és Spectrum Top[®] 50

Több toxin egyidejű meghatározása komplexebb mátrixokban (alapanyag, takarmánykeverék)

 **Érzékeny módszer**
Több takarmánymátrix vizsgálható
Maszkolt & „emerging”
mikotoxinok

Spectrum Top[®] 

spectrum **50** 



 **Magasan képzett munkaerő**
szükséges
Költségigényes



HPLC

Egyedi toxinok mennyiségi meghatározása alacsony koncentrációban

 A jogi követelményeknek megfelelően

 Időigényesebb
 Drágább

Gabona mikotoxin felmérés 2023 → Változtattunk a módszeren



ELISA¹:

Specifikus mikotoxinok mennyiségi meghatározása adott mátrixokban



- Olcsó



- Csak alapanyagok
- Sok minta szükséges (csak egy ELISA)
- Nincs NIV ELISA teszt
- Szűrővizsgálatok (nem részletes érték)
- Magas LOD³



LC-MS/MS²: **Spectrum Top[®]**

Egyedi toxinok mennyiségi meghatározása sok fajta gabonára



- 4 különböző vizsgálati csomag
 - DON + ZEN
 - DON + ZEN + T2 + NIV
 - DON + ZEN + NIV + FUM B1/B2
 - DON + ZEN + AFLAs + FUM B1/B2
- Nagyon érzékeny módszer
- Alacsony LOD³ (Kimutatási határ)
- Mennyiségi meghatározás
- Több takarmánymátrixra alkalmazható
- Kevesebb munka (5 munkanap átfutási idő)

¹ELISA = enzimhez kapcsolt immunoszorbens vizsgálat

²LC-MS/MS= Folyadékkromatográfia – kapcsolt tandem tömegspektrometria

³Kimutatási határ

Spectrum Top® 50

- ✓ A Romer Labs által fejlesztett módszer
- ✓ Az elemzés helyben történik: Romer Labs Singapore
- ✓ Több mint 50 különböző mikotoxin és metabolit
 - ✓ gyakran előforduló mikotoxinok
 - ✓ maszkolt mikotoxinok
 - ✓ "emerging" mikotoxinok
- ✓ Termékcsomag elérhető
- ✓ Átfutási idő: 10 munkanap a minta átvételét követően a Romer Labs SG-ben
- ✓ Kiértékelt riport (fajspecifikus) kockázatelemzéssel és tömör, összefoglaló információval az elemzett mikotoxinokról



Client: Erber Biotech (Thailand) Co. Ltd.
Address:
Species: Pig
DSM contact person: CCR, NSS

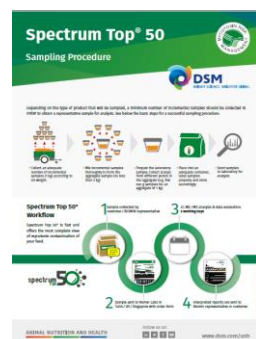
Date: 22 February 2022

Spectrum Top 50: Multi – Mycotoxin Analysis AT-26438

The following tables give an overview on the positively identified mycotoxins and the respective concentrations (ppb = µg/kg). In case of high moisture content, samples are dried prior to analysis and results are based on the original weight of the sample.

Table 1 - Mycotoxin analysis results of samples and interpretation for the species indicated

Sample ID	Sample Type	Species	Afla (µg/kg)	ZEN + Metabolites (µg/kg)	Type B Trichos (µg/kg) e.g. DON	Type A Trichos (µg/kg) e.g. T-2	FUM (µg/kg)	OTA (µg/kg)	Ergot Alkaloids (µg/kg)
AT-26438-001	Corn	Pig	1	nd	nd	nd	477	nd	nd
AT-26438-002	Corn	Pig	1	nd	nd	nd	1658	nd	nd
AT-26438-003	Corn	Pig	nd	nd	nd	nd	1179	nd	nd
AT-26438-004	Corn	Pig	1	nd	nd	nd	352	nd	nd
AT-26438-005	Corn	Pig	23	nd	nd	nd	181	nd	nd
AT-26438-006	Corn	Pig	nd	nd	nd	nd	950	nd	nd
AT-26438-007	Corn	Pig	nd	nd	nd	nd	371	nd	nd
AT-26438-008	Corn	Pig	nd	nd	nd	nd	65	nd	nd
AT-26438-009	Corn	Pig	nd	nd	nd	nd	3426	nd	nd
AT-26438-010	Corn	Pig	23	nd	nd	nd	1940	nd	nd
AT-26438-011	Corn	Pig	nd	nd	nd	nd	1025	nd	nd
AT-26438-012	Corn	Pig	nd	13	nd	nd	200	nd	nd



Spectrum 380® – Teljes kép a mikotoxinokról

- ✓ A módszert partnereink együttműködésével fejlesztettük ki az IFA Tullni Analitikai Kémiai Központjában
- ✓ A vizsgálat Ausztriában, Tullnban történik
- ✓ Több mint 800 különböző mikotoxin és metabolitjaik
- ✓ Gyakran előforduló mikotoxinok
- ✓ Maszkolt mikotoxinok
- ✓ “Emerging” mikotoxinok & gomba metabolitok
- ✓ Növényi toxinok és metabolitok (pl. fitoösztrogének)
- ✓ Baktérium toxinok és metabolitok
- ✓ *Kérésre: gyógyszer- és növényvédőszer-maradványok*
- ✓ Átfutási idő: 10–15 munkanap a minta ausztriai egyetemre történő beérkezését követően
- ✓ 2 riport: kiértékelte riport (fajspecifikus) kockázatelemzéssel és az egyetem független riportjával



Spectrum 380®
Get the full picture via multi-mycotoxin analysis

Test Report - AT5-0404-1
Date: 24. Feb. 2022

Test Report - AT5-0404-1

Report generated on: 24. Feb. 2022, 14:00:00
Batch ID: sample 4
The samples were furnished from our cooperation partner BOKU.

Test procedure and results
The following table gives an overview on the positively identified fungal metabolites and the respective concentrations (ppb = µg/kg). In case of high moisture content, samples are dried prior to analysis and results are based on the original weight of the sample. Co-contamination by other mycotoxins is not detected.

Summary of major mycotoxins

Analyte	Value	Unit
Aflatoxin B1	Not detected	
Zearalenone	23.40	
Deoxynivalenol	234.00	
T-2 Toxin	Not detected	
Fusarium B1	6.49	µg/kg
Ochratoxin A	Not detected	
Sum of Ergosterols	Not detected	

Detailed list of mycotoxins and other metabolites detected

Traumatic acid	17.31
Aspergillus Toxins	
Asp and	103.20
Bacterial metabolites	
oxydic-9a-L-HSL	4.43
Deoxyphenols	
Beauvericin	0.59

Main Mycotoxins

Toxin	No. of toxins per group	Amount (ppb = µg/kg)	Risk Assessment	Range (ppb = µg/kg)
A-Trichothecenes	1	1.58	Low	<50 - 100
B-Trichothecenes	4	483.34	High	<100 - 100 - 200
Ergosterols	1	9.22	Low	<100 - 100 - 100
Fusariums	6	507.01	High	<500 - 500 - 1000
Zearalenone-metabolites	1	12.84	Low	<50 - 50 - 100
Aflatoxins	-	-	-	-
Ochratoxin A	-	-	-	-
Mitoxins	-	-	-	-

Other mycotoxins and metabolites:

Toxin	No. of toxins per group	Amount (ppb = µg/kg)
Aspergillus Toxins	1	22.22
Enolates and Beauvericin	1	0.24
Fusarium-metabolites	6	633.27
Penicillium Toxins	2	1484.89
Other metabolites	2	8.27
Abscissic acids	-	-
Other trichothecenes	-	-

Total number of mycotoxins in this sample: 27

Page 1 of 5

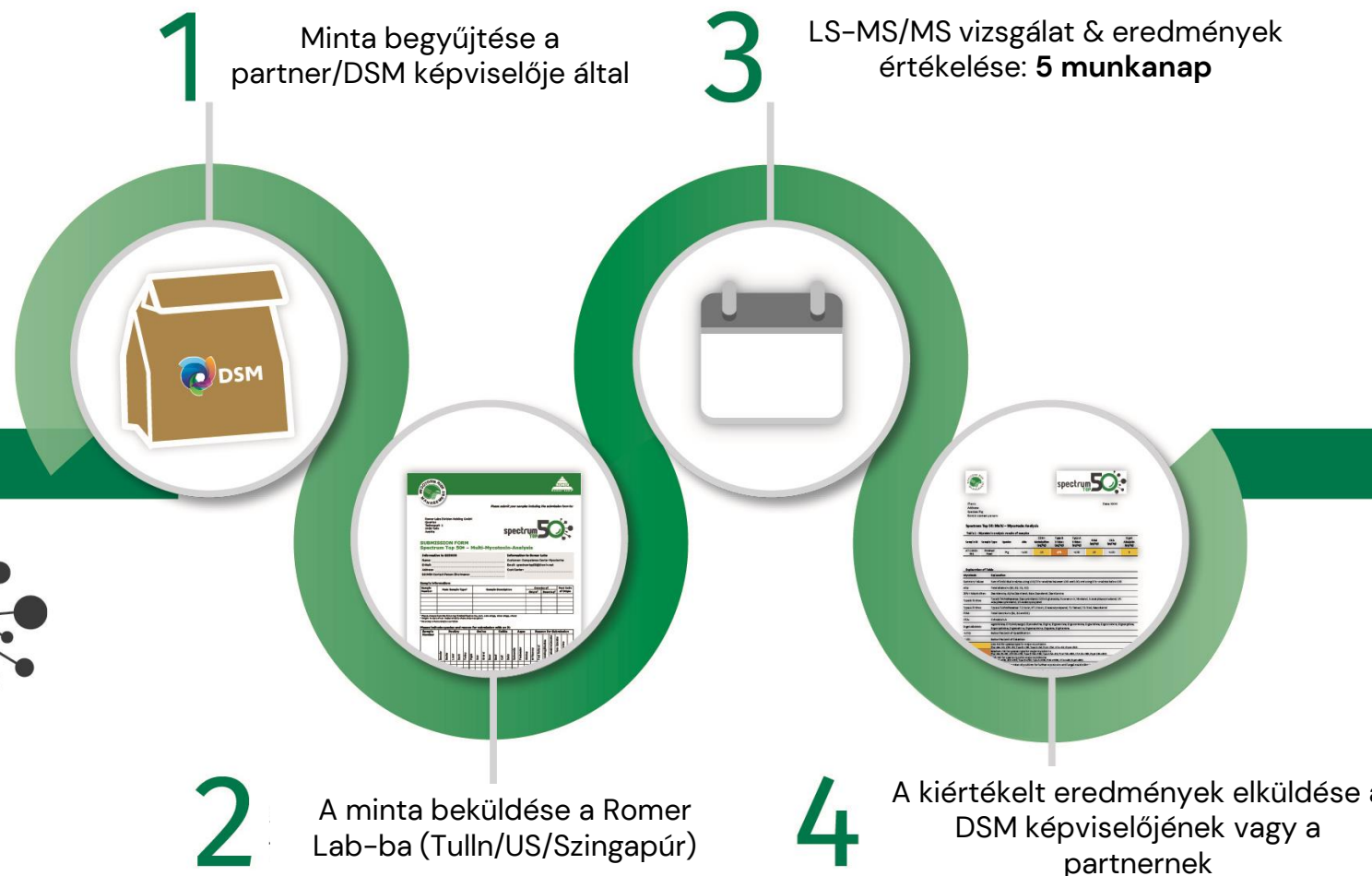
ANIMAL NUTRITION AND HEALTH

Spectrum Top 50 vizsgálat – Hogyan működik?...



Spectrum Top[®] 50 Workflow

A Spectrum Top 50[®] gyors és a legszélesebb körű képet biztosítja takarmánya mikotoxin-szennyezettségéről



Tények és számok

Az eredményeket számok és színek jelölik

> 50 különböző mikotoxinra és metabolitra tesztelve

1. Gyakran előforduló mikotoxinok

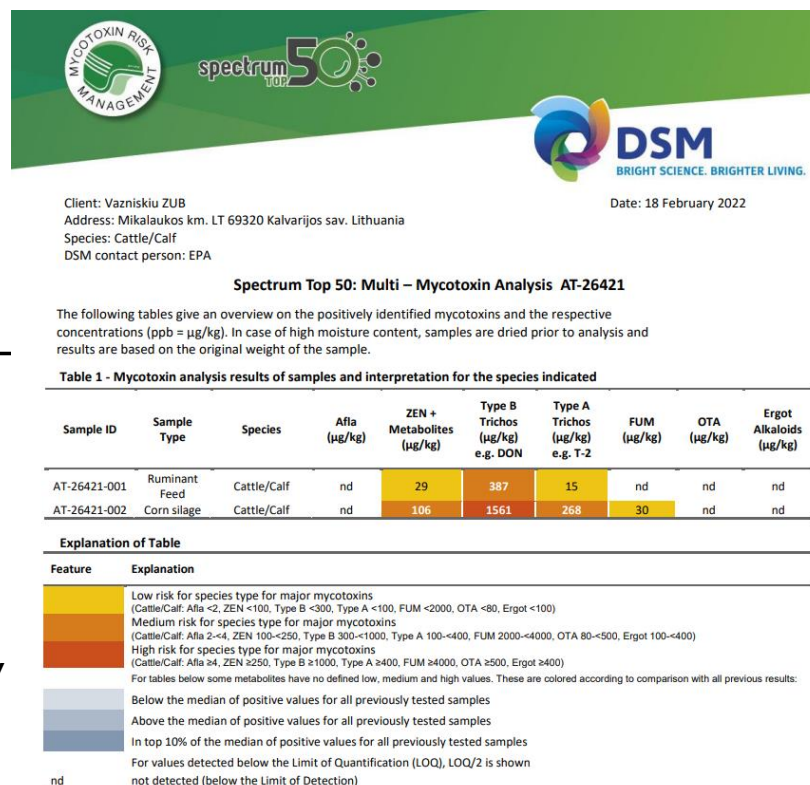
- AFLA, DON, ZON, FUM, OTA, T-2, HT-2, Ergots

2. Maszkolt mikotoxinok

- Glikozilált

3. "Emerging" mikotoxinok

- Nem áll elegendő eredmény rendelkezésre a határértékek meghatározására (Moniliforminok ..)



Sample: AT-26421-002 Cattle/Calf (Corn silage) VZ 02 MaysSI & Mays grain

Substance	Value (µg/kg)	LOD (µg/kg)	LOQ (µg/kg)	Description
Zearalenone and metabolites	(zearalenone, alpha-zearalenol, beta-zearalenol, zearalanol)			
Zearalenone	106.0	5	25	Zearalenone is estrogenic, acting like the sex hormone estradiol thereby interfering with fertility and sexual development of animals. It is also hepatotoxic, hematotoxic, immunotoxic and genotoxic.
Type B trichothecenes	(deoxynivalenol, 3-acetyldeoxynivalenol, 15-acetyldeoxynivalenol, DON-3-glucoside, nivalenol, 15-acetoxyisopropenol, fusarenon X)			
Deoxynivalenol	1393.4	75	250	Deoxynivalenol induces emesis and feed refusal resulting in reduced weight gain. Other effects include immunotoxicity, hematotoxicity and myelotoxicity, as well as reproductive toxicity. It furthermore causes intestinal lesions and compromises the intestinal barrier function.
DON-3-glucoside	167.5	15	50	Deoxynivalenol-3-glucoside is a masked mycotoxin. It is converted back to deoxynivalenol in the gastrointestinal tract of mammals.
Type A trichothecenes	(T-2 toxin, HT-2 toxin, T-2 tetraol, T-2 triol, diacetoxyscirpenol, neosolaniol)			
HT-2 toxin	268.2	15	50	HT-2 toxin is a type A trichothecene and a metabolite of T-2 toxin. HT-2 toxin showed a high acute toxicity in mice and chickens with LD50 values in the same dose range as reported for T-2 toxin. HT-2 toxin was shown to induce feed refusal in mice. Haematotoxic, immunotoxic and cytotoxic effects of HT-2 toxin were observed in vitro.
Fumonisin	(fumonisin B1, fumonisin B2, fumonisin B3)			
Fumonisin B1	15	10	30	Fumonisin are hepatotoxic and nephrotoxic. High fumonisin doses cause the species specific fatal diseases porcine pulmonary edema in pigs and equine leukoencephalomalacia in horses. Fumonisin B1 has been classified as a group 2B carcinogen (possibly carcinogenic to humans) by the International Agency for Research on Cancer. Fumonisin were shown to be immunotoxic and to compromise gut health. They furthermore exert reproductive toxicity.
Fumonisin B2	15	10	30	
Alternaria Toxins	(alternariol)			
Alternariol	15.6	5	15	Alternariol showed no acute toxicity in published studies in animals. However, alternariol was cytotoxic, genotoxic and mutagenic to mammalian cell lines in vitro. Furthermore, negative effects of alternariol on the reproductive and immune system have been suggested by in vitro results.
Fusarium Toxins	(moniliformin)			
Moniliformin	39.6	10	30	Moniliformin was shown to be toxic to rodents and poultry. Toxic effects included damage to the heart muscle, respiratory distress, decreased feed intake and body weight gain and impaired immune function.
Beauvericin and Enniatins	(beauvericin, enniatin A, enniatin A1, enniatin B and enniatin B1)			
Enniatin A	3.8	0.5	2	Beauvericin and enniatins were toxic to different mammalian cell lines in vitro. According to published studies, acute exposure to beauvericin and enniatins was not toxic to animals. However, the effect of chronic exposure is currently unknown. According to the results of in vitro studies, beauvericin and enniatins may affect the immune system and the bioavailability of pharmaceuticals. Beauvericin and enniatins were shown to accumulate in the eggs of laying hens, but detected levels were likely no cause for concern.
Enniatin A1	9.8	0.5	2	
Enniatin B	308.5	1	3	
Enniatin B1	28.9	0.5	2	

Customer Portal ÚJDONSÁGOK

A bejelentkezést követő élmény- és szolgáltatáskatalógus bemutatója



Bejelentkezési felület

“Önkiszolgáló” megrendelő a szolgáltatásokhoz (Spectrum TOP® 50)

Location ↓	ID ↓	City
<input type="radio"/> Abatedora Avicola STA...	VBRN092540 - 10.818.793/0001-04	Morrinhos
<input type="radio"/> Sao Paulo STA Vitoria	VBRN092540 - 10.818.793/0001-04	Morrinhos
<input type="radio"/> Kingston STA Vitoria STDA	VBRN092540 - 10.818.793/0001-04	Morrinhos
<input type="radio"/> Avicola LTDA	VBRN092540 - 10.818.793/0001-04	Morrinhos

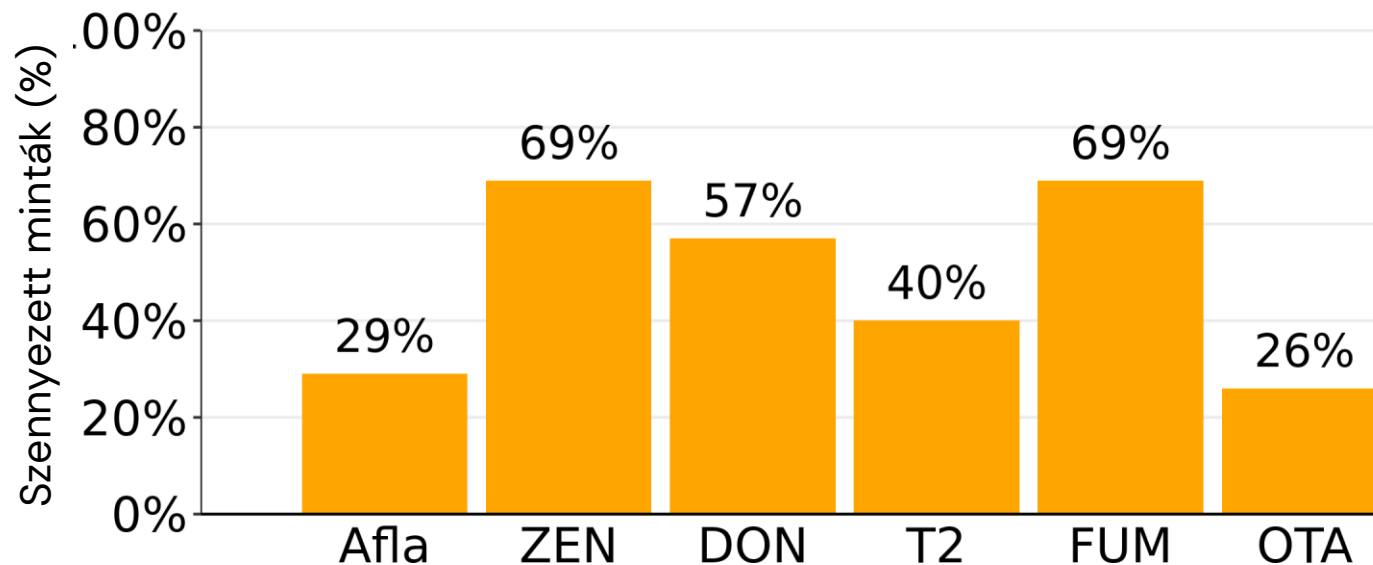
1.2

A felmérés eredményei

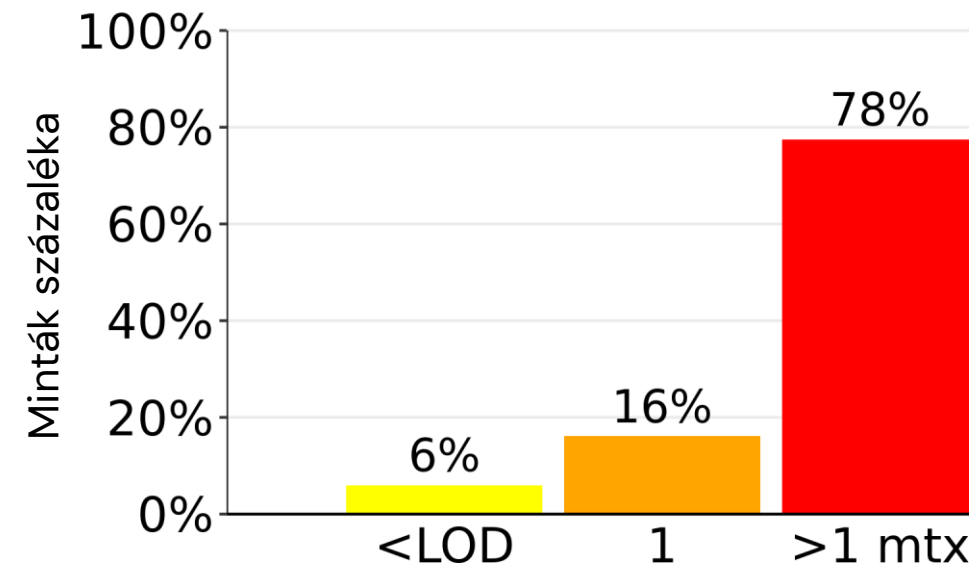
A magyarországi összes minta (2023. január–szeptember)

Paraméter	Afla	ZEN	DON	T2	FUM	OTA	Metabolit	Átlag	Maximum	Előfordulás
Mintaszám	444	445	444	436	437	434	Deoxinivalenol	315	1934	68%
% Szennyezett minták	29%	69%	57%	40%	69%	26%	Nivalenol	176	352	22%
% Kockázati határérték felett	20%	16%	34%	8%	24%	6%	Deoxinivalenol-3-glükózid	44	108	20%
A pozitív minták átlaga (ppb)	19	44	529	36	551	14	15-Acetil-Deoxinivalenol	69	75	10%
A pozitív minták mediánja (ppb)	3	22	204	24	296	4	3-Acetil-Deoxinivalenol	1818	1818	2%
Maximum (ppb)	1362	884	9400	298	7754	294				

A vizsgált mikotoxinok előfordulási gyakorisága



A mikotoxinok száma mintánként

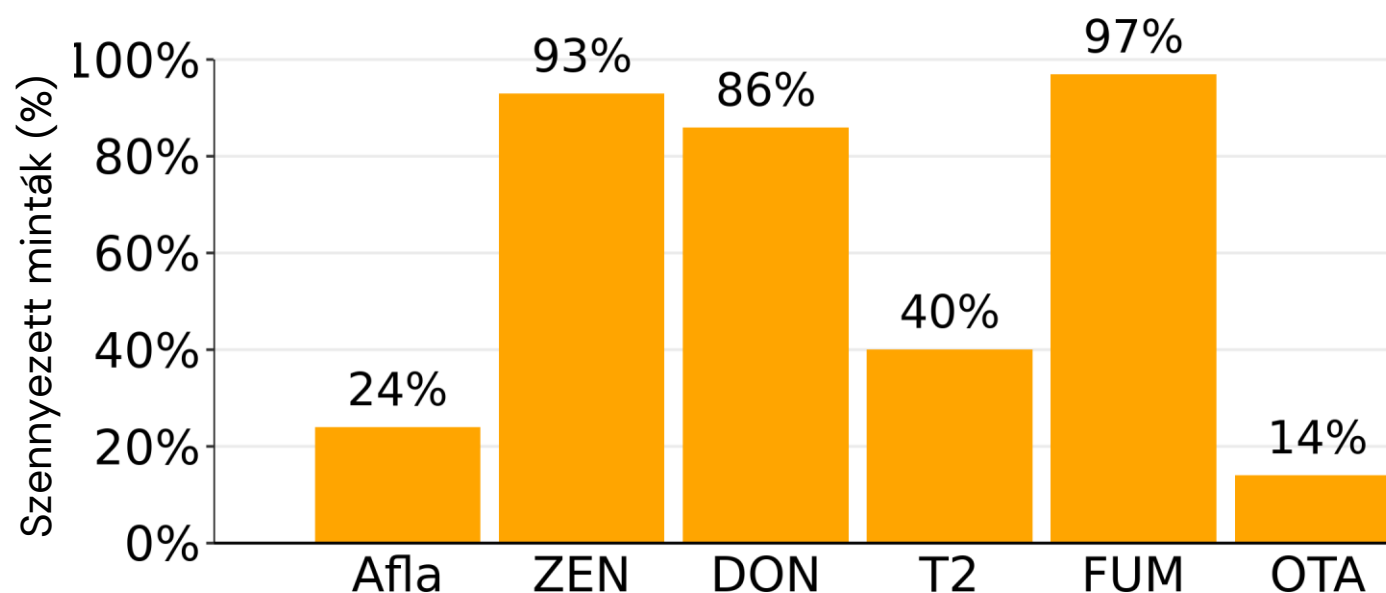


A magyarországi baromfitakarmányok (2023. január–szeptember)

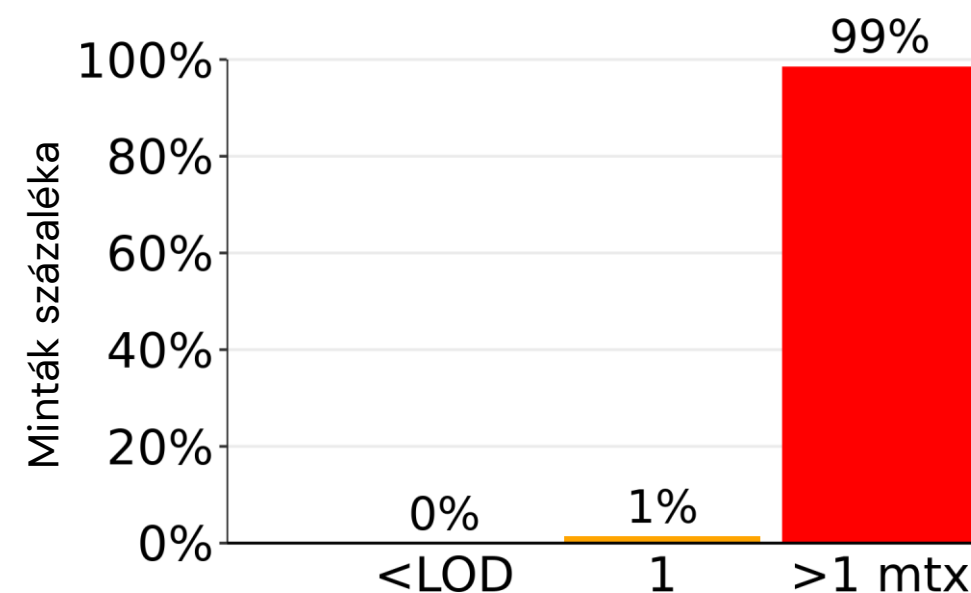


Paraméter	Afla	ZEN	DON	T2	FUM	OTA
Mintaszám	70	70	70	70	70	70
% Szennyezett minták	24%	93%	86%	40%	97%	14%
% Kockázati határérték felett	10%	19%	56%	4%	10%	6%
A pozitív minták átlaga (ppb)	4	25	405	25	215	10
A pozitív minták mediánja (ppb)	2	16	211	20	129	7
Maximum (ppb)	26	97	2298	72	912	27

A vizsgált mikotoxinok előfordulási gyakorisága



A mikotoxinok száma mintánként

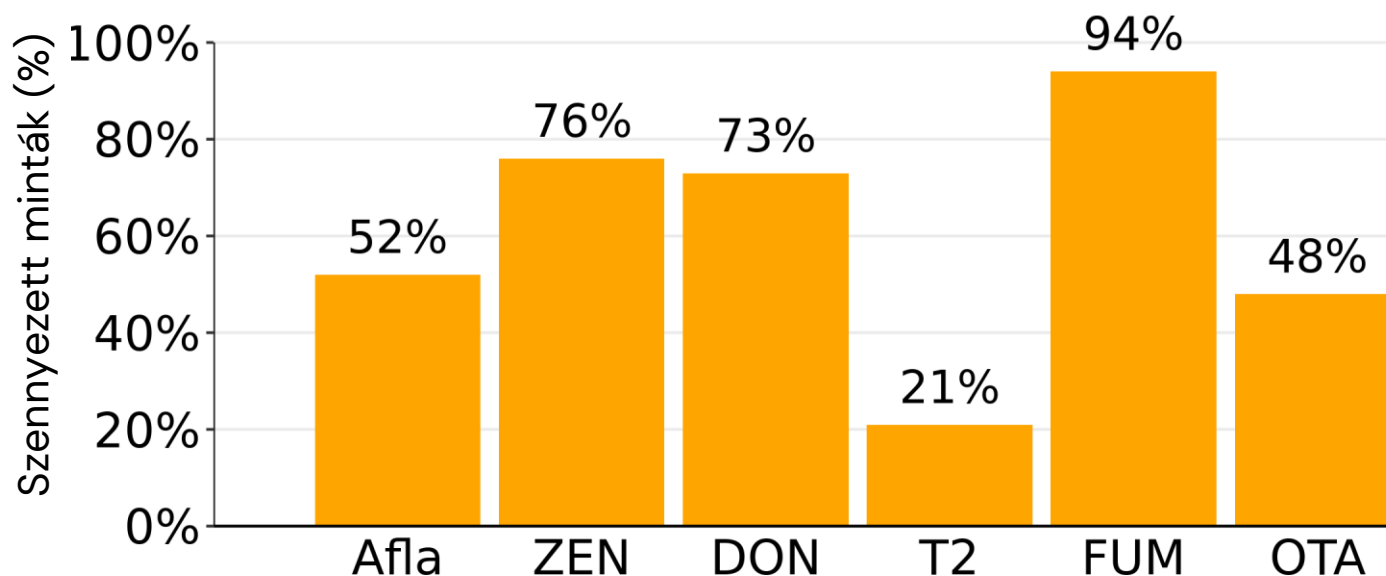


A magyarországi sertéstakarmányok(2023. január–szeptember)

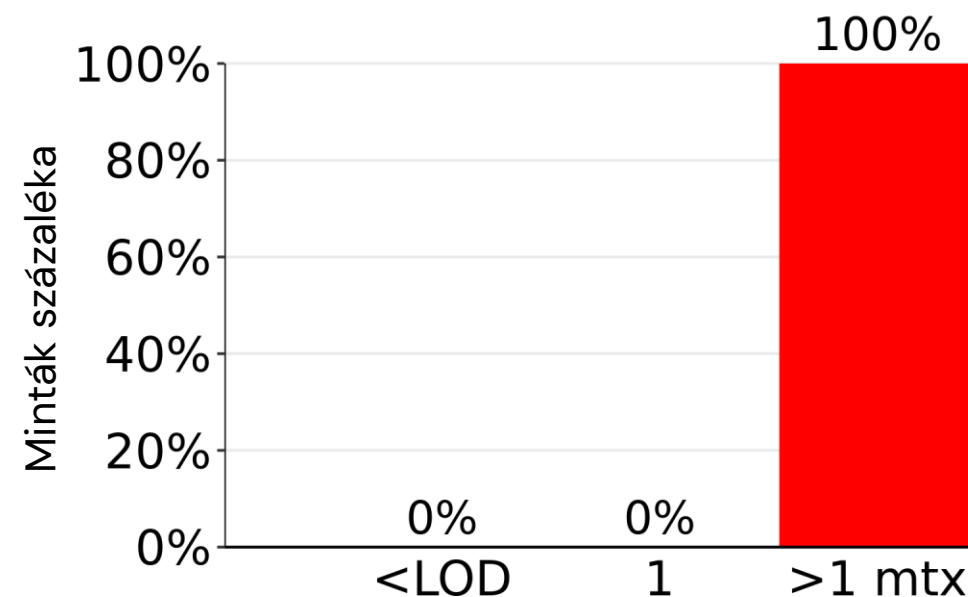


Paraméter	Afla	ZEN	DON	T2	FUM	OTA
Mintaszám	33	33	33	33	33	33
% Szennyezett minták	52%	76%	73%	21%	94%	48%
% Kockázati határérték felett	36%	12%	39%	0%	33%	15%
A pozitív minták átlaga (ppb)	13	25	387	23	490	14
A pozitív minták mediánja (ppb)	5	10	223	15	208	4
Maximum (ppb)	101	139	1255	46	3240	59

A vizsgált mikotoxinok előfordulási gyakorisága



A mikotoxinok száma mintánként

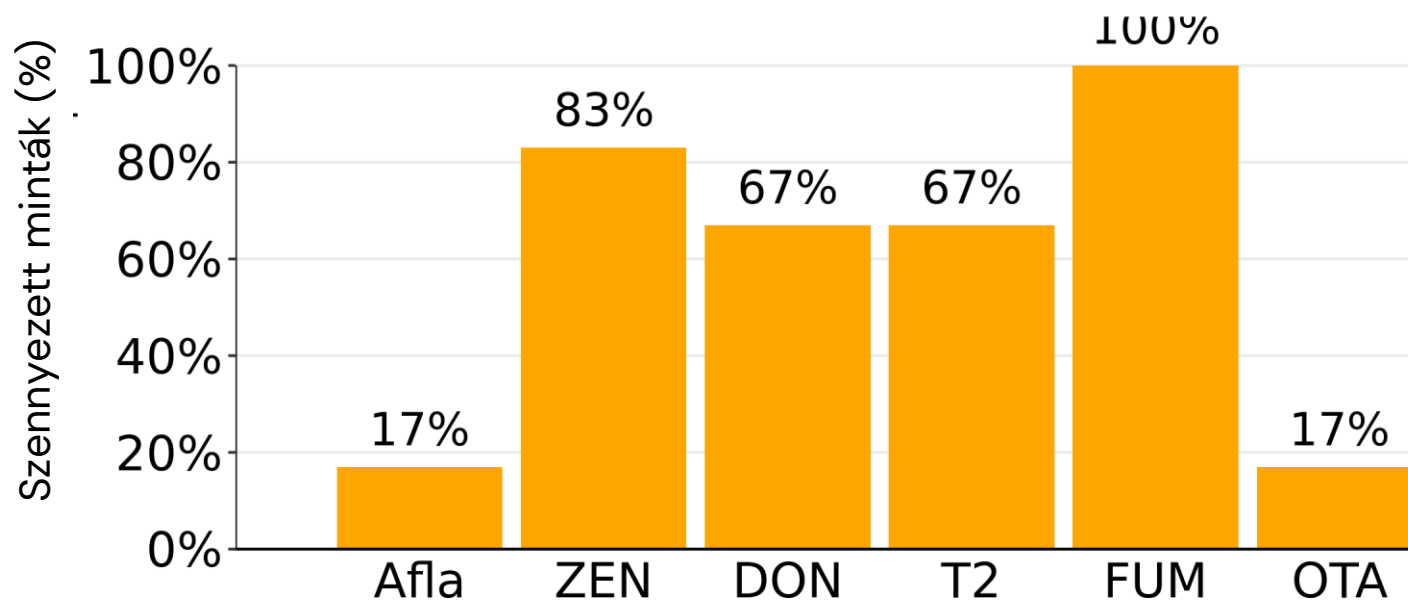


A magyarországi szarvasmarha- takarmányok (2023. január-szeptember)

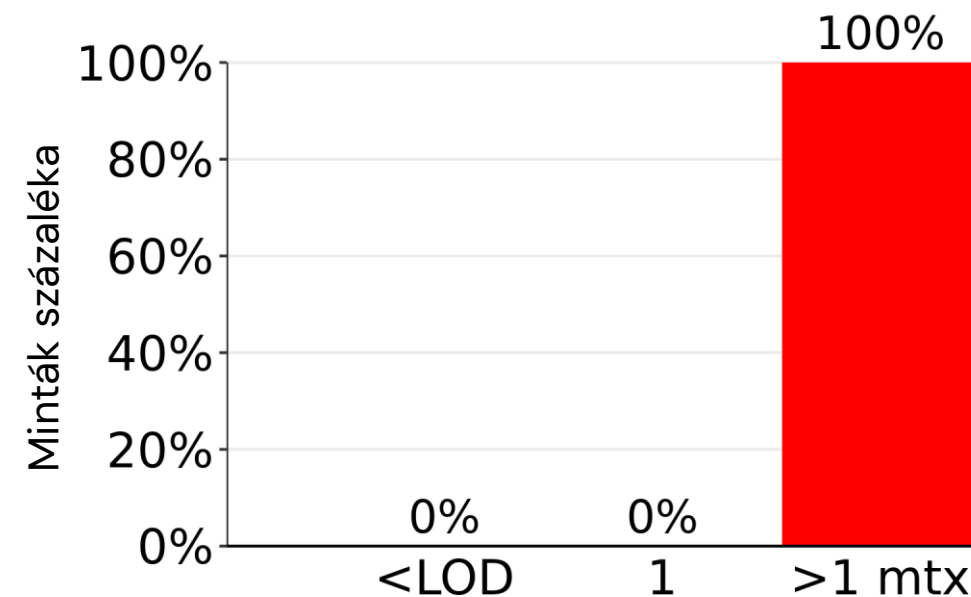


Paraméter	Afla	ZEN	DON	T2	FUM	OTA
Mintaszám	12	12	12	12	12	12
% Szennyezett minták	17%	83%	67%	67%	100%	17%
% Kockázati határérték felett	17%	58%	67%	0%	8%	0%
A pozitív minták átlaga (ppb)	6	69	434	6	149	7
A pozitív minták mediánja (ppb)	6	60	217	5	112	7
Maximum (ppb)	10	247	1546	15	524	8


A vizsgált mikotoxinok előfordulási gyakorisága



A mikotoxinok száma mintánként

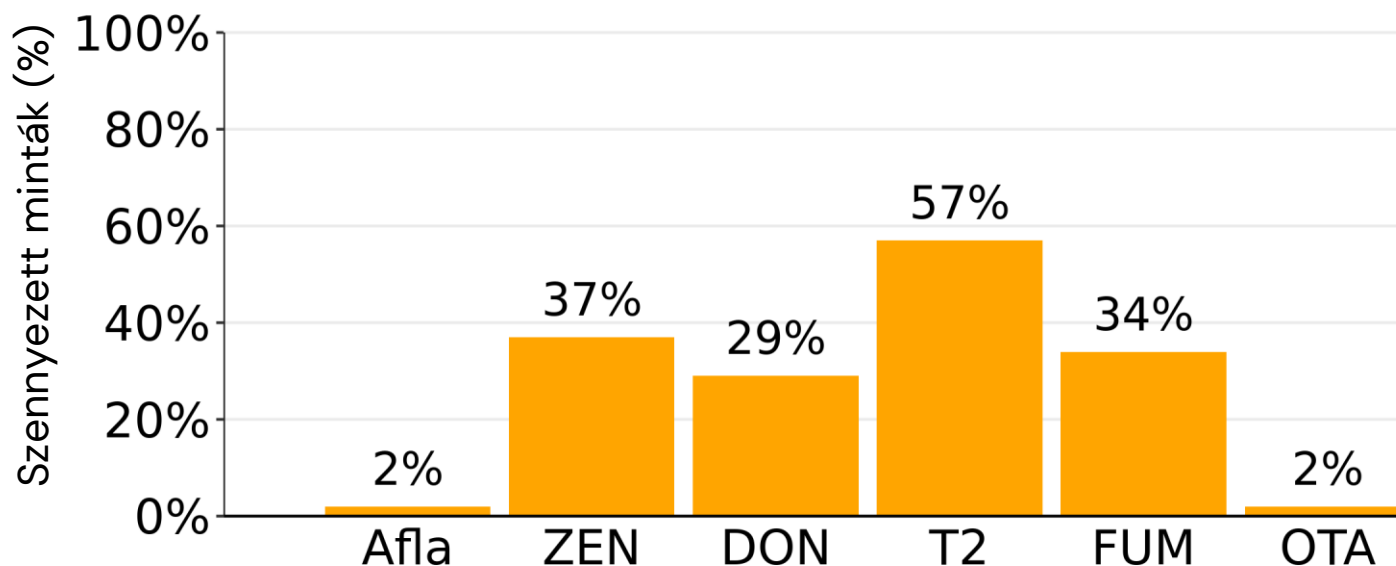


Magyarországi búza és árpa minták (2023. január–szeptember)

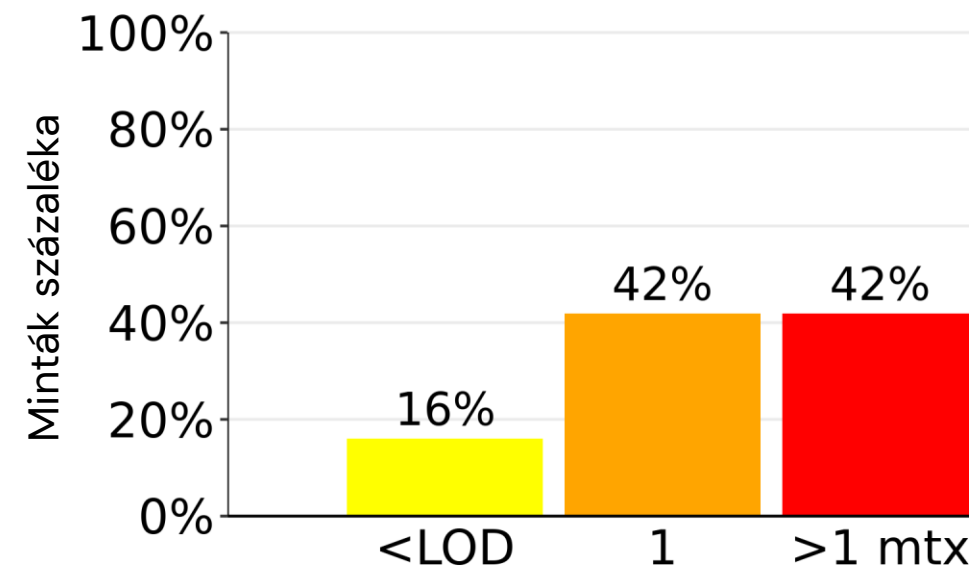


Paraméter	Afla	ZEN	DON	T2	FUM	OTA
Mintaszám	62	63	63	53	61	52
% Szennyezett minták	2%	37%	29%	57%	34%	2%
% Kockázati határérték felett	2%	5%	19%	11%	15%	0%
A pozitív minták átlaga (ppb)	4	34	640	32	482	2
A pozitív minták mediánja (ppb)	4	31	218	27	375	2
Maximum (ppb)	4	98	6535	65	1272	2

A vizsgált mikotoxinok előfordulási gyakorisága



A mikotoxinok száma mintánként

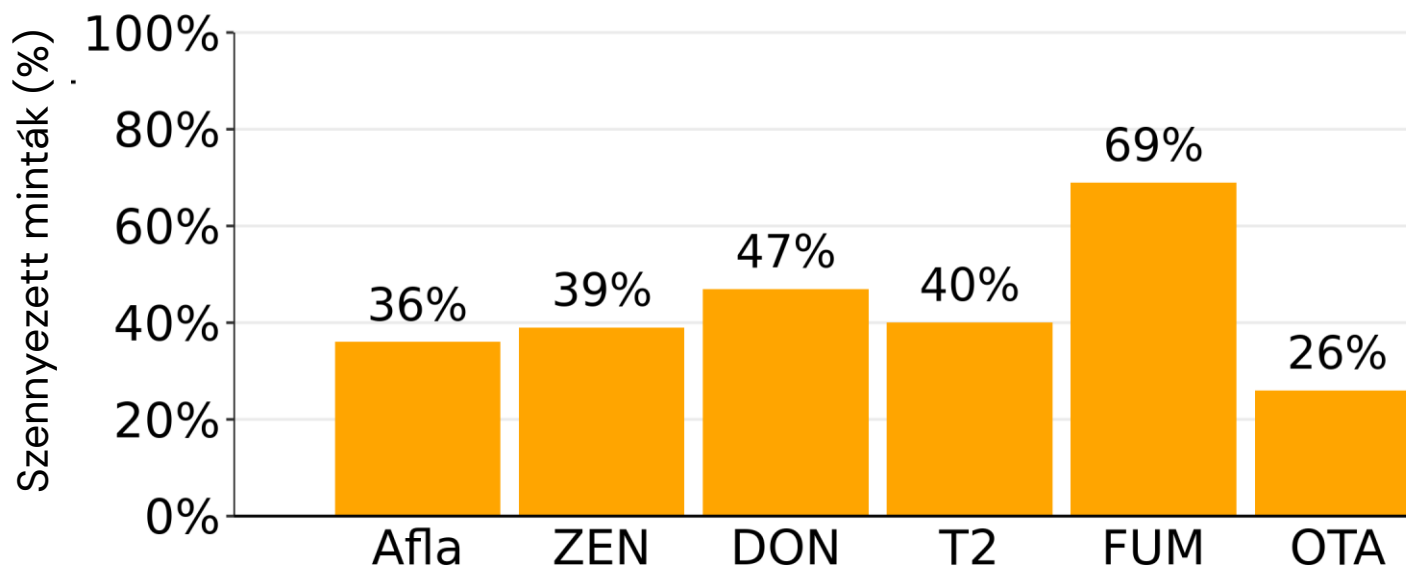


Magyarországi kukoricaminták (2023. január–szeptember)

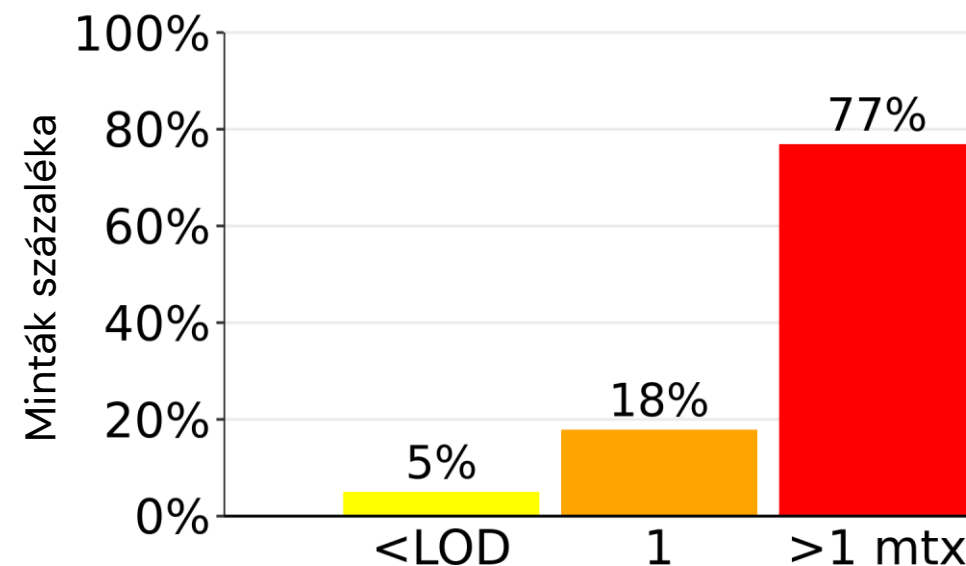


Paraméter	Afla	ZEN	DON	T2	FUM	OTA
Mintaszám	39	38	38	40	35	39
% Szennyezett minták	36%	39%	47%	40%	69%	26%
% Kockázati határérték felett	36%	24%	47%	12%	60%	8%
A pozitív minták átlaga (ppb)	117	158	1951	64	1698	58
A pozitív minták mediánja (ppb)	11	63	1480	32	1032	6
Maximum (ppb)	1362	792	5826	231	7754	294

A vizsgált mikotoxinok előfordulási gyakorisága



A mikotoxinok száma mintánként

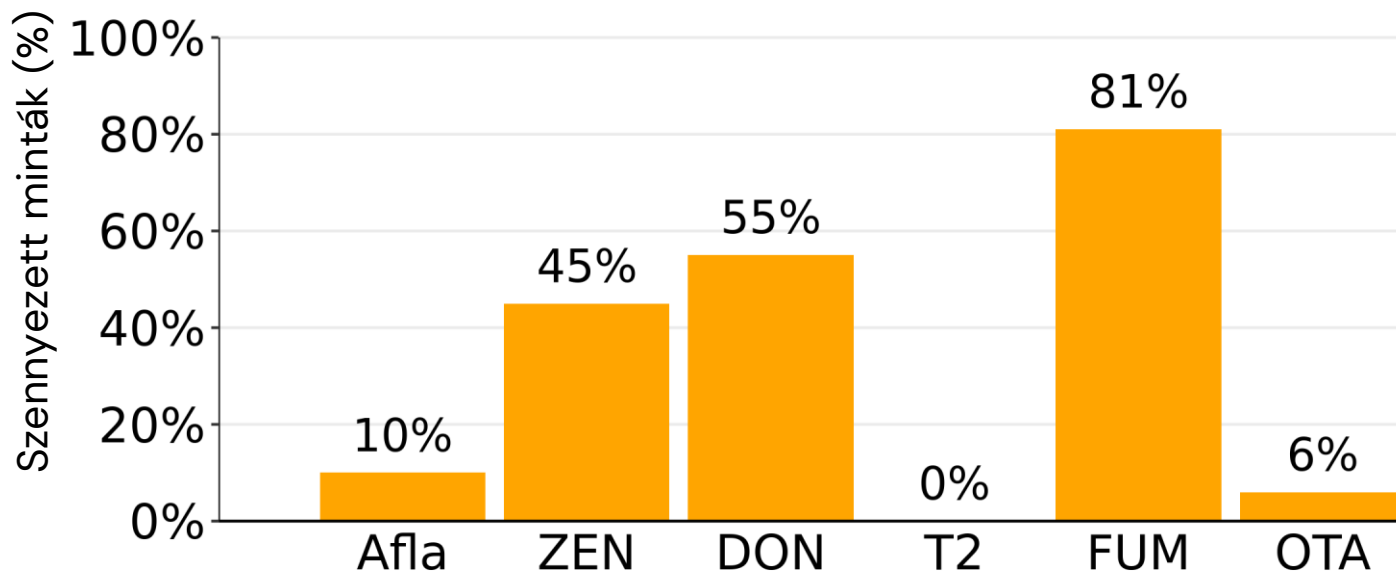


Magyarországi kukoricaszilázs-minták (2023. január–szeptember)

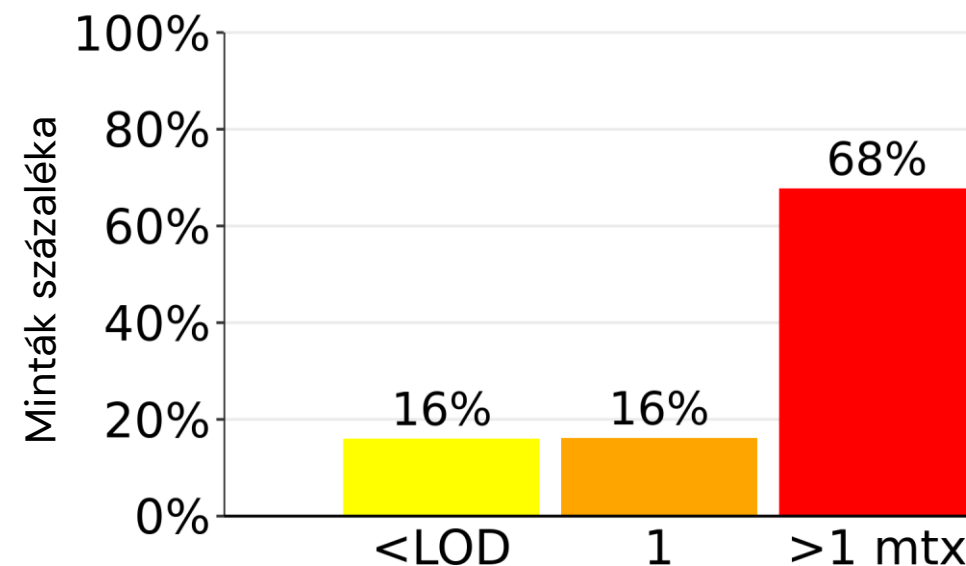


Paraméter	Afla	ZEN	DON	T2	FUM	OTA
Mintaszám	31	31	31	31	31	31
% Szennyezett minták	10%	45%	55%	0%	81%	6%
% Kockázati határérték felett	6%	10%	35%	0%	26%	0%
A pozitív minták átlaga (ppb)	2	33	466		574	3
A pozitív minták mediánja (ppb)	3	23	233		297	3
Maximum (ppb)	3	107	1934	0	2956	3

A vizsgált mikotoxinok előfordulási gyakorisága



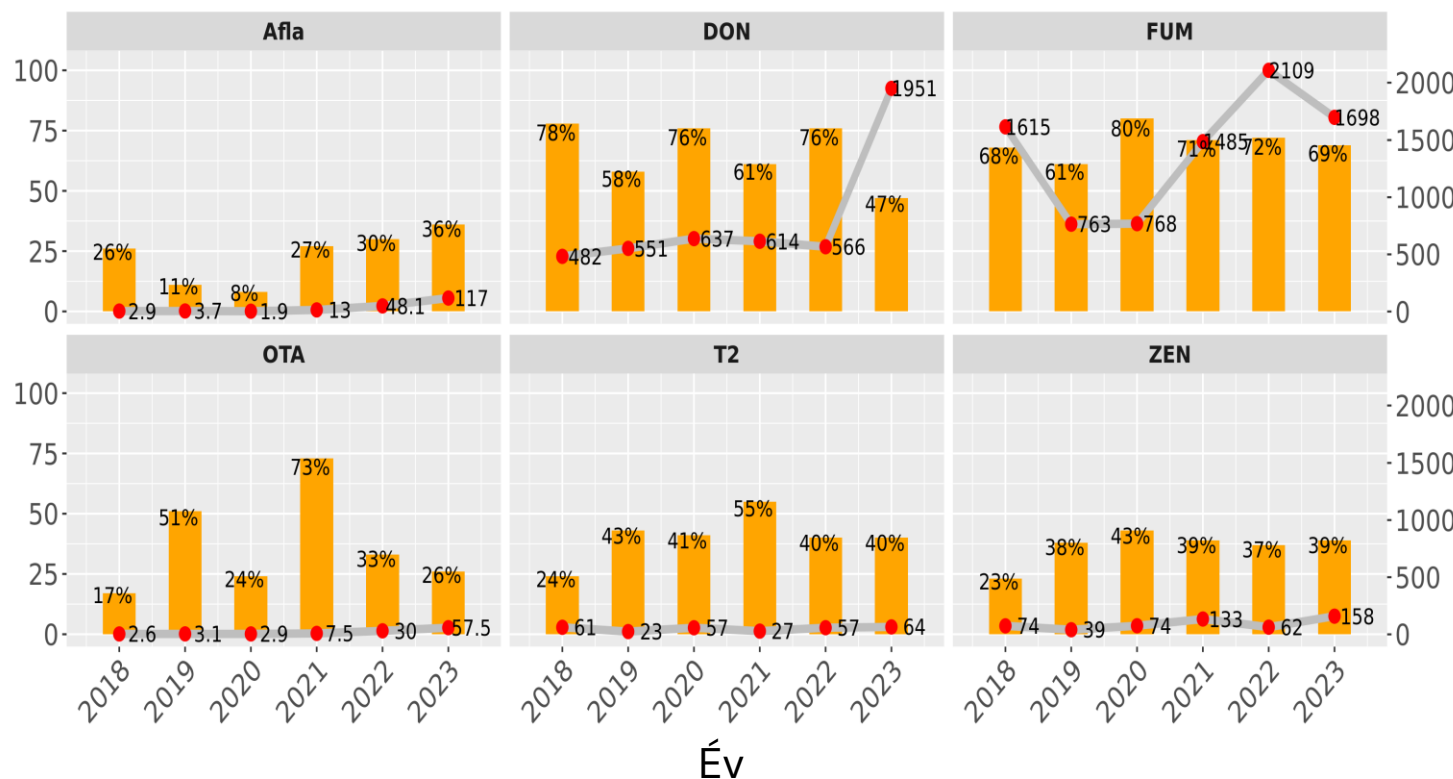
A mikotoxinok száma mintánként



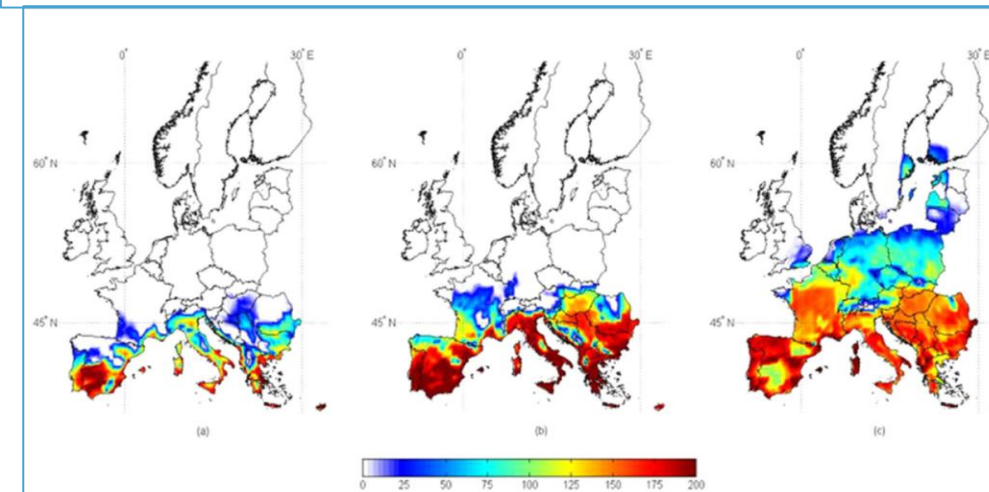
Kukorica trendek Magyarországon (2023. január–szeptember)

aflatoxin-szennyezettség előrejelzés kukoricában és búzában a klímaváltozási scenárió függvényében

Szennyezett minták (%)



Kockázati térképek a kukorica betakarításkori aflatoxin-szennyezettségére 3 különböző éghajlati scenárió esetén, jelen, +2 °C, +5 °C



Battilani és mtsai. Nature, 2016. > Increased prevalence of Afla in EU at +2 or +5 degree Celsius.

[Scientific report published: 12 April 2016](#)

Authors:

Paola Battilani
Università Cattolica del Sacro Cuore

Piero Toscano
Italian National Research Council

HJ (Ine) Van der Fels-Klerx
Wageningen University & Research

Antonio Moretti
Italian National Research Council

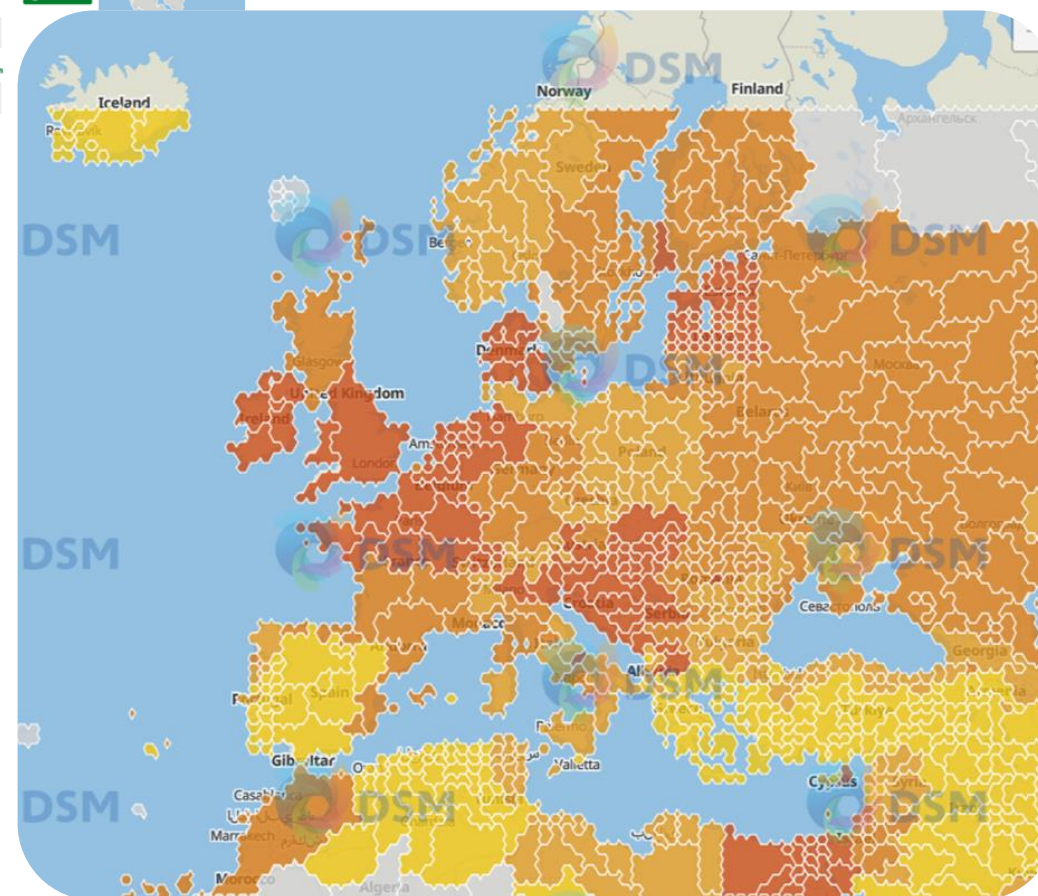
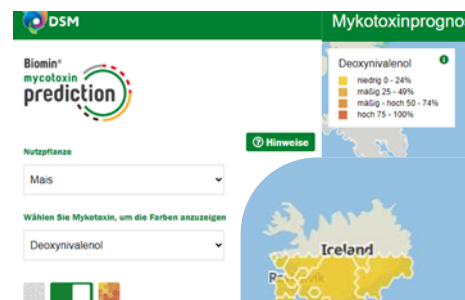
1.3

Előrejelzés adatai

Mikotoxin előrejelzési szolgáltatás



- 2020 óta
- Regionális, exportáló országok szintjéig
 - **Kukorica:** DON, ZEN, FUM, AFLA
 - **Búza:** DON, ZEN



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

Battilani és mtsai. (2003 & 2013)

dsm-firmenich

Mikotoxin előrejelzés Magyarország

Kukorica, 2023.09.04.

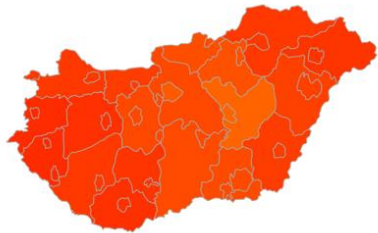
Hungary risk of FUM in Corn = 74%



Hungary risk of AFLA in Corn = 6%



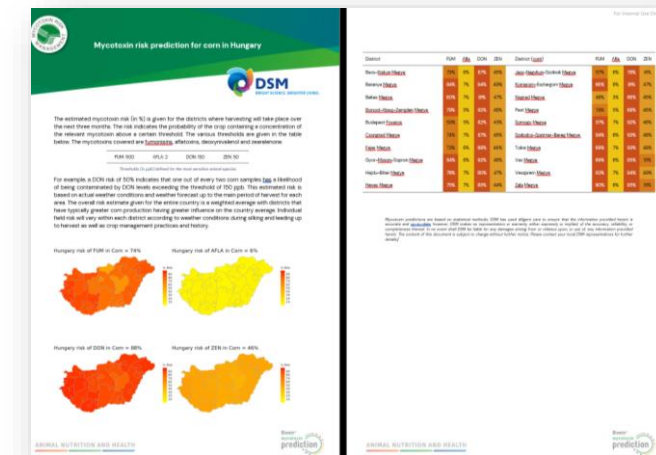
Hungary risk of DON in Corn = 88%



Hungary risk of ZEN in Corn = 46%



ANIMAL NUTRITION AND HEALTH



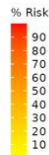
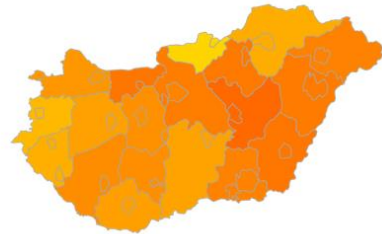
District	FUM	Afla	DON	ZEN	District (cont)	FUM	Afla	DON	ZEN
Bacs-Kiskun Megye	73%	6%	87%	45%	Jasz-Nagykun-Szolnok Megye	57%	6%	78%	41%
Baranya Megye	84%	7%	94%	49%	Komarom-Esztergom Megye	86%	6%	91%	47%
Bekes Megye	80%	7%	91%	47%	Nograd Megye	48%	3%	86%	45%
Borsod-Abaúj-Zemplen Megye	79%	5%	92%	48%	Pest Megye	74%	5%	88%	46%
Budapest Fovaras	59%	5%	82%	43%	Somogy Megye	87%	7%	92%	48%
Csongrad Megye	74%	7%	87%	45%	Szabolcs-Szatmar-Bereg Megye	84%	6%	93%	48%
Fejer Megye	72%	6%	88%	46%	Tolna Megye	89%	7%	93%	48%
Gyor-Moson-Sopron Megye	84%	6%	92%	48%	Vas Megye	89%	6%	95%	51%
Hajdu-Bihar Megye	78%	7%	90%	47%	Veszprem Megye	83%	7%	94%	49%
Heves Megye	75%	7%	85%	44%	Zala Megye	90%	6%	95%	51%

Mikotoxin előrejelzés Magyarország

Búza, 2023.08.28.

Hungary risk of DON in Wheat = 61%

Hungary risk of ZEN in Wheat = 10%



ANIMAL NUTRITION AND HEALTH



Mycotoxin risk prediction for wheat in Hungary

DSM

The estimated mycotoxin risk (in %) is given for the districts where harvesting will take place over the next three months. The risk indicates the probability of the crop containing a concentration of the relevant mycotoxin above a certain threshold. The various thresholds are given in the table below. The mycotoxins covered are deoxynivalenol and zearalenone.

For example, a DON risk of 61% indicates that one out of every ten wheat samples (10%) is estimated to be contaminated by DON levels exceeding the threshold of 100 µg/kg. This estimated risk is based on actual weather conditions and rainfall forecast up to the next period of harvest for each area. The overall risk estimate given for the entire country is a weighted average with districts that have typically greater wheat production having greater influence on the country average. Individual field risk will vary within each district according to weather conditions during sowing and leading up to harvest as well as crop management practices and variety.

District	DON (%)	ZEN (%)	DON Level (µg/kg)	ZEN Level (µg/kg)
Bács-Kiskun Megye	49%	8%	100-150	10
Baranya Megye	51%	8%	100-150	10
Békés Megye	70%	11%	150-200	15
Borsod-Abaúj-Zemplén Megye	44%	7%	100-150	10
Budapest Főváros	64%	10%	100-150	10
Csongrád Megye	65%	10%	100-150	10
Fejér Megye	58%	9%	100-150	10
Győr-Moson-Sopron Megye	55%	9%	100-150	10
Hajdú-Bihar Megye	68%	11%	150-200	15
Heves Megye	69%	11%	150-200	15
Jász-Nagykun-Szolnok Megye	76%	12%	200-250	20
Komarom-Esztergom Megye	70%	11%	150-200	15
Nograd Megye	23%	4%	100-150	10
Pest Megye	67%	10%	100-150	10
Somogy Megye	60%	9%	100-150	10
Szabolcs-Szatmár-Bereg Megye	65%	10%	100-150	10
Tolna Megye	59%	9%	100-150	10
Vas Megye	38%	6%	100-150	10
Veszprém Megye	50%	8%	100-150	10
Zala Megye	43%	7%	100-150	10

Hungary risk of DON in Wheat = 61% Hungary risk of ZEN in Wheat = 10%

District	DON	ZEN	District (cont)	DON	ZEN
Bács-Kiskun Megye	49%	8%	Jász-Nagykun-Szolnok Megye	76%	12%
Baranya Megye	51%	8%	Komarom-Esztergom Megye	70%	11%
Békés Megye	70%	11%	Nograd Megye	23%	4%
Borsod-Abaúj-Zemplén Megye	44%	7%	Pest Megye	67%	10%
Budapest Főváros	64%	10%	Somogy Megye	60%	9%
Csongrád Megye	65%	10%	Szabolcs-Szatmár-Bereg Megye	65%	10%
Fejér Megye	58%	9%	Tolna Megye	59%	9%
Győr-Moson-Sopron Megye	55%	9%	Vas Megye	38%	6%
Hajdú-Bihar Megye	68%	11%	Veszprém Megye	50%	8%
Heves Megye	69%	11%	Zala Megye	43%	7%

Mikotoxin és (jövőbeni) kockázati kitettség, beleértve a kisgyermekeket

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Current Opinion in
Food
Science

Recent advances in assessing the effects of mycotoxins using animal models

Ana Flávia Furian^{1,2,*}, Michele R Fighera³,
Luiz Fernando F Royes³ and Mauro S Oliveira¹



Flurian és *mtsai*. Food Science, 2022. > Broad consistent behavioral (CNS) impact.*

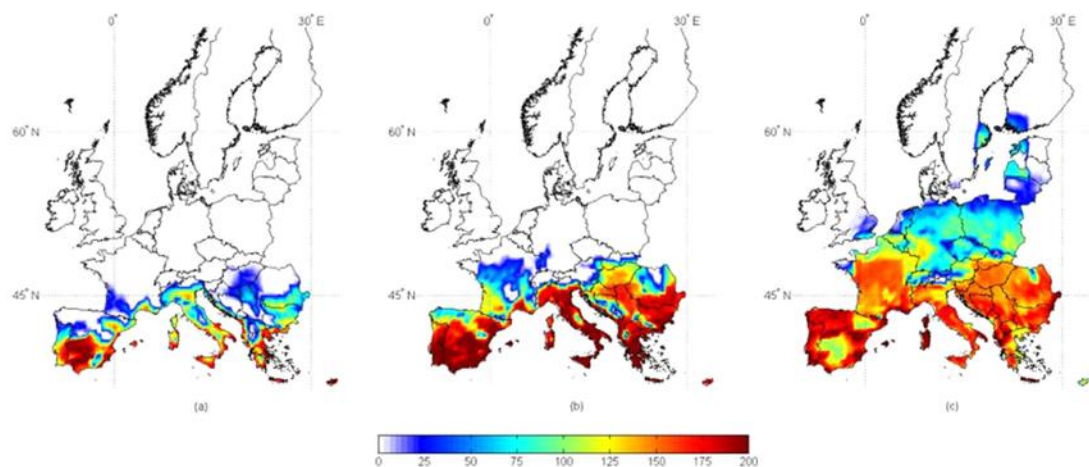


Figure 1. Risk maps for aflatoxin contamination in maize at harvest in 3 different climate scenarios, present, +2°C, +5°C. Mean daily data used as input result from 100-year run of the predictive model AFLA-maize in 2254 geo-referenced points throughout Europe, in the 3 scenarios. The scale 0–200 refers to the aflatoxin risk index (AFI), output from the predictive model; increasing the (present (a), +2°C (b), +5°C (c)) number, the risk of contamination increases. Maps generated using Mathworks, Matlab. Computer Program, 2012 <http://it.mathworks.com/>.

Battilani és *mtsai*. Nature, 2016. > Increased prevalence of Afla in EU at +2 or +5 degree Celsius.

Exposure and Health
<https://doi.org/10.1007/s12403-022-00514-z>

ORIGINAL PAPER



Assessing the Mycotoxin-related Health Impact of Shifting from Meat-based Diets to Soy-based Meat Analogues in a Model Scenario Based on Italian Consumption Data

Octavian Augustin Mihalache¹ · Luca Dellafiara¹ · Chiara Dall'Asta¹

Received: 3 July 2022 / Revised: 21 September 2022 / Accepted: 22 September 2022
© The Author(s) 2022

Mihalache és *mtsai*. Exposure and Health, 2022. > Disability adjusted life yrs meat (502) versus soy-based meat (12.080)**

Toxicology Letters 277 (2017) 69–75



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Toxicology Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/toxlet

Daily uptake of mycotoxins – TDI might not be protective for nursed infants

G.H. Degen^a, F. Partosch^b, K. Muñoz^c, U. Gundert-Remy^{d,*}



Degen és *mtsai*. Toxicology Letters, 2017. Nursed infants 29.2 fold above set TDI for OTA > impair kidney function

Dietary exposure to mycotoxins of 1- and 2-year-old children from a Dutch Total Diet Study

A.M. Pustjens¹, J.J.M. Castenmiller², J.D. te Biesebeek³, T.C. de Rijk¹, R.C.J. van Dam¹ and P.E. Boon^{3*}

¹Wageningen Food Safety Research (WFSR), Wageningen University and Research, P.O. Box 230, 6700 AE Wageningen, the Netherlands; ²Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA), P.O. Box 43006, 3540 AA Utrecht, the Netherlands; ³National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), P.O. Box 1, 3720 Biltoven, the Netherlands; polly.boon@rivm.nl

Received: 8 December 2020 / Accepted: 23 March 2021
© 2021 Wageningen Academic Publishers

Pustjens és *mtsai*. World Mycotoxin Journal, 2022. > In NL 1 to 2 yrs old children, look at 95 percentile, mycotoxin intake (AF, Alternaria, OTA, T-2/HT-2) may pose health risk based on HBGV or MOE.

2.0

A mikotoxinok, mint hajlamosító tényezők az állatbetegségekben és a termelésben

„Ha az állattal probléma van, az valószínűleg a bél szintjén áll fenn.”

„A jó bélegészség, az állat olyan fontos képessége, amely lehetővé teszi hogy alkalmazkodni tudjon a környezeti igénybevételekhez, ami alá kerül.

Az a képesség, hogy elérje genetikai potenciáljának 100%-át. A bél az egészséges állat központi ellenőrző pontja.

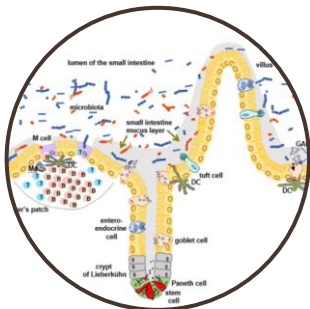
Az 1. számú tényező az takarmány, mivel az állatnak ennie kell a növekedéshez és a teljesítményhez.

Dr. Michel Kogut, Mikrobiológus
Élelmiszer- és Takarmánybiztonsági
Kutató

Michael KOGUT, Kutató mikrobiológus | 7909 idézet | Egyesült Államok
Mezőgazdasági Minisztériuma, Columbia (USDA) | 270 publikáció



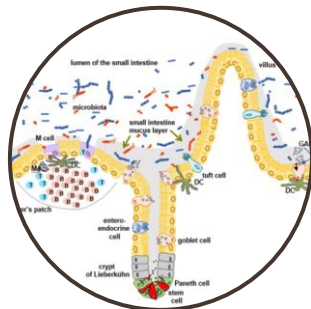
A mikotoxinokkal történő érintkezés első helye az állatokban a bél és a bél mikrobióta



Bélmikrobiom

Antimikrobilális hatás

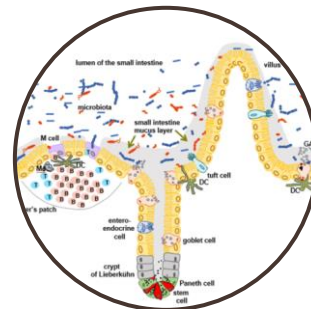
Nyálkatermelés



Bélintegritás

Áteresztő-képesség
nő

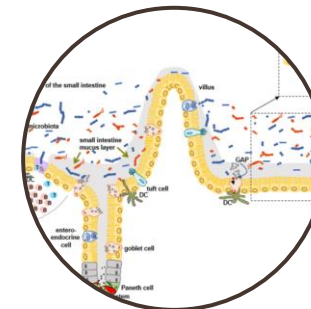
Patogének
transzlokációja



Bél abszorpciója

A bélbolyhok
csökkenése &
sérülése

Transzporter
interferencia



Bél immunitása

Antitest termelés
elnyomása

A bélnyálka
immunválaszának
elnyomása

Mikotoxinok hatása

A bélhám szelektív gát, elősegíti a molekulák szállítását (sejteken keresztül vagy sejtek között). Bármilyen károsodás a réteg fokozott permeabilitását eredményezi, ami bélrendszeri rendellenességekhez vezet.



A mikotoxinok bendőbeli lebomlása

Mikotoxinok	Bendőbeli lebomlás	Bendőben le nem bomló
Aflatoxin	0-42% Toxikusabb az aflatoxikol (Engel és Hagemeister, 1978)	58-100%
Zearalenon	50% alfa- és β -zearalenol (Gruber-Dorninger és mtsai, 2021)	50% a metabolitok ösztrogénhatása
Trichotecének	15-99% DOM-1 (Cote és mtsai, 1986; Kiessling és mtsai, 1984; Debevere, 2020)	1-85% erősebb pH függő
Ochratoxin A	90-100% (Mobashar és mtsai, 2010)	0-10%
Fumonisin	Nem bomlik le (EFSA, 2018)	Ismeretlen, szájon át történő hasznosulásról nem számoltak be
Enniatin B	1-25% (Debevere és mtsai, 2020)	75-99%

AFLA Csökkent állategészségügy, teljesítmény, szaporodás, fogyás, májkárosodás, csökkent tejhozam, (Whitlow L.W., Hagler)

ZEN reprodukciós problémák, csökkent termékenység, petefészekciszták (Mahmoud és mtsai., 2013)

DON
Immunszuppresszió, csökkent növekedési ütem, reproduktív rendellenességek, takarmány-visszautasítás, hányás (Rocha O., Ansari K. 2005)

OTA Nefrotoxikus, hepatotoxikus, teratogén, rákkeltő. (Yang S., Zhang H. 2015)

FUM Máj-,
vesekárosodás (Gurung N., Rankins D)

A mikotoxinok bendőbeli lebomlása

A bendőben levő mikróbák le tudják bontani a mikotoxinokat...

1. A mikotoxinok antimikrobiális tulajdonságokkal rendelkeznek

(FinkGremmels, 2008; Strickland és mtsai., 2011)

2. A bendőbeli lebomlás toxikusabb metabolitokhoz vezethet

(DeLorme és mtsai. 2007).

3. A takarmányok mikotoxin-szennyezettségének magasabb a kockázata

(Fink-Gremmels, 2008)

4. Bendőbeli környezet/ pH függő mikotoxin lebomlás

(A. Gallo 2017)

5. A mikotoxinok megváltoztatják a bendőbeli mikroorganizmusokat

(Q. Zebali, at all 2020)

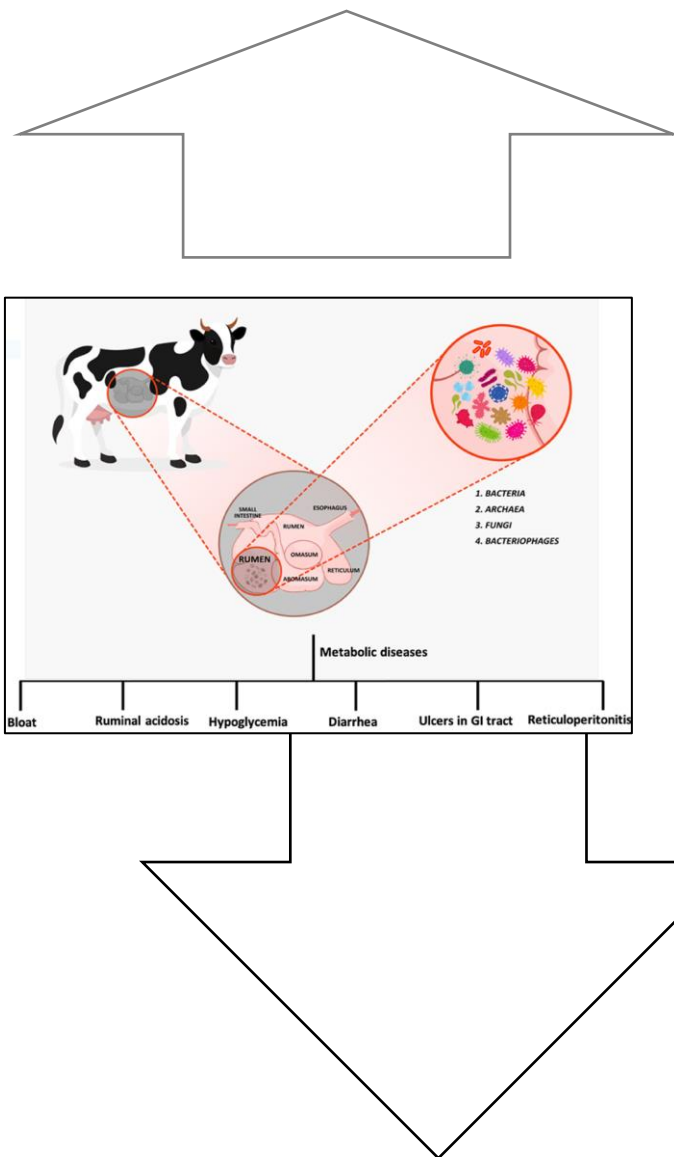
A magas takarmányfelvétel növeli az áthaladási sebességet

Diagnosztikai kihívás több összetevőben

“Emerging” & maszkolt mikotoxinok kimutatási problémája

Kölcsönhatások a mikotoxinok között: additív, szinergikus,

Specifikus és nem specifikus tünetek



Kérődzők számára összeállított takarmányok



Takarmány	Előforduló mikotoxinok
Koncentrátumok	Aflatoxinok, FUM, ZEN, DON, Trichothecének, ergot alkaloidok
Szilázsok	DON, ZEN, FUM, patulin, mikofenolsav, rokfortinek, fumitremorgének, cerrukulogén, monakolinok etc...
Tömegtakarmányok	Alternaria, ciklopiazonsav, DON, egyéb trichotechének, mikofenolsav, rokfortinek, stb....
Melléktermékek	Alfatoxin, ZEN, FUM, DON, T-2, HAT-2



A kukoricaszilázs a fő takarmánykomponens >30% a TMR-ben

Kukoricaszármarazékok >50% a TMR-ben

1794ppb x8kg =14.352ppb +4kgCR x1480>20ppM Trich.B/tehén/nap



Client: DSM Nutritional Products Hungary Kft.
Address: Hungary 2367 Ujhartyan Japan fasor 4
Species: Unspecified
DSM contact person: Norbert Revesz

Date: 01 March 2023

Spectrum Top 50: Multi – Mycotoxin Analysis AT-30196

The following tables give an overview on the positively identified mycotoxins and the respective concentrations (ppb = µg/kg). In case of high moisture content (silages, TMR), samples are dried prior to analysis and results are based on the dried weight of the sample.

Table 1 - Mycotoxin analysis results of samples and interpretation for the species indicated

Sample ID	Sample Type	Species	Afla (µg/kg)	ZEN + Metabolites (µg/kg)	Type B Trichos (µg/kg) e.g. DON	Type A Trichos (µg/kg) e.g. T-2	FUM (µg/kg)	OTA (µg/kg)	Ergot Alkaloids (µg/kg)
AT-30196-001	Corn silage	Unspecified	nd	nd	nd	nd	1164	nd	nd
AT-30196-002	Corn silage	Unspecified	nd	93	2350	nd	297	nd	nd
AT-30196-003	Corn silage	Unspecified	nd	50	1114	nd	83	nd	nd
AT-30196-004	Corn silage	Unspecified	nd	60	1794	nd	2956	nd	nd

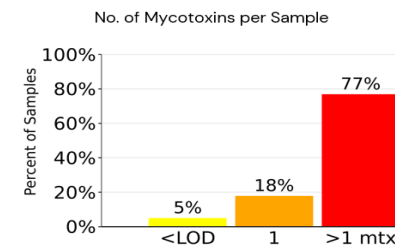
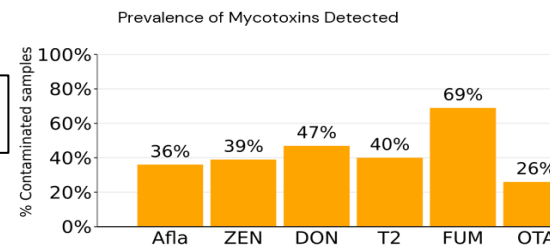
Explanation of Table

Feature	Explanation
	Low risk for species type for major mycotoxins (Unspecified: Afla <2, ZEN <50, Type B <150, Type A <50, FUM <500, OTA <10, Ergot <30)
	Medium risk for species type for major mycotoxins (Unspecified: Afla 2-4, ZEN 50-100, Type B 150-200, Type A 50-100, FUM 500-1000, OTA 10-100, Ergot 30-300)
	High risk for species type for major mycotoxins (Unspecified: Afla ≥4, ZEN ≥100, Type B ≥200, Type A ≥100, FUM ≥1000, OTA ≥100, Ergot ≥300)
	For tables below some metabolites have no defined low, medium and high values. These are colored according to comparison with all previous results:
	Below the median of positive values for all previously tested samples
	Above the median of positive values for all previously tested samples
	In top 10% of the median of positive values for all previously tested samples
	For values detected below the Limit of Quantification (LOQ), LOQ/2 is shown
	nd not detected (below the Limit of Detection)

Sample: AT-30196-002 Unspecified (Corn silage) R601 Corn silage

Substance	Value (µg/kg)	LOD (µg/kg)	LOQ (µg/kg)	Description
Zearalenone and metabolites (zearalenone, alpha-zearalenol, beta zearalenol, zearalaranol)				
Zearalenone	92.9	3	10	Zearalenone is estrogenic, acting like the sex hormone estradiol thereby interfering with fertility and sexual development of animals. It is also hepatotoxic, hematotoxic, immunotoxic and genotoxic.
Type B trichothecenes (deoxynivalenol, 3-acetyldeoxynivalenol, 15-acetyldeoxynivalenol, DON-3-glucoside, nivalenol, 15-acetoxyscirpenol, fusarenon X)				
Deoxynivalenol	1933.9	15	50	Deoxynivalenol induces emesis and feed refusal resulting in reduced weight gain. Other effects include immunotoxicity, hematotoxicity and myelotoxicity, as well as reproductive toxicity. It furthermore causes intestinal lesions and compromises the intestinal barrier function.
DON-3-glucoside	63.7	15	50	Deoxynivalenol-3-glucoside is a masked mycotoxin. It is converted back to deoxynivalenol in the gastrointestinal tract of mammals.
Nivalenol	352.4	25	75	Nivalenol induces emesis and feed refusal resulting in reduced weight gain. Other effects include immunotoxicity, hematotoxicity, reproductive toxicity and to kidneys and the gastrointestinal tract.
Fumonisin (fumonisin B1, fumonisin B2, fumonisin B3)				
Fumonisin B1	204.4	10	30	Fumonisin are hepatotoxic and nephrotoxic. High fumonisin doses cause the species specific fatal diseases porcine pulmonary edema in pigs and equine leukoencephalomalacia in horses. Fumonisin B1 has been classified as a group 2B carcinogen (possibly carcinogenic to humans) by the International Agency for Research on Cancer. Fumonisin were shown to be immunotoxic and to compromise gut health. They furthermore exert reproductive toxicity.
Fumonisin B2	92.2	20	60	
Alternaria Toxins (alternariol)				
Alternariol	36.3	5	15	Alternariol showed no acute toxicity in published studies in animals. However, alternariol was cytotoxic, genotoxic and mutagenic to mammalian cell lines in vitro. Furthermore, negative effects of alternariol on the reproductive and immune system have been suggested by in vitro results.
Beauvericin and Enniatins (beauvericin, enniatin A, enniatin A1, enniatin B and enniatin B1)				
Beauvericin	46.5	2	6	Beauvericin and enniatins were toxic to different mammalian cell lines in vitro. According to published studies, acute exposure to beauvericin and enniatins was not toxic to animals. However, the effect of chronic exposure is currently unknown. According to the results of in vitro studies, beauvericin and enniatins may affect the immune system and the bioavailability of pharmaceuticals. Beauvericin and enniatins were shown to accumulate in the eggs of laying hens, but detected levels were likely no cause for concern.
Enniatin B	7.1	1.5	5	
Enniatin B1	5.0	1.5	5	

Parameter	Afla	ZEN	DON	T2	FUM	OTA
Number of samples	39	38	38	40	35	39
% Contaminated samples	36%	39%	47%	40%	69%	26%
% Above risk threshold	36%	24%	47%	12%	60%	8%
Average of positives (ppb)	117	158	1951	64	1698	58
Median of positives (ppb)	11	63	1480	32	1032	6
Maximum (ppb)	1362	792	5826	231	7754	294



Az állatok válasza a mikotoxinokra



A mikotoxinokkal szennyezett alapanyagok etetése okozhat:

- Takarmány-visszautasítást
- Hosszabb etetési időt
- Csökkentett bendőtöltést
- Negatív energiaegyensúlyt
- Emésztőrendszeri zavarokat
- Rossz takarmányemésztést és –értékesítést
- Megváltozott tejtermelést vagy tej táplálóanyag-tartalmat
- Reprodukciós problémákat, mint pl. korai vetélések



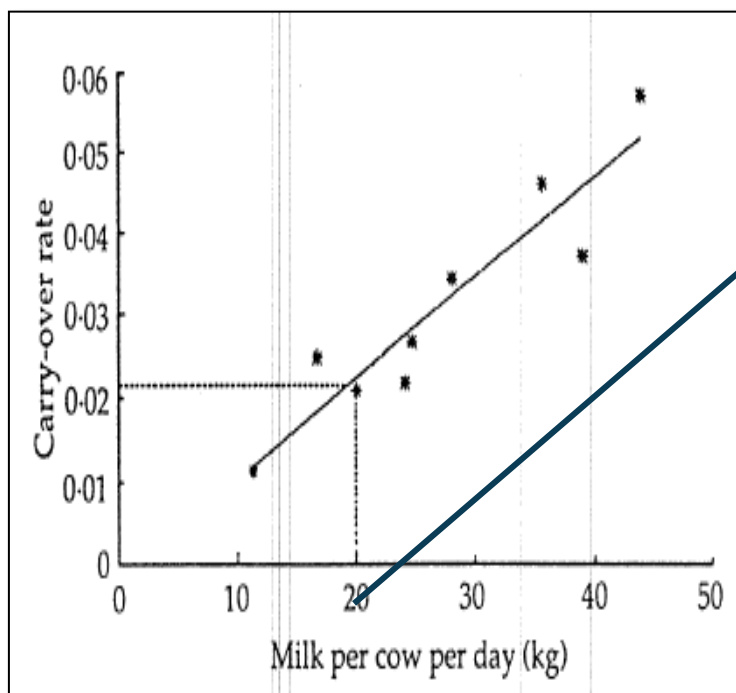
A tápanyag- és zsírraktárak mobilizálása, amelyek befolyásolják a kondíciót és egészségi állapotot.

Kihívás a bendő mikroflóra számára antimikrobiális, antiprotozoális és gombaellenes hatásuknak köszönhetően.

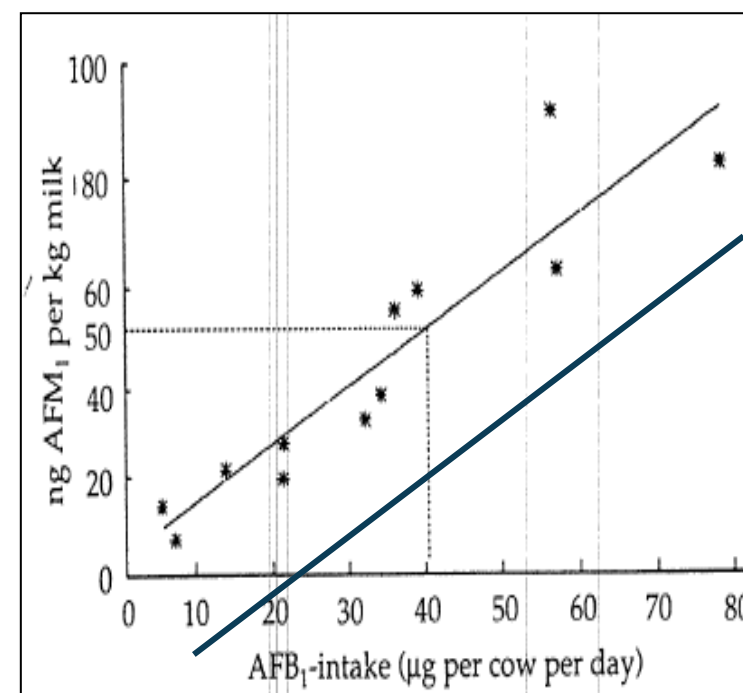
Aflatoxinok – Átjutnak a tejbe

Az aflatoxin B₁ átalakulása aflatoxin M₁ –é **1 és 6%** között változik és lineárisan növekedik:

Az állat tejhozama



Napi aflatoxinfelvétel állatonként



(Veldman és mtsai, 1992)

Az összes mikotoxin közül az aflatoxinoknak legmagasabb az akut és krónikus toxicitása. Az átalakulási % a modern genetikákkal nőtt (1-2 %-ról 8,6 % fölé) Prof. Fink- Gremmels. Negatív hatás a szarvasmarhák termelésére, immunrendszerére és bendőanyagcseréjére (Hussein és Brasel, 2001)

Effects of feed naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on metabolism and immunity of dairy cows

S. N. Korosteleva,* T. K. Smith,* and H. J. Boermans†
*Animal and Poultry Science Department, Ontario Agriculture College, and
†Department of Biomedical Sciences, Ontario Veterinary College, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada N1G 2W1

Table 2. Mycotoxin content of feedstuffs and experimental diets (mg/kg)

Mycotoxin ¹	Corn	Wheat	Hay	Corn silage	Control TMR	Contaminated TMR
DON	7.5	2.4	—	0.31	0.5	3.5
15-acetyl-DON	0.9	—	—	—	—	—
ZEN	0.7	—	0.31	—	—	—

A DON befolyásolta a tehenek immunfunkcióját

A *Fusarium* mikotoxinokkal természetesen szennyezett takarmány hatása a tejelő tehenek anyagcseréjére és immunfunkciójára, Guelph Egyetem

A takarmányok hatása a neutrofil fagocitotikus aktivitásra (%; összesített átlag)

Group	Phagocytosis activity
Control	64.0
Contaminated	53.3*
SEM	2.7
Control vs. contaminated (<i>P</i> -value)	0.0261

¹Least squares means.
**P* < 0.05.

Az étrend hatása az ovalbuminra adott antitestválaszra (optikai sűrűség)

Group	Primary response	Secondary response
Control	0.86	1.20
Contaminated	1.15*	1.30
SEM	0.075	0.060
Control vs contaminated (<i>P</i> -value)	0.0285	0.4631

¹Least squares means.
**P* < 0.05.

Súly 630 kg,
Tej 36 kg.
Laktációs napok száma: 90-150

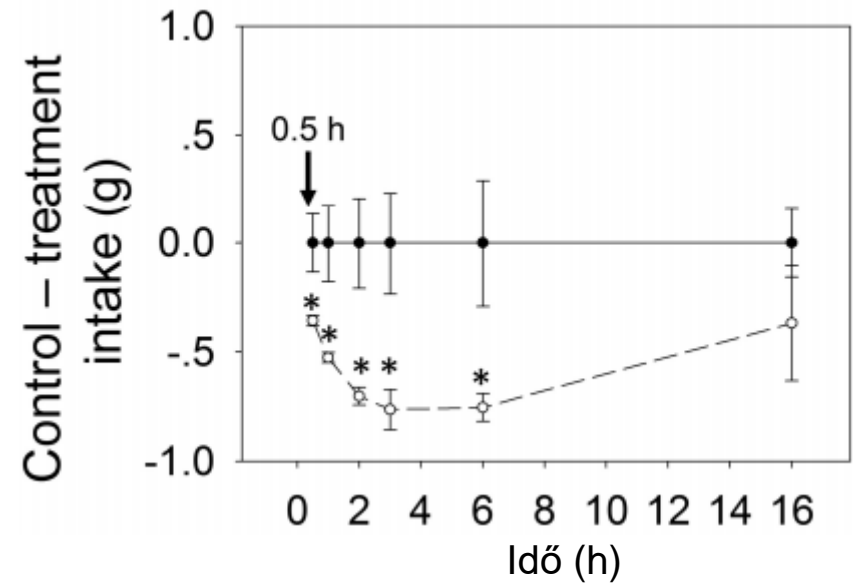
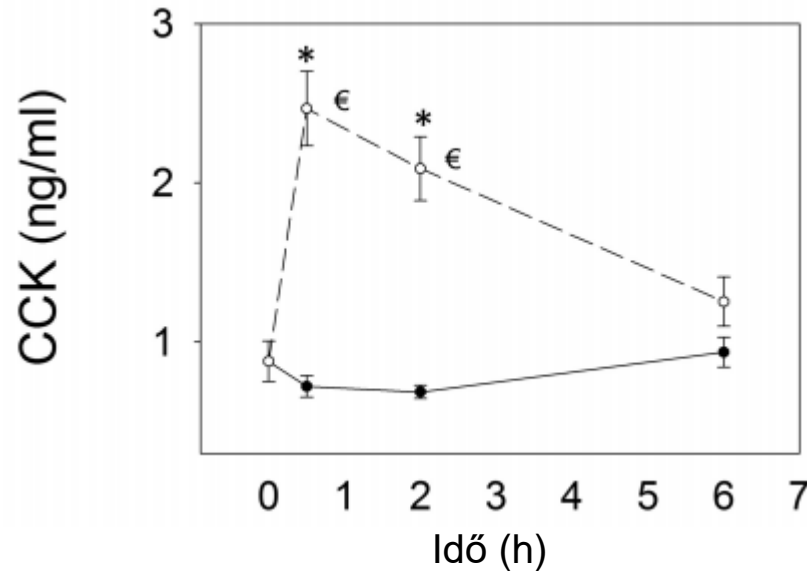
Szignifikánsan csökkentette a neutrophil fagocitózist a mikotoxinnal szennyezett takarmányt fogyasztó teheneknél. Növelte az elsődleges IgG antitest választ a szennyezett takarmányt fogyasztó állatoknál.

A trichotecének képesek alul- és felülszabályozni az immunrendszer működését

A DON csökkenti a takarmányfelvételt

Elősegíti az anorexia mediátorok felszabadulását

A DON indukálja a jóllakottság hormonok felszabadulását, beleértve a kolecisztokinint (CCK), amely az anorexia kritikus közvetítője



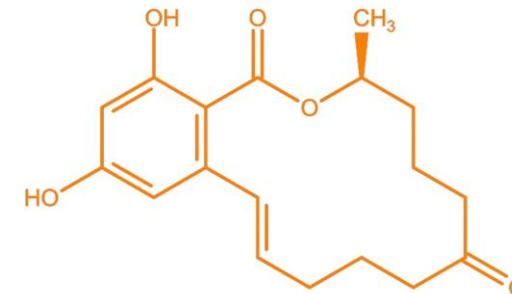
Ábra. A DON szennyezettség (-----) és a kontroll takarmány hatása (——) a CCK által közvetített anorexiás válaszra (takarmányfelvétel-csökkenés).

A zearalenon megváltoztatja az állatok hormonális állapotát

- A *Fusarium* spp. által termelt mikotoxinok
(pl. *Fusarium graminearum*, *Fusarium culmorum*)
- Különböző hatások:
 - Antimikrobiális
 - Oxidatív stresszt vált ki
 - Gyulladást keltő
 - **Ösztrogén-receptor kötő**

Az ösztrogén-receptorok elhelyezkedés:

- méh
- emlőmirigy
- hipotalamusz
- agyalapi mirigy



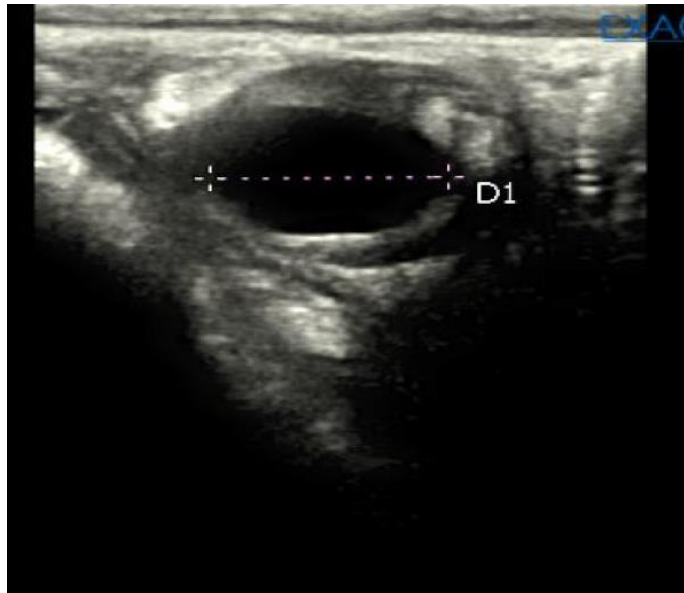
A bendőmikrobióta lebontja, DE:

- α -ZEL **60x** nagyobb ösztrogén-hatással rendelkezik, mint a ZEN
- β -ZEL **0.2x** nagyobb ösztrogén-hatással rendelkezik, mint a ZEN

Zearalenon által kiváltott follikuláris ciszták

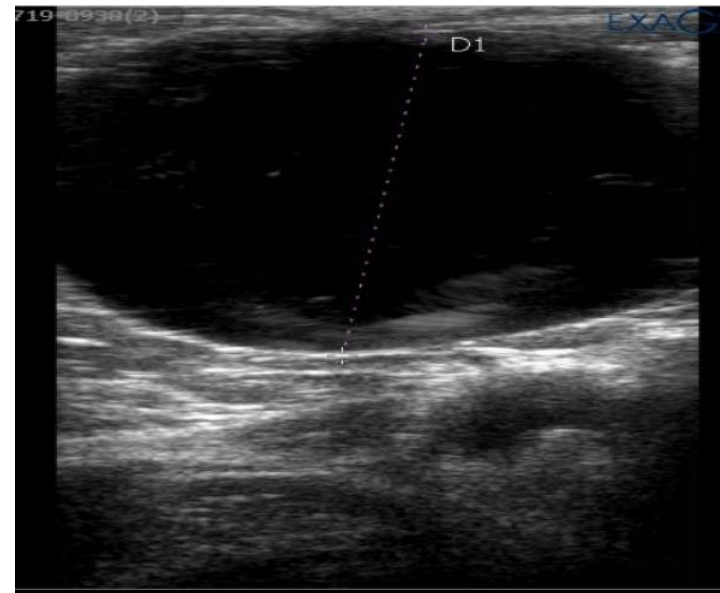
200 ppb ZEN

Átlagos tüsző átmérő: 22.1 ± 2 mm



400 ppb ZEN

Átlagos tüsző átmérő: 42.3 ± 3 mm



Ökonómiai hatás:

- A két ellés közti idő növekedése
- A kezelések költsége
- A tehenek selejtezésének kockázata

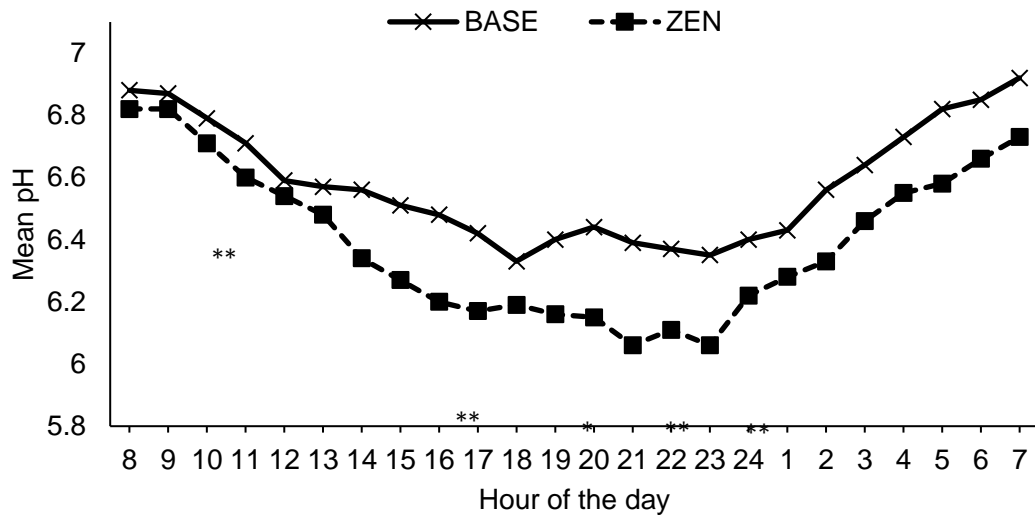
(Mahmoud és mtsai., 2013)

A ZEN csökkenti a bendő pH-t, megváltoztatja a bendőfermentációt

A zearalenonnak vagy fumonizineknek való rövid ideig tartó kitettség befolyásolja a bendő fermentációját és a mikrobiotát, valamint a szarvasmarhák egészségügyi változóit (Hartinger és mtsai. 2021)

pH:

A ZEN csökkentette a bendő átlagos pH-ját és a minimális pH-t a ZEN csökkentette az óránkénti átlagos pH-t 15.00–17.00 között



** p<0.05

* p<0.1



Hartinger, Thomas Dietmar Said, Dr.agr.
Institut für Tierernährung und funktionelle Pflanzenstoffe
E-Mail: Thomas.Hartinger@vetmeduni.ac.at

Zur Visitenkarte



Zebeli, Qendrim, Univ.-Prof. Dr.sc.agr.
Institut für Tierernährung und funktionelle Pflanzenstoffe
Institutsleitung
Veterinärplatz 1
1210 Wien

E-Mail: Qendrim.Zebeli@vetmeduni.ac.at

Zur Visitenkarte

Rövid szénláncú zsírsavak (SCFA):

Az SCFA összességében csökkent a ZEN-kezelés során 0 és 3 óra után

A ZEN csökkentette az acetát koncentrációját

Item	BASE			ZEN		
	0 h	3 h	10 h	0 h	3 h	10 h
Total SCFA (mmol/L)	85.5 ^A	107.1 ^A	103.1	68.6 ^{Ba}	72.7 ^{Bab}	104.7 ^b
Acetate (% ²)	63.5 ^B	62.7	63.1	66.8 ^{Aa}	64.1 ^{ab}	61.4 ^b
Propionate (%)	19.2	21.1	20.8	17.4	19.6	21.3
n-Butyrate (%)	12.9	11.5	10.9	11.7	10.9	12.4
n-Valerate (%)	1.27	1.56	1.60	0.94	1.65	1.60
Caproate (%)	0.62	0.94	1.33	0.51	1.09	1.07
Isobutyrate (%)	1.14	0.95	0.86	1.24	1.08	0.85
Isovalerate (%)	1.35	1.20	1.32	1.34	1.43	1.15

A DON & FUM hatása az egészségre és a teljesítményre

Mycofix kölcsönhatás

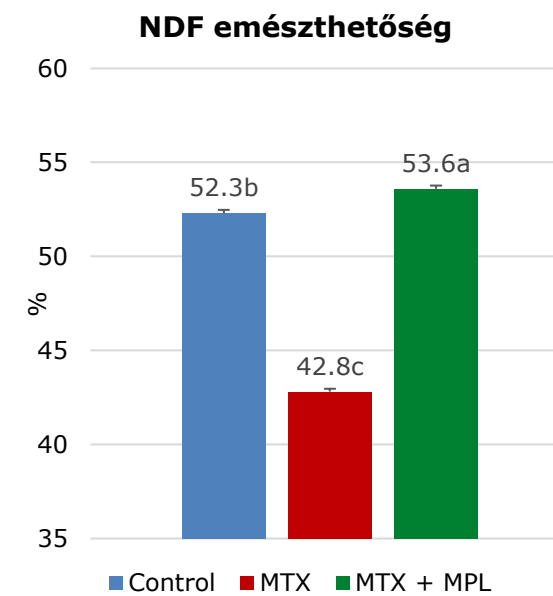
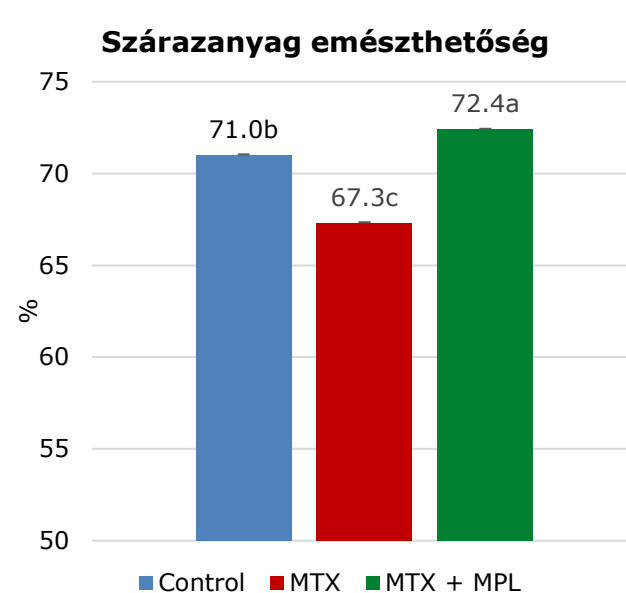
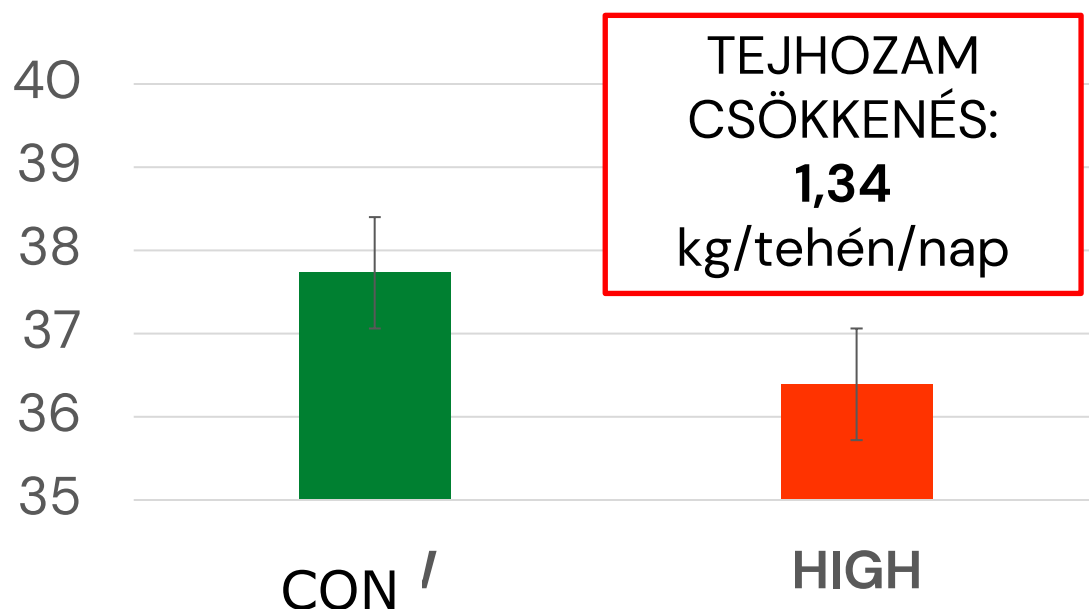
A mikotoxinokat deaktiváló takarmány-adalékanyag ellensúlyozza az alacsony szintű Fusarium mikotoxinok káros hatásait tejelő tehenekben

A tejszám jelentős csökkenése 21 napos MTX expozíció után
(Antonio Gallo és mtsai., 2020)

Kezelések	DON (ppb)	FUM (ppb)	MPL (g/tehen/nap)
Kontroll	300	100	0
MTX	800	1100	0
MTX+MPL	800	1100	35



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore



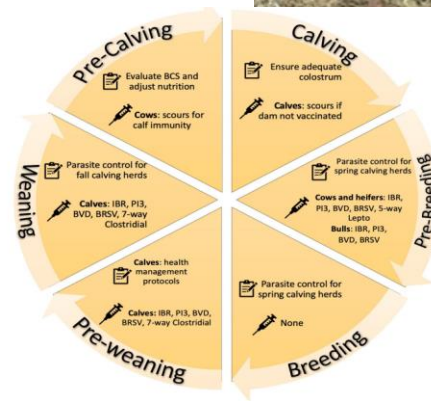
Mikotoxinok, mint hajlamosító tényezők a bél- és szisztémás fertőző betegségekre

(Antonissen és mtsai. 2014, 2015; Bouhet and Oswald 2005; Gallo és mtsai. 2015; Pinton and Oswald 2014)

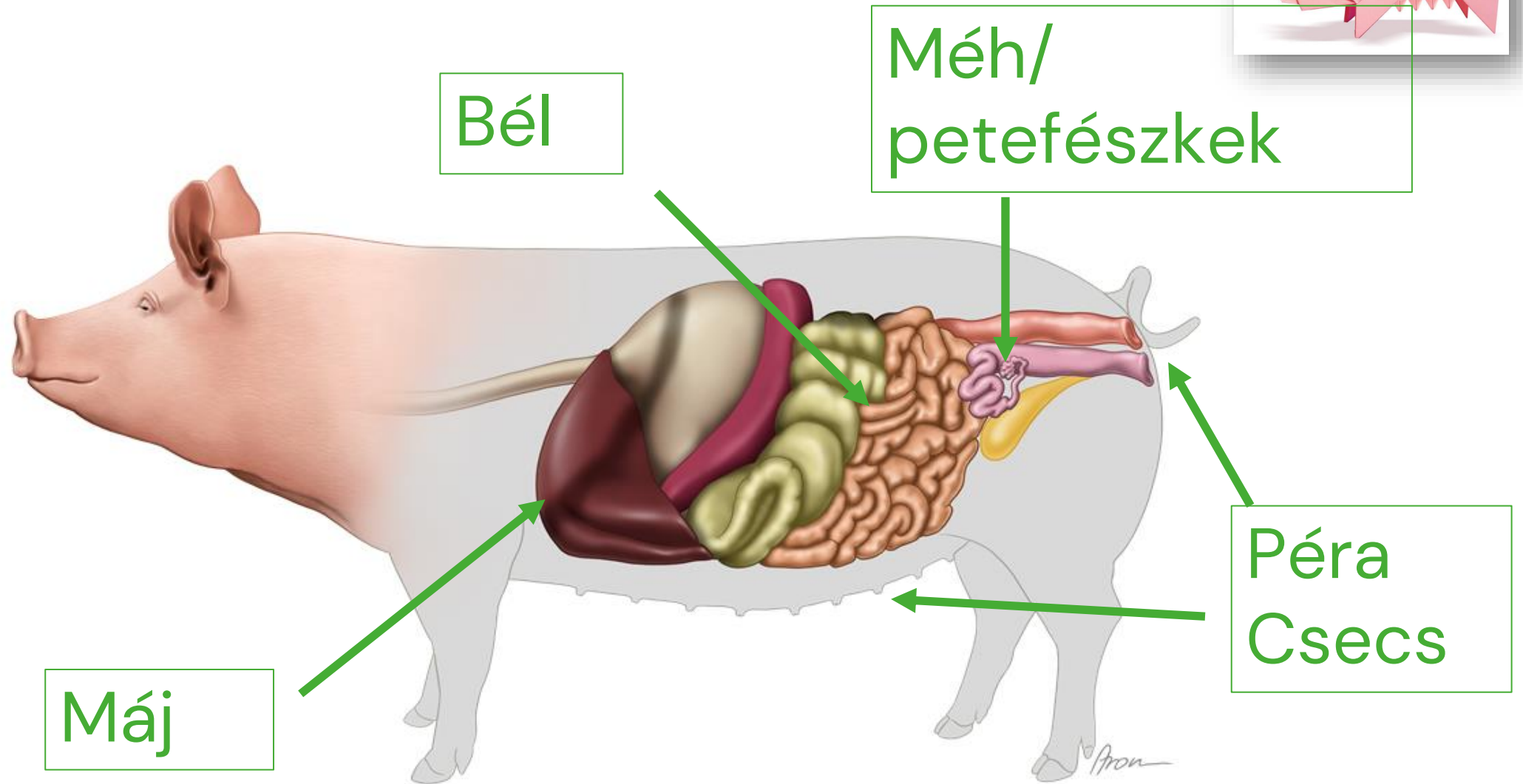
A mikotoxinok jelenléte a takarmányban hajlamosító tényező:

- A betegségek előfordulására
- A kezeléssel összefüggő komplikációkra
- A folyamatban levő vakcinázások sikertelensége,
- Csökkent termelési eredmények
- Reprodukciós zavarok.

MTX megelőzés, a betegségmegelőzési program része



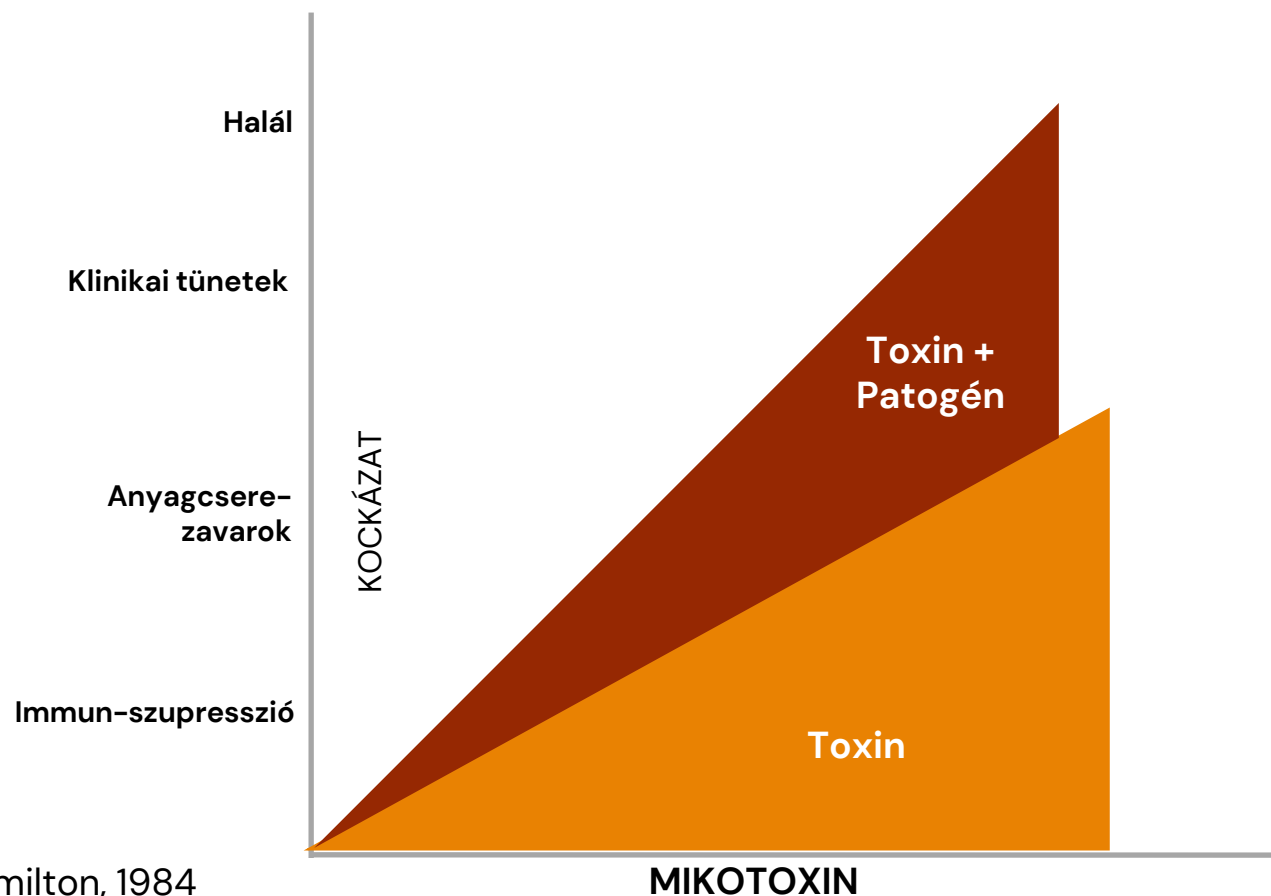
A négy fő szerv, amely érzékeny a mikotoxinokra



Mikotoxinokkal összefüggő problémák

Nincsenek biztonságos szintek: alacsony mikotoxinszint esetén is jelentős hatások figyelhetők meg az immunrendszerben

Súlyos gazdasági veszteségek!



Hamilton, 1984

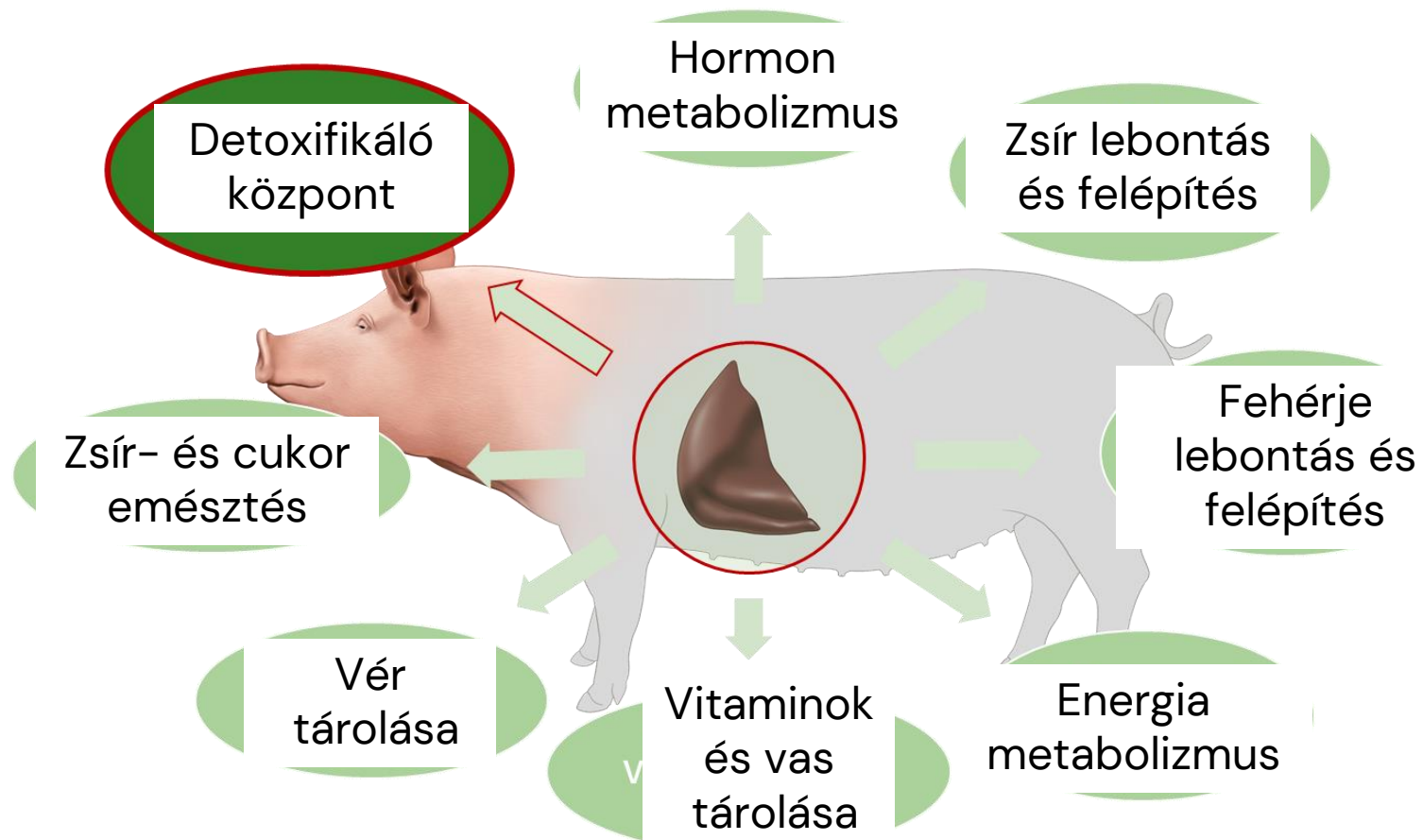
Az immunszupresszió következményei

- fokozott fertőzés veszély
- súlyosabb kórfolyamatok
- a kezelések hatékonysága csökken
- csökkenő immunválasz oltás után
- a daganatképződés aktiválása

A mikotoxinok hatása a májra

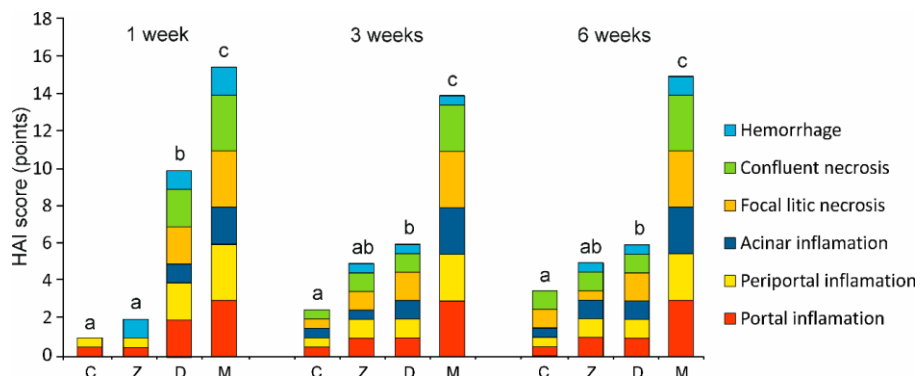


- Szöveti elváltozásokkal rontja a máj méregtelenítő funkcióit



Problémák a telepen & Kapcsolódó költségek

Kocák életteljesítménye



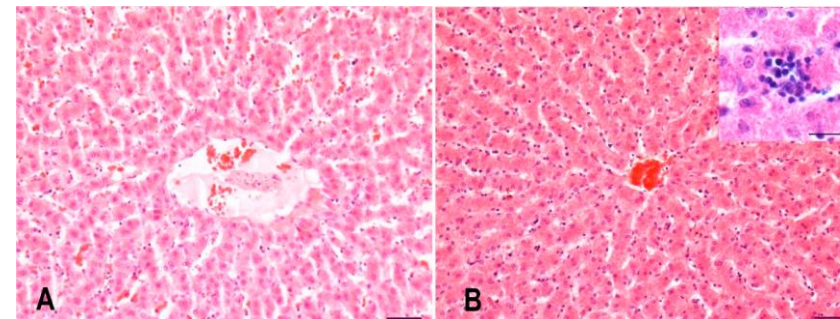
A DON és a ZEN befolyásolja a sertésmáj szerkezetét és szövettanát. A vizsgált máj kórszövettani pontszáma a szövettani aktivitási index (HAI) szerint. *Skiepko és mtsai., 2020*

A mikotoxinok a fő szerveket és szöveteket támadják meg, működésükre és integritásukra fejtik ki hatásukat

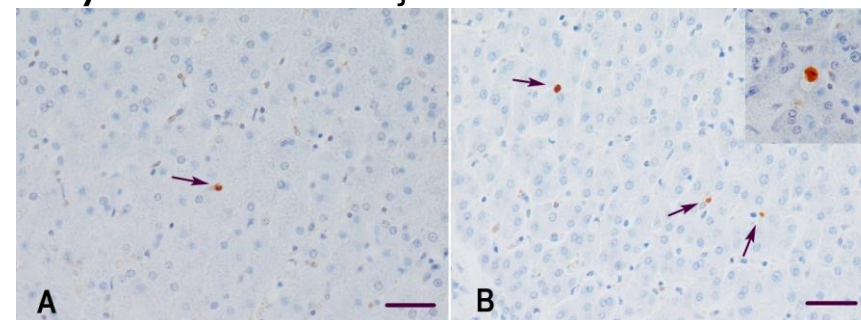
- A szervek és szövetek diszfunkciója elhulláshoz és nem kívánt selejtezéshez vezet



Dolenšek és mtsai., 2021



Szinuszoid leukocitózis (megnövekedett leukociták száma) **mikotoxinokkal** szennyezett takarmányt fogyasztó előhasi kocáknál (B), ami **gyulladásos folyamatra** utal a májban

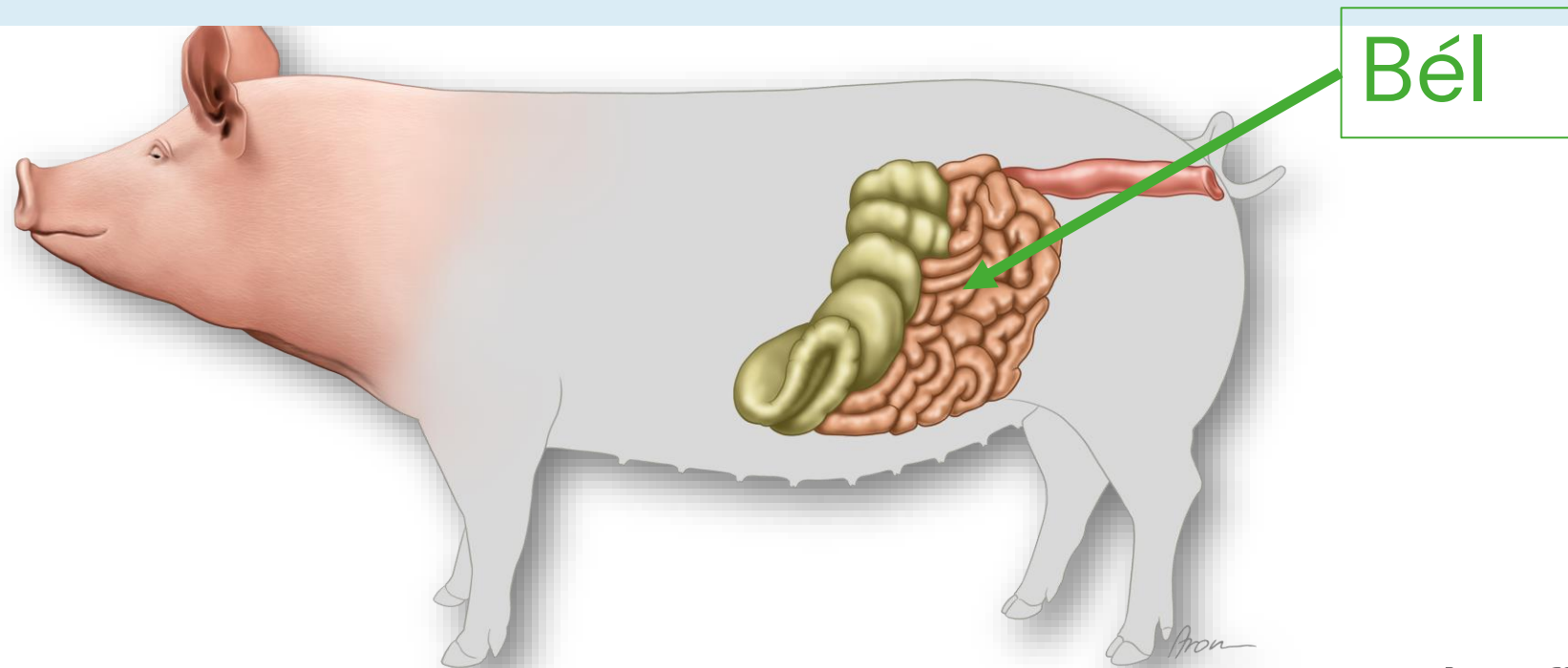


Mikotoxinnal szennyezett takarmányt fogyasztó előhasi kocáknál (B) nagyobb volt az **elhalt sejtek száma** a májban

A mikotoxinok hatása a bélben

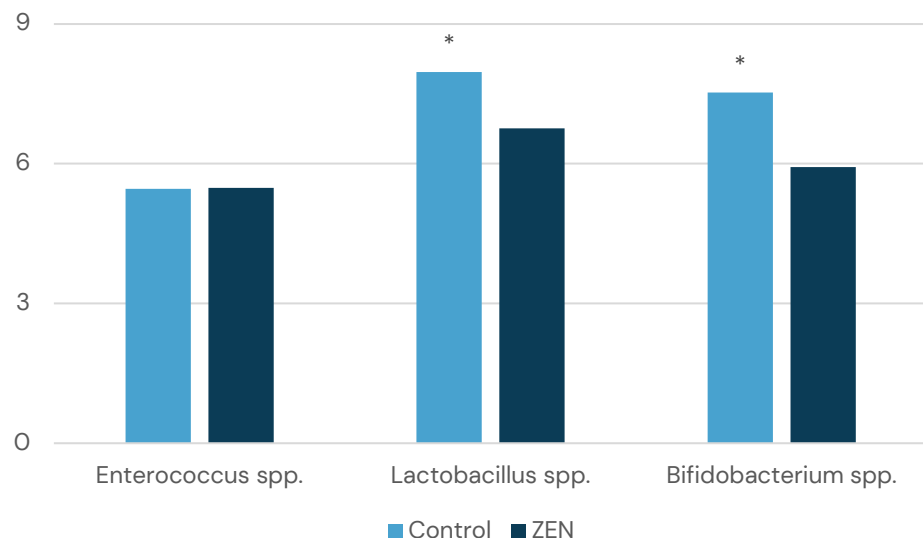


- *A mikrobiótára gyakorolt negatív hatás*
- *Hatással van a bélbolyhok méretére és a bélhámsejtek közötti kapcsolatokra*
- *Általános hatás takarmányfelvételre*

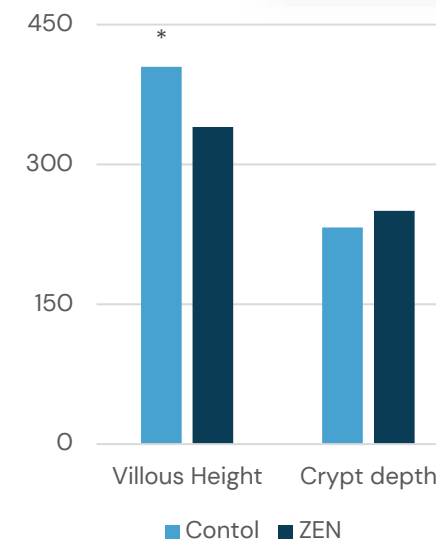


A mikrobióta és a bélbolyhok alakulása

A ZEN hatása az emésztőrendszerre vemhes kocákban



- ✓ Negatív hatás a bél mikrobiótára
- ✓ Negatív hatás az emésztőrendszer struktúrájára
- ✓ Negatív hatás az oxidatív stressz markerekre a kocák éhbelében
- ✓ Felülszabályozza a (TNF)- α és Interleukin (IL)-1 α ; IL-6 génexpresszióját
- ✓ Alulszabályozza az IL-8 génexpresszióját



Baktériumszám a kocák cymus mintáiban

ZEN 2.17 ppm; a vemhesség 35–70. napja; Mintagyűjtés a 70. nap

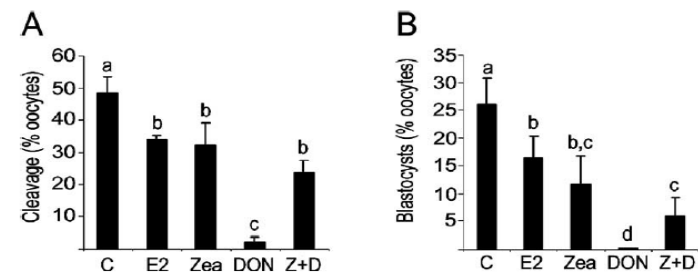
Bélbolyhok magassága és kripták mélysége (μm) a kocák éhbelében

Liu és mtsai., 2017

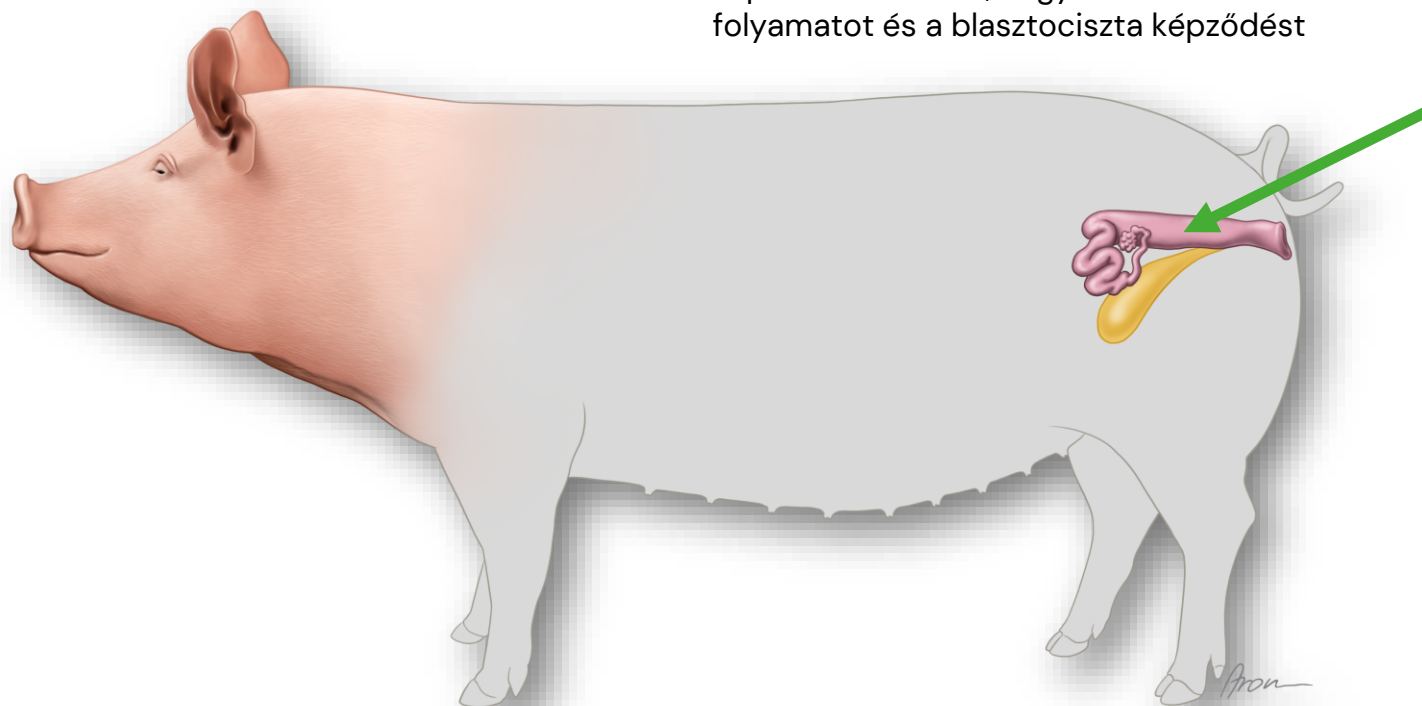
A mikotoxinok rontják az emésztést!!!

A mikotoxinok hatása a méhre/petefészkekre

- *Befolyásolja a petesejtek fejlődését*
- *A vemhességi hormonok termelését zavarja*



A mikotoxinok csökkentik a petesejtek fejlődési kapacitását azáltal, hogy késleltetik a hasítási folyamatot és a blasztociszta képződést



Méh,
petefészkek

A mikotoxinok hatása a méhre

A ZEN szennyezettség növeli a reprodukciós szervek méretét



→ **Minél hosszabb a ZEN kitettség időszaka, annál negatívabb a hatás a reprodukciós szervek méretére**

ZEN-nek negatív hatása van a reprodukciós szervek súlyára
Átlagos súly (g per kg testtömeg)*100:

51.8 ± 20.6	Kontrol csoport,
55.8 ± 17.2	ZEN alacsony csoport
121.4 ± 43.4	ZEN közepes csoport,
353.4 ± 110.6	ZEN magas csoport

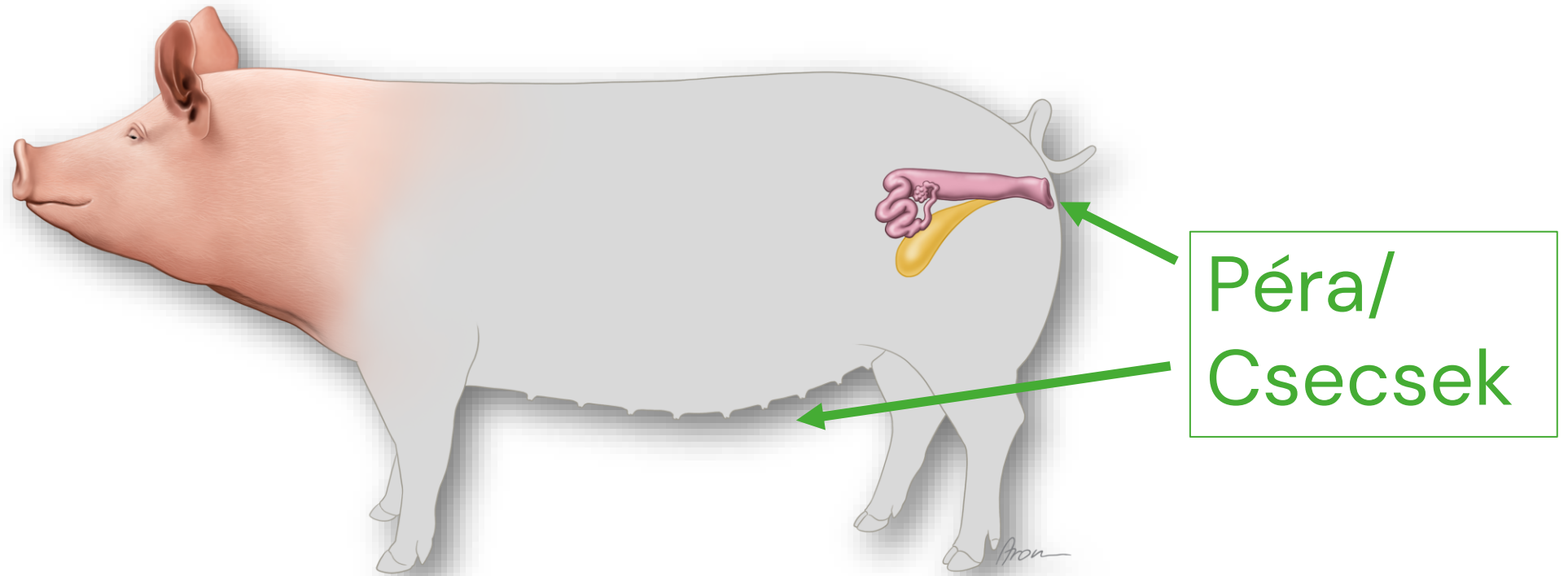
A ZEN ösztrogén-hatással rendelkezik, és közvetlenül hatása van a termékenységre és az embrió életképességére



Reprodukciós szervek a 27. napon (cm)

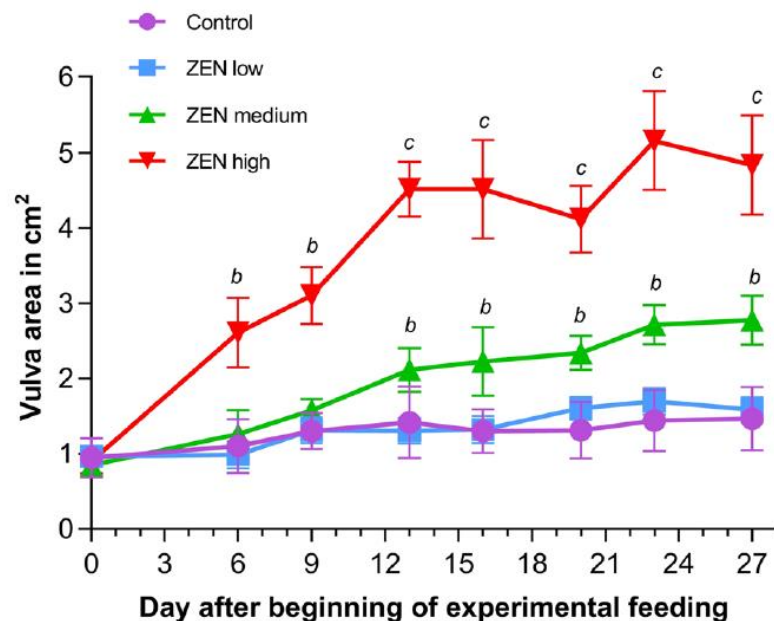
A mikotoxinok hatása pérára/csecsekre

- *A péra megnövekszik*
- *Sejthalál (apoptózis) a csecsekben*



A ZEN hatása a péra méretére

ZEN szennyezettség növeli a péra méretét



Kontrol
Alacsony ZEN

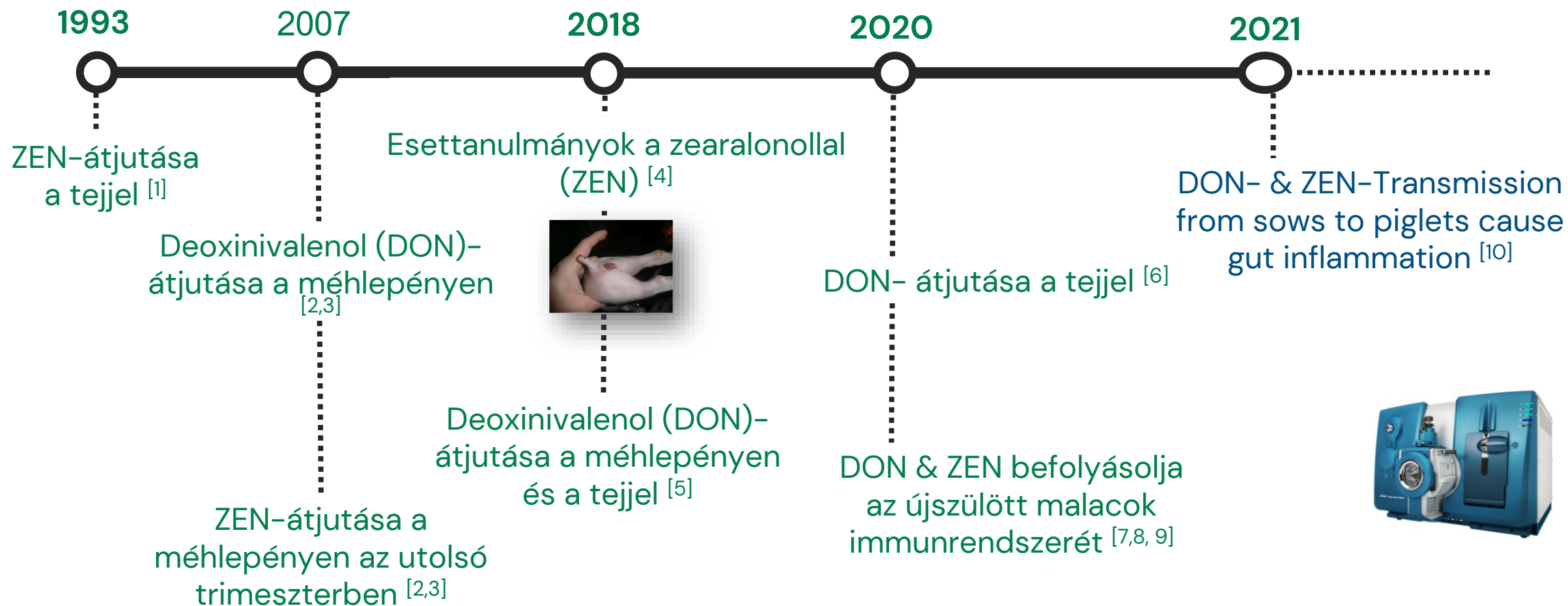
Magas
ZEN



→ A ZEN szennyezettség a péra dóziszfüggő növekedését okozza.

- A péra mérete szignifikánsan nőtt a negatív kontrollhoz viszonyítva
 - A 6. naptól a **MAGAS ZEN** csoportnál és
 - A 13. naptól a **KÖZEPES ZEN** csoportnál
- A 27. napon a péra 1.9-cel és 3.3-mal statisztikailag igazolhatóan megnagyobbodott a **KÖZEPES ZEN** és **MAGAS ZEN** csoportokban
- Nem volt szignifikáns eltérés az **ALACSONY ZEN** csoportnál a negatív kontrollhoz képest

A deoxinivalenol és a zearalenon átjutása sertésben



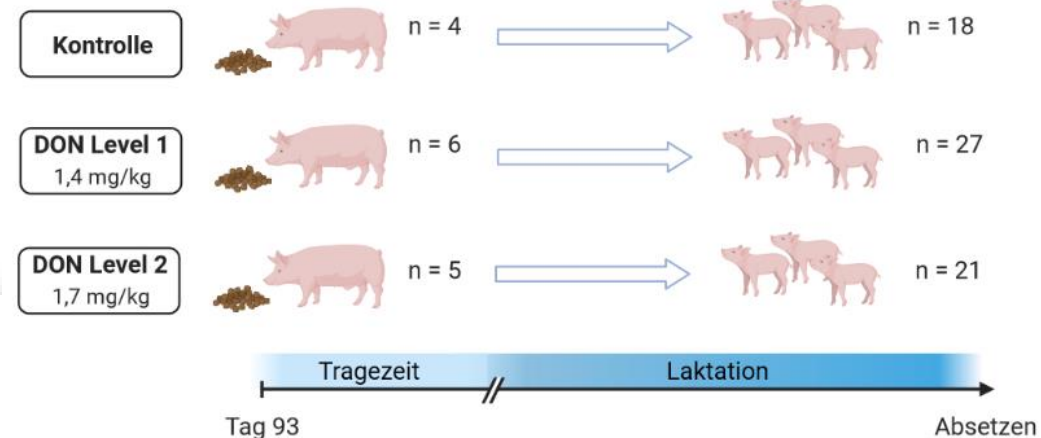
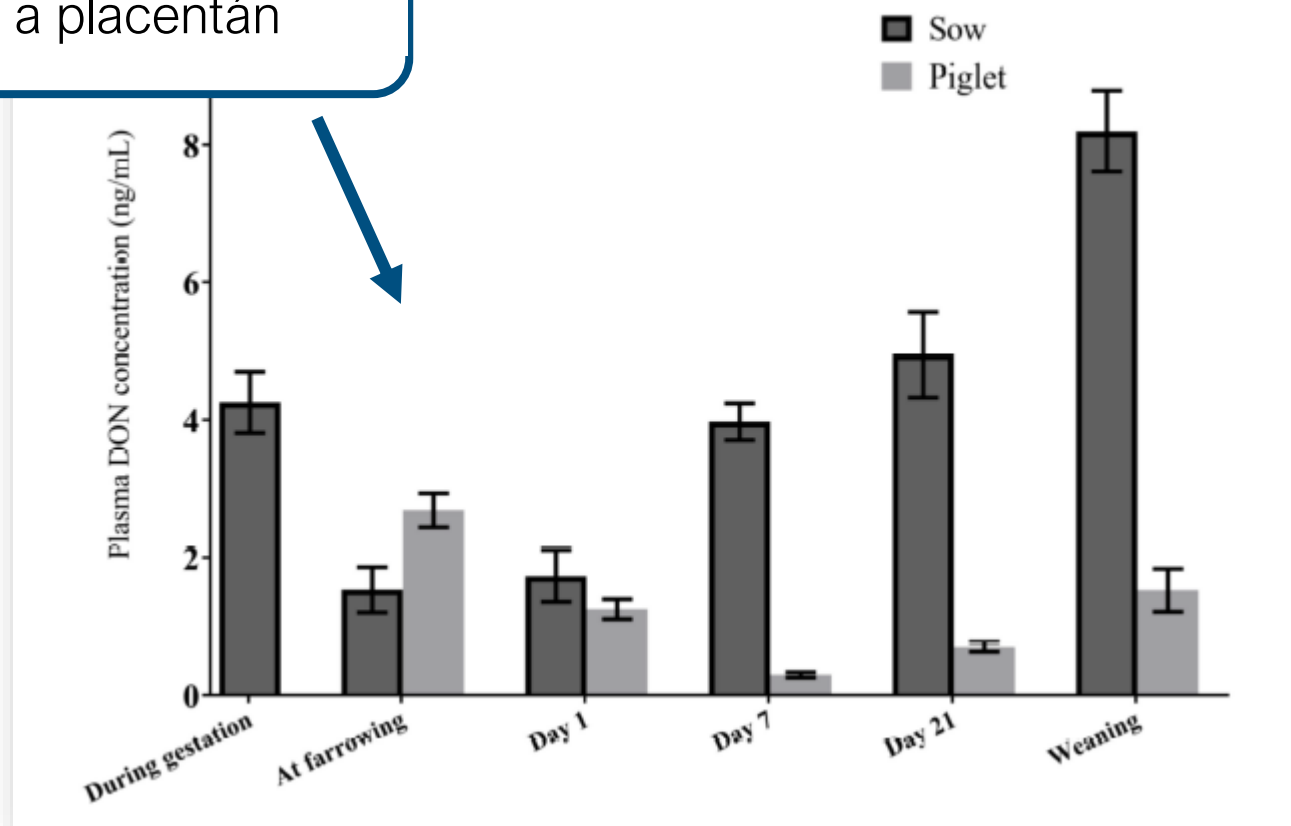
[1] Vanyi és mtsai., 1993; Acta Vet Hung 42; [2] Goyarts és mtsai. 2007, Toxicol Letters 171; [3] Dänicke és mtsai. 2007, Food & Chem Toxicol 45; [4] Henning-Pauka és mtsai. 2018, Porcine Health Management 4; [5] Savyari és mtsai. 2018, Toxins 10; [7] Stepanova és mtsai. 2020, Toxins 12; [8] Ujčić-Vrhovnik és mtsai. 2020, Acta Veterinaria Hungarica 68(2); [9] Ferret-Bernard és mtsai. 2020, Nutrients 12; [10] Benthem de Grave és mtsai. 2021, Toxins 13

A mikotoxinok átjutása a placentán

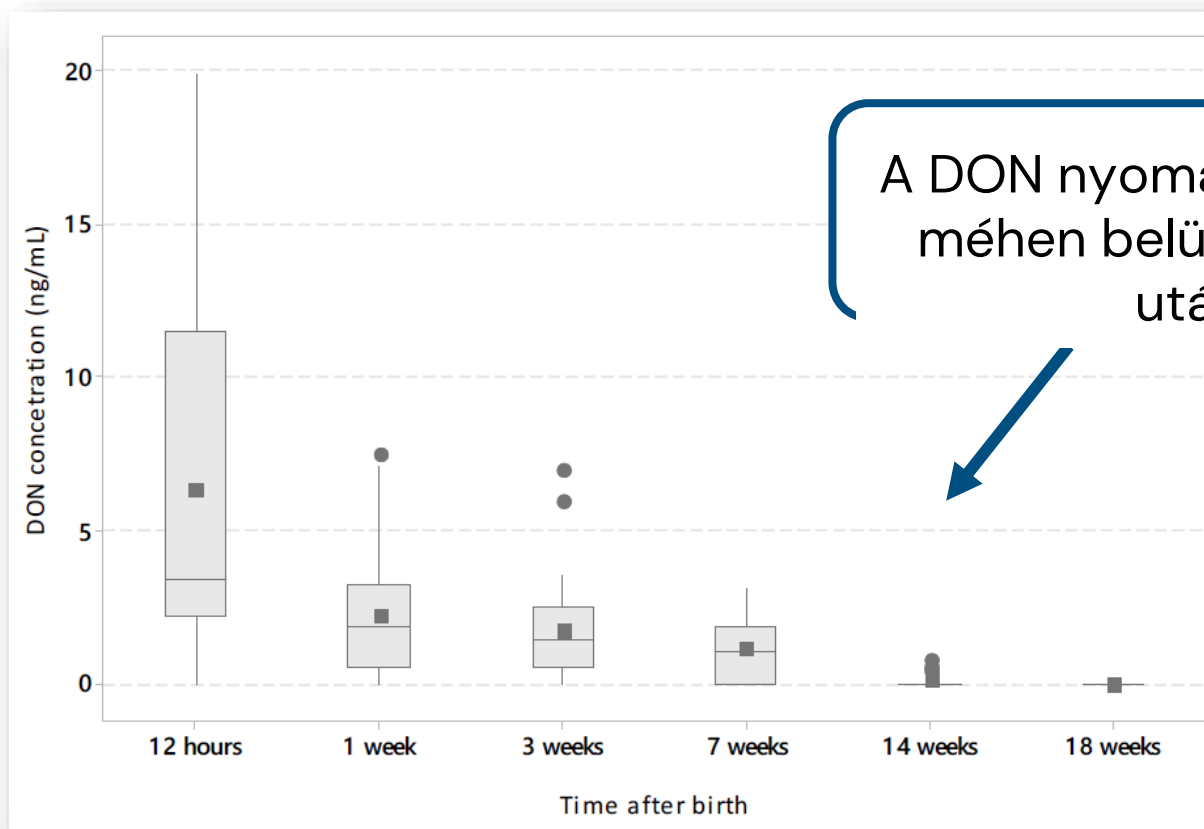
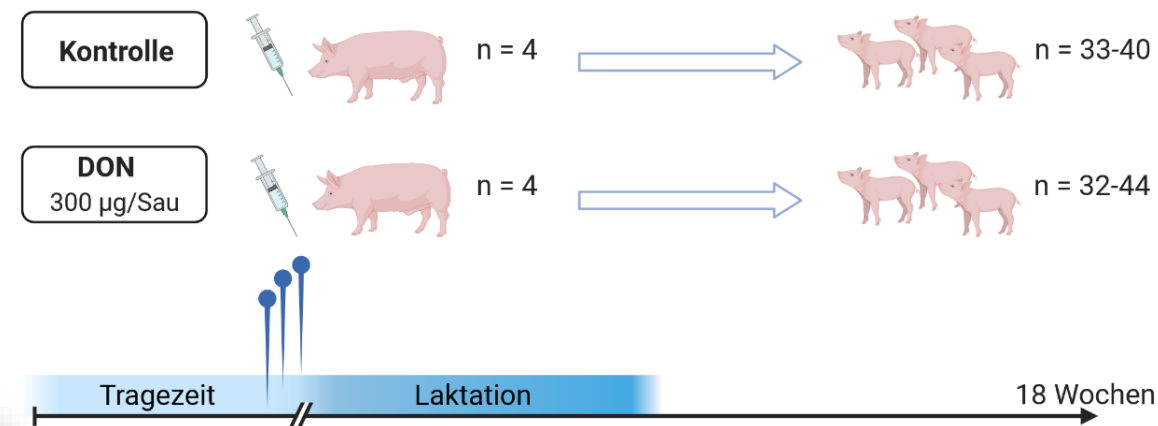


A DON átjutása a placentán

Kolosztrum felvétel előtt →
Átjutás a placentán



A DON átjutása a placentán



A DON nyomai 14 héttel a méhen belüli transzfer után

Kulcs üzenetek

- DON és ZEA átjut a placentán
- A malacok DON plazmaszintje szinte azonos a kocák plazmaszintjével
- A DON malacokban 14 hétig kimutatható

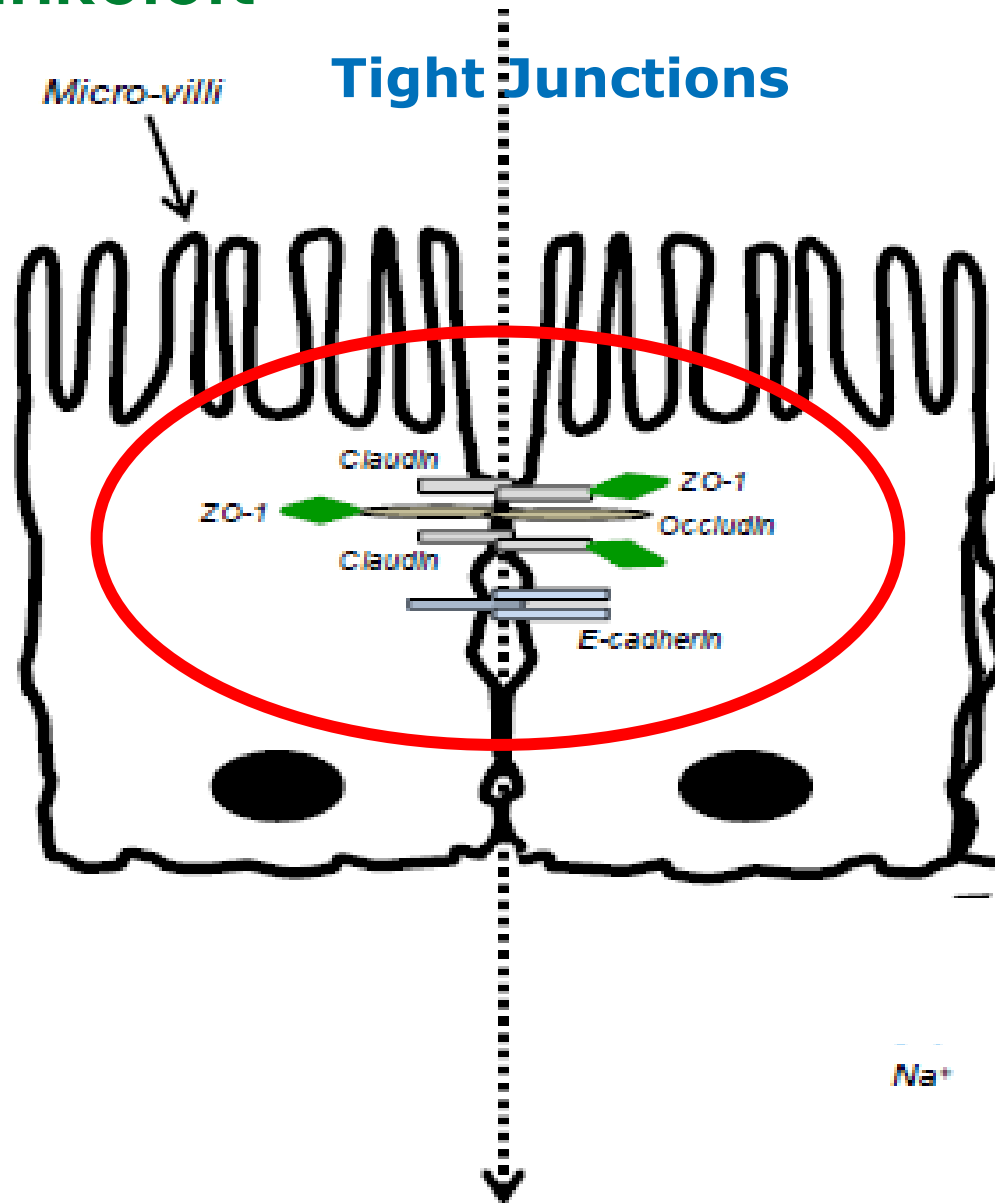
A kocatej által közvetített mikotoxinok



Legfontosabb szempontok

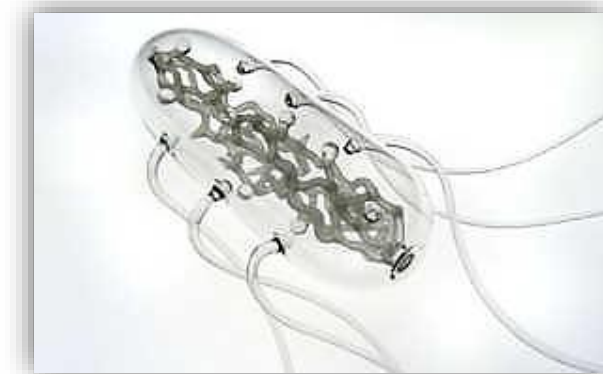
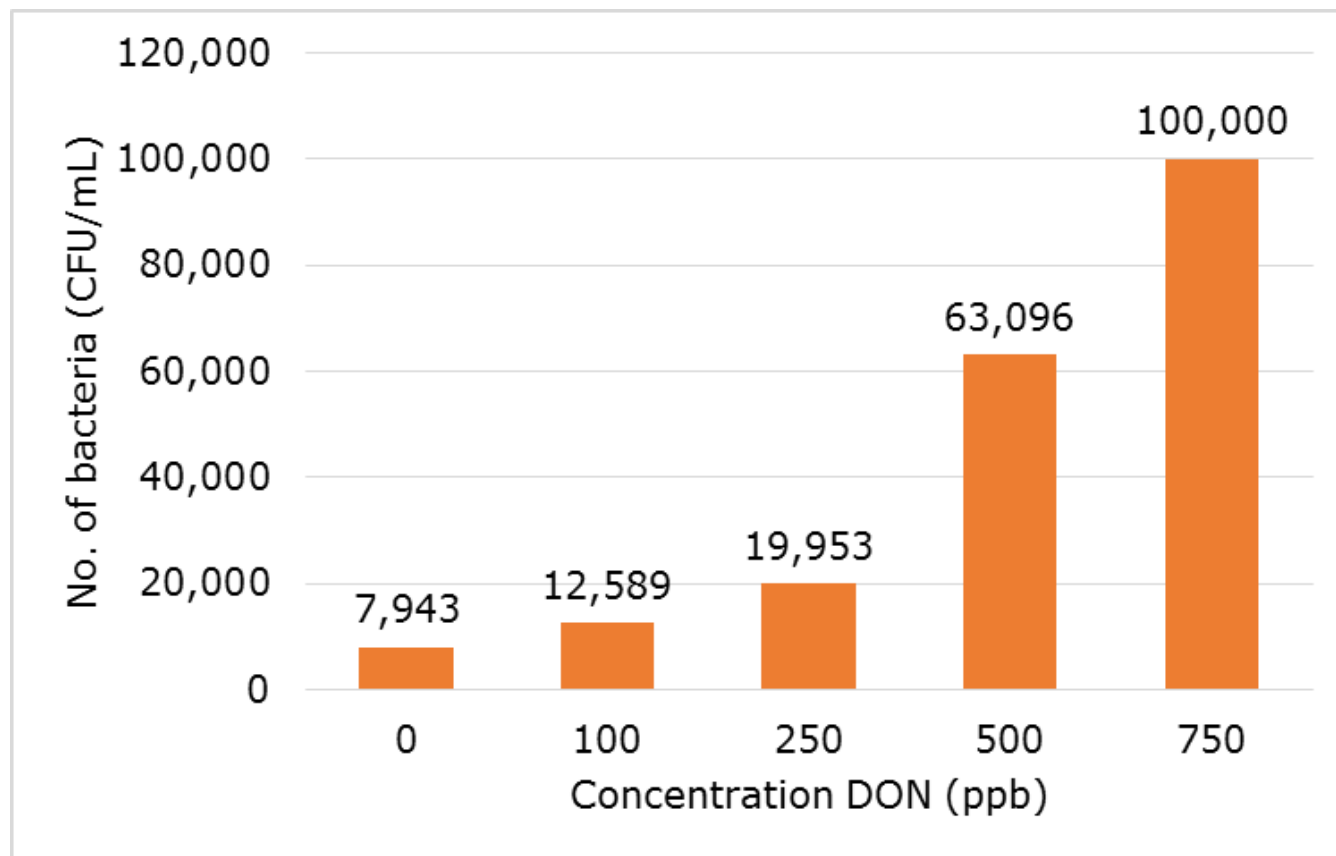
- A kolosztrummal/kocatejjel át tudja vinni a DON-t és a ZEN-t
- A tejben kevésbé jellemző residuum a placenta által közvetített átvitelhez képest
- [Különös figyelemmel értelmezzük a tejben lévő reziduumokat!]

A mikotoxinok gyengítik a béltraktus barrier funkcióit



- multiprotein komplexek
- Kapcsolatba kerülnek a felszívó felülettel
- Stresszfaktorok transzportját gátolják (baktériumok, vírusok, toxinok, antigének)

A DON növeli a *Salmonella* Typhimurium transepitheliális átjutásának lehetőségét



OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

The Mycotoxin Deoxynivalenol Potentiates Intestinal Inflammation by *Salmonella* Typhimurium in Porcine Ileal Loops

Virginie Vandebroucke^{1*}, Siska Croubels¹, An Martel², Elin Verbrugghe², Joline Goossens¹, Kim Van Deun², Filip Boyen², Arthur Thompson³, Neil Shearer³, Patrick De Backer¹, Freddy Haesebrouck², Frank Pasmans²

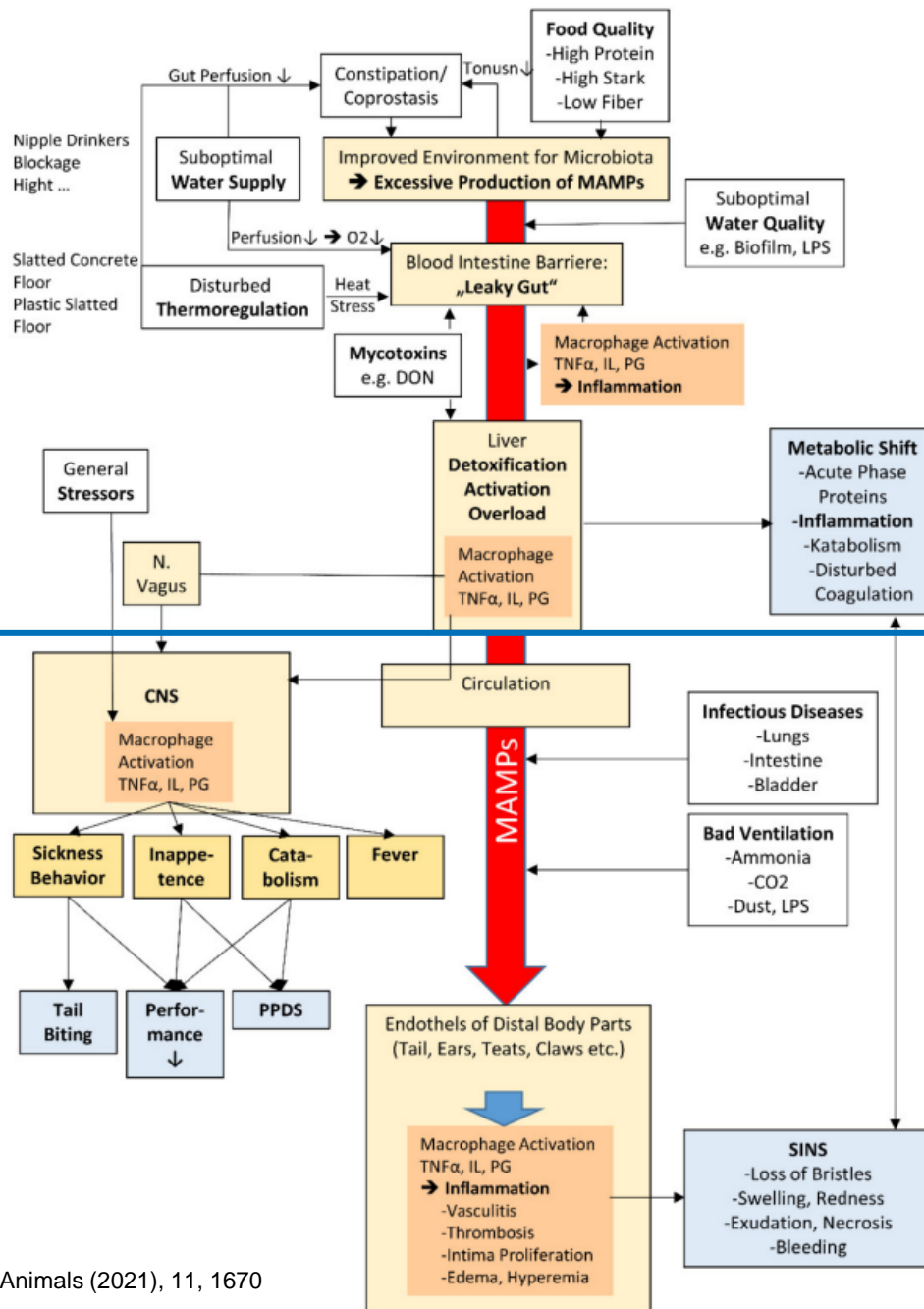
¹ Department of Pharmacology, Toxicology and Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Merelbeke, Belgium, ² Department of Pathology, Bacteriology and Avian Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Merelbeke, Belgium, ³ Institute of Food Research, Norwich Research Park, Norwich, United Kingdom

A nem toxikus DON koncentrációk hatása a *Salmonella* Typhimurium transepitheliális átjutására IPEC-J2 sejteket használva

- 100 ppb DON hatására → már nő a *Salmonella* Typhimurium átjutásának lehetősége
- 500 and 750 ppb DON hatására → fokozottan nő az átjutás lehetősége

(Adapted from Vandebroucke et al. 2011)

Farokkurtítás, Farokrágás és Fülvégelhalás



Környezeti faktorok

Genetikai faktorok
(gyulladásos reakciók?)

Központi kérdések:

- Bakteriális úton lebomló termékek
- Az emésztő tractus és a máj túlterheltsége

MAMPs = microbe-associated molecular patterns

A farok sérülése más állatok behatása nélkül.

(Hutura et al. 1938, Penny et al. 1971, Jademus et al. 2002, Blowey and Done, 2003, Santi et al. 2008, Meyer, 2015, Lechner et al. 2015, Langbein et al. 2016)

Klinisches Bild



Schwanznekrosen bei Saugferkeln innerhalb der ersten Lebensstage
– kein Zutun anderer Ferkel, keine Bisse

Klinisches Bild



Ringabschnürungen an Ferkelschwänzen;
Nekrose der distalen Bereiche; kein Zutun anderer Schweine

Swine Inflammation and Necrosis Syndrome (SINS)

JUSTUS-LIEBIG-
UNIVERSITÄT
GIESSEN



Swine Inflammation and Necrosis Syndrome

JUSTUS-LIEBIG-
UNIVERSITÄT
GIESSEN



dsm-firmenich ●●●

Mycotoxin Határértékek

DON (mg/kg)						
	Moderate	Medium	High	EU GUIDANCE VALUES*	EFSA NOAEL	EFSA LOAEL
Piglet	<0,15	0,15-0,20	>0,20	0,90	0,70	2,8
Gilt	<0,25	0,25-1,00	>1,00	0,90	0,70	2,8
Sow	<0,20	0,20-0,90	>0,90	0,90	0,70	2,8
Fattening Pig	<0,25	0,25-1,00	>1,00	0,90	0,70	2,8
ZEN (mg/kg)						
Piglet	<0,05	0,05-0,1	>0,1	0,10	0,22	0,42
Gilt	<0,05	0,05-0,1	>0,1	0,10	1,00	5,0
Sow	<0,05	0,05-0,1	>0,1	0,25	1,00	5,0
Fattening Pig	<0,1	0,1-0,25	>0,25	0,25	-	-
FUM (mg/kg)						
Piglet	<0,75	0,75-1,00	>1,00	5,00	1,0	5,0
Gilt	<0,75	0,75-1,00	>1,00	5,00	1,0	5,0
Sow	<0,75	0,75-1,00	>1,00	5,00	1,0	5,0
Fattening Pig	<1,0	1,0-2,0	> 2,0	5,00	1,0	5,0
AFLA B1 (mg/kg) * EU						
Piglet	<0,002	0,002-0,004	>0,004	0,01	-	-
Gilt	<0,005	0,005-0,010	>0,010	0,02	-	-
Sow	<0,005	0,005-0,010	>0,010	0,02	-	-
Fattening Pig	<0,005	0,005-0,010	>0,010	0,02	-	-

- NOAEL (no observed adverse effect level)
- LOAEL (lowest observed adverse effect level)
- NOAEL = már 0.7 mg/kg esetén csökkent a takarmányfelvétel.
- LOAEL = már 2.8 mg/kg esetén hányást tapasztalhatunk.
- Reference point (RP) = “estimated NOAEL”
- Orientation Values = a takarmányipar a megelőzés területén a HACCP rendszerükben a már nem tolerálható értékeket tekinti kritikus pontnak
- AFLA = Az alábbi rendelet meghatározza egyes élelmiszerek maximális koncentrációját (EC) No 1881/2006



ÖSSZEFOGLALVA

- A mikotoxinok csökkentik a takarmányfelvételt és rontják a szoptató kocák kondícióját, ami bizonyos **szubklinikai betegségek helyzetét súlyosbíthatja és negatívan befolyásolja a tejtermelést**
- A mikotoxinok hatással vannak a tejmirigyekre is és az apoptózison, továbbá az oxidatív stresszen keresztül befolyásolják a tejtermelést
- A mikotoxinok átjutnak a placentán, valamint a kocatejjel a malacokba, amivel befolyásolják a malacok egészségi állapotát (SINS)

A mikotoxinok befolyásolják egyes szervek működését, a petefészek funkciókat, a koca hormonműködését, a tejmirigyek állapotát, amivel a koca genetikai potenciálját rontják, az ovulációtól a méhlepényen át →

Állatjólét, élethossz, termelékenység

A mikotoxin kockázatkezelés alapvetően szükséges ahhoz, hogy a modern kocatartás körülményeit biztosítani tudjuk

2.3

Baromfi

&

Készítakarmányok vs új EFSA ajánlások

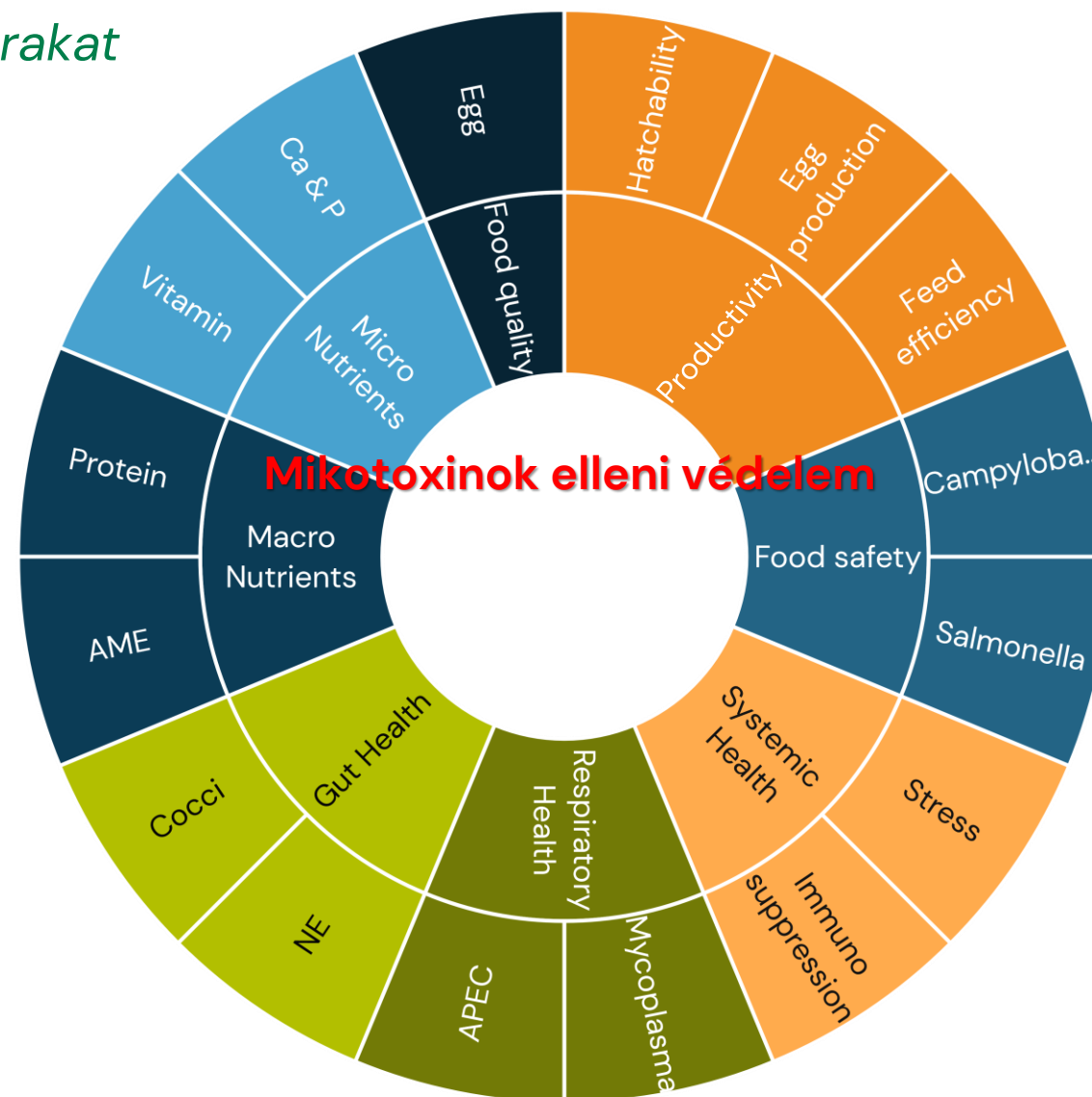
A mikotoxinok mint az állat-egészségügy és a termelés prediszpozíciós tényezői

A takarmány védelmén keresztül védjük a madarakat

Csökkentsük a gombák növekedését a tárolás során

Deaktiváljuk és előzzük meg a mikotoxinok negatív hatását a takarmányokban úgy, hogy megfelelő toxinmenedzsmentet alkalmazunk

... előzzük meg a mikotoxinok immunitásra, fertilitásra és növekedésre gyakorolt negatív hatásait



A mikotoxinok hatása a madarak egészségére

ZEN, DON, T-2, DAS, Ergot alkaloids

- Csökkent tojástermelés
- Csökkent keltethetőség
- Petefészekciszták
- Embrióelhalás
- Késleltetett ivarérettség

OTA

- Vesekárosodás
- Polydipsia

T-2, HT-2, NIV, DON, DAS, AFB1, Ergot alkaloidák

- Szájüregi és bőrléziók
- Szájnyálkahártya gyulladása
- Légzési nehézségek

AFB1, FUM, T-2, DON, NIV, DAS, OTA

- Immunoszuppresszió
- Májelzsírosodás
- Az állomány nem lesz homogén
- Elégtelen tollasodás
- Csökkent teljesítmény
- Csökkent emésztőszervi működés

T-2 and DON

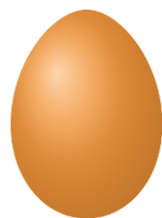
- Léziók a zúzógyomorban
- Takarmány visszautasítása
- Csökkent takarmányfelvétel
- Hasmenés
- Vasoconstrictio (elhalások)

AFB1, OTA, T-2, DON, ZEN

- Reziduumok
- Tojáshéj minőségnek csökkenése
- Tojássárgája elfolyósodás

DON: deoxynivalenol
 NIV: nivalenol
 ZEN: zearalenone
 AFB1: aflatoxin B1
 FUM: fumonisins

T-2: T-2 toxin
 HT-2: HT-2 toxin
 DAS: diacetoxyscirpenol
 OTA: Ochratoxin A



A mikotoxinok klinikai hatásai baromfiban

AFLA, Tricho's & FUM



A máj elzsírosodása, csökkent teljesítmény



T2, OTA, ZEA



Tojánhéj elváltozások

ZEN

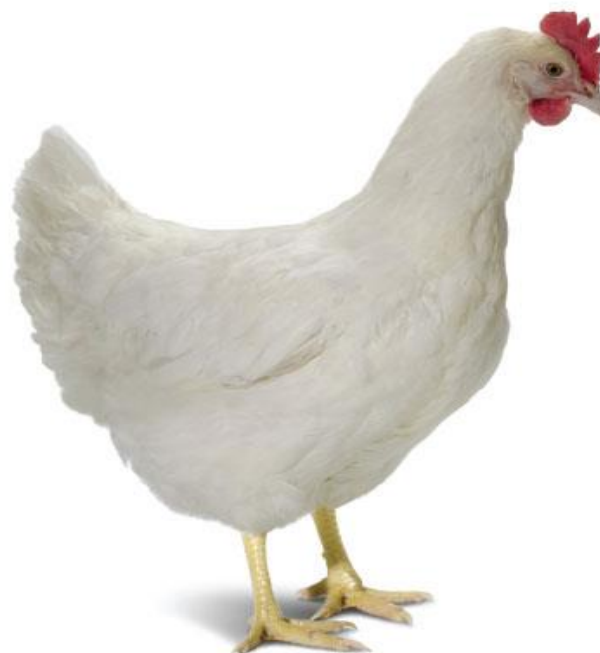


Ciszták a petevezetőben

A mikotoxinok klinikai hatásai baromfiban



Léziók a szájüregben



T2, HT2



OTA

Árfoltok a tojás sárgájában



Tollasodási zavarok



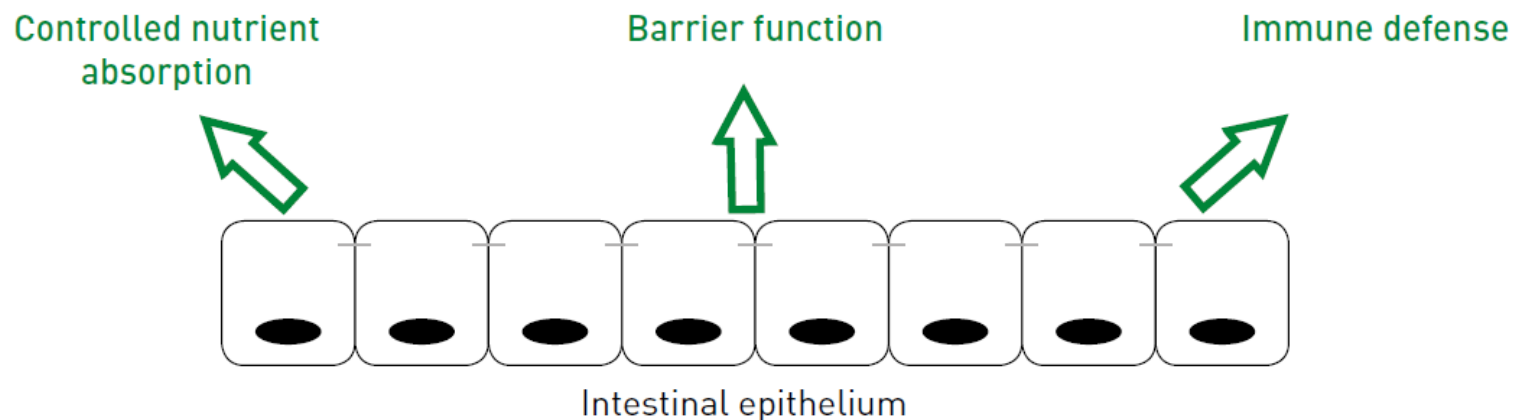
Eróziók a zúzógyomorban



Vesedegeneráció, nedves alom

Csökken az állatok genetikai potenciálja

Krónikus egészségkárosodás > telejsítmény > termelékenység



Következmények

- Csökken a felszívása:
 - Tápanyagoknak
 - Vitaminoknak
 - Ásványi anyagoknak
- Csökken a szövetek fejlettsége és működési zavarok lépnek fel
- Nő a betegségekre a fogékonyság:
 - *Salmonella Typhimurium*
 - *E. coli*
 - *Campylobacter*
 - Elhalásos bélgyulladás
 - Coccidiosis
- A tojáshéj tisztaságának csökkenése
- Csökken a vakcinázások hatékonysága
- A fehérjeszintézisre fordított energia áttevéődik az immunrendszerre
- Krónikus betegségek megjelenése

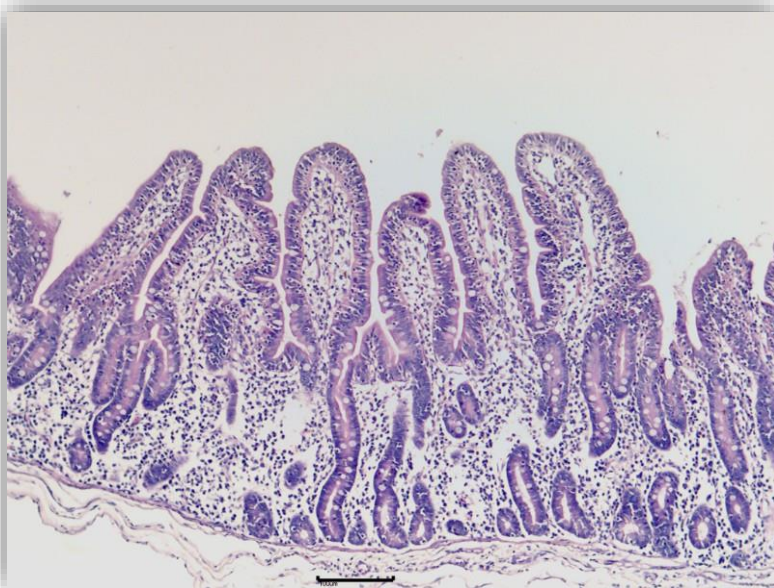
A *Fusarium* toxinok csökkentik a táplálóanyagok felszívási felületét



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

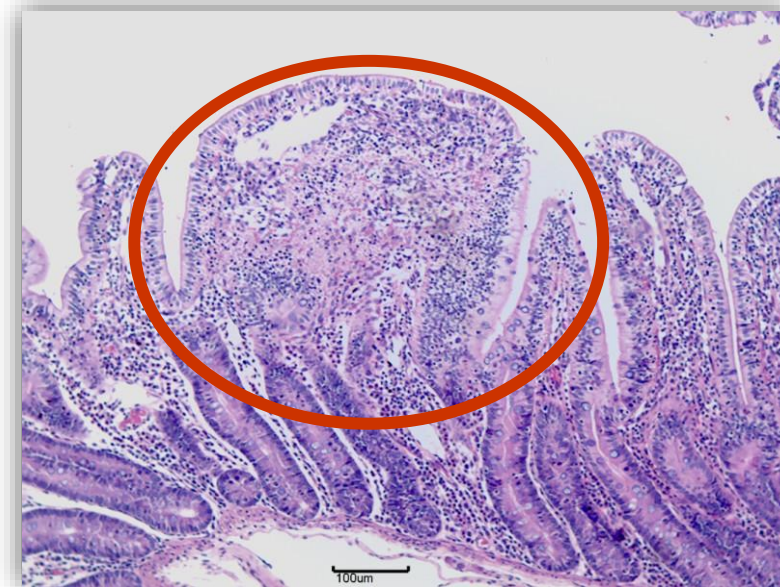
- *Fusarium* toxinok > Megváltozik a bélhámsejtek morfológiája: a villusok fúziója jön létre, ami csökkenti a felszívó felületet

Egészséges jejunum



Bracarense et al., 2011; Grenier et al., 2011

DON (3ppm) & FUM (6ppm) = a villusok fúziója

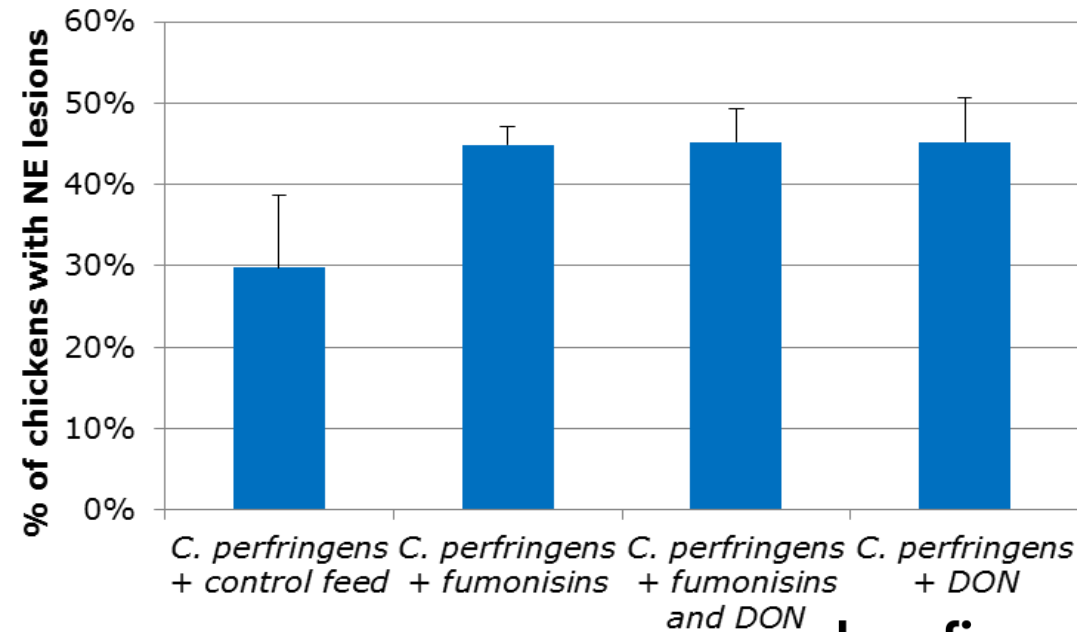
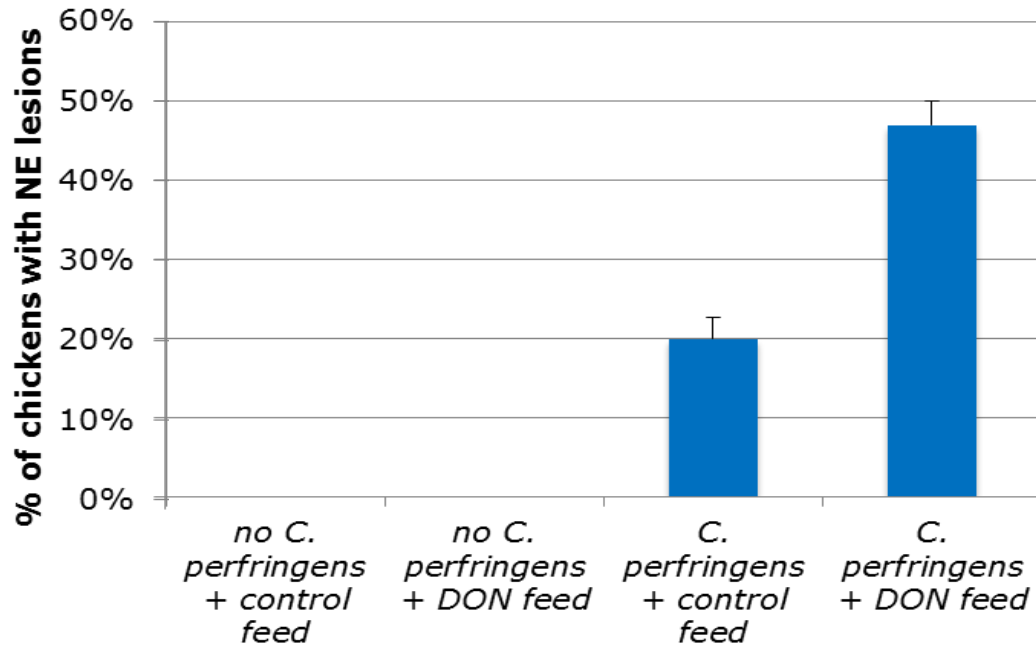
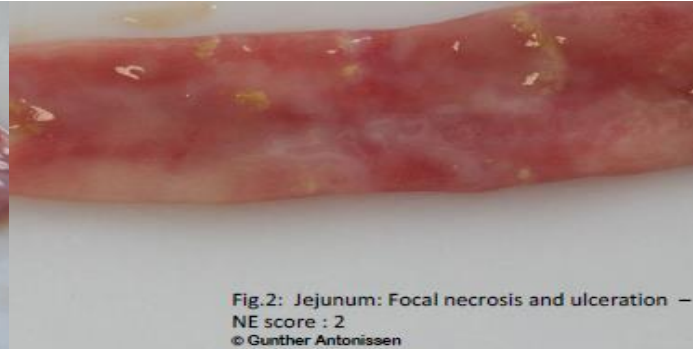
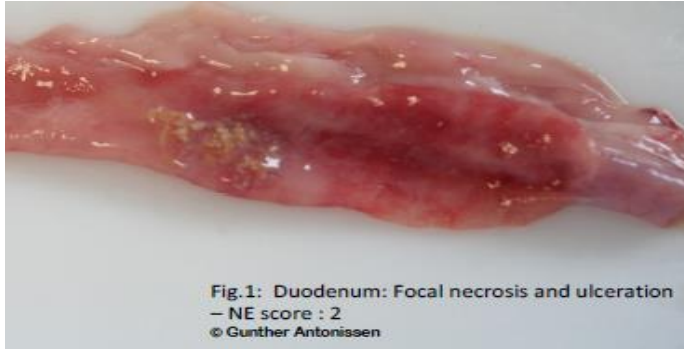


Jejunum of Fum treated group – fusion of the vilosities. HE. Barr 100µm.

A FUM+DON hajlamosítanak az elhalásos bélgyulladásra

The Mycotoxin Deoxynivalenol Predisposes for the Development of *Clostridium perfringens*-Induced Necrotic Enteritis in Broiler Chickens

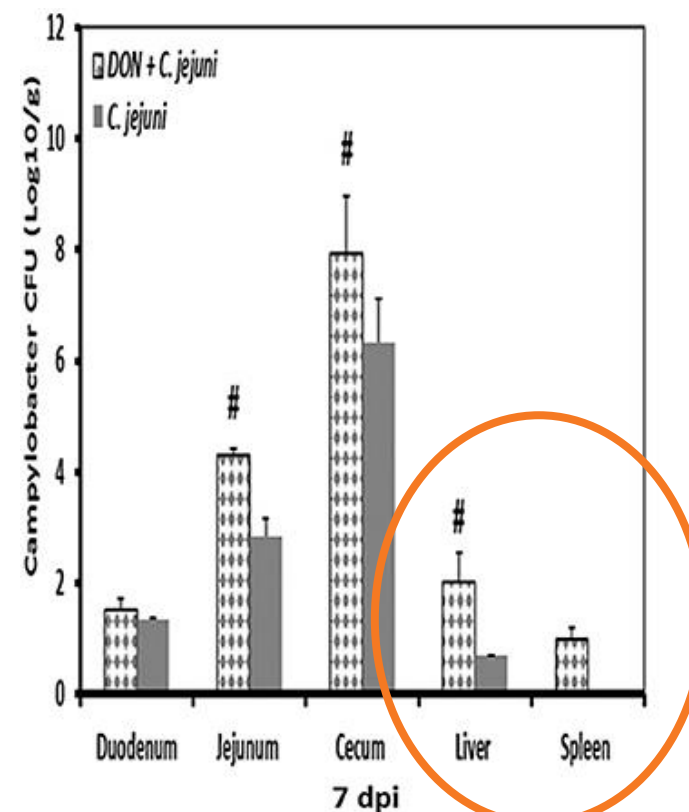
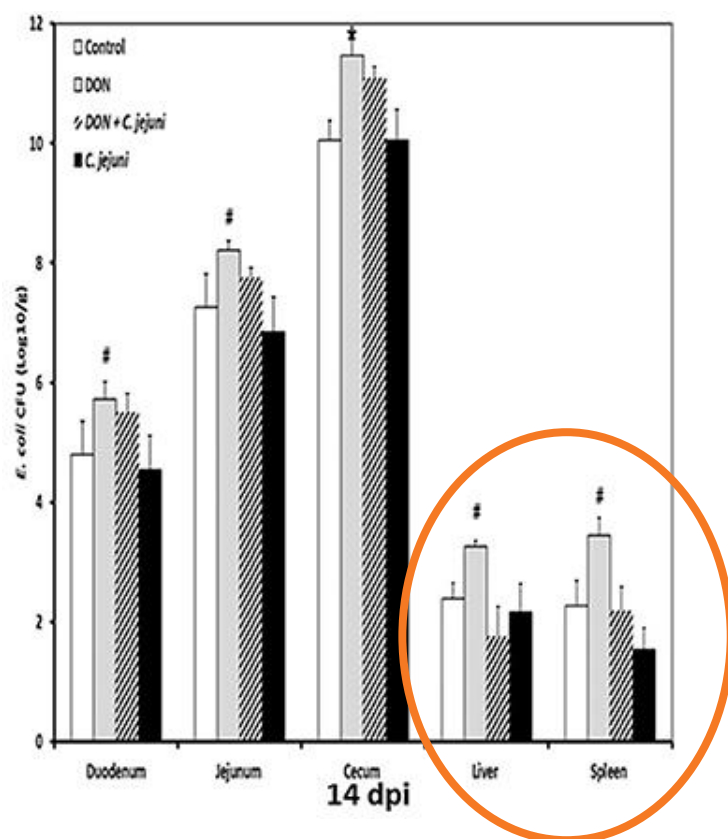
Gunther Antonissen^{1,2*}, Filip Van Immerseel^{1,3}, Frank Pasmans^{1,3}, Richard Ducatelle¹, Freddy Haesebrouck¹, Leen Timbermont¹, Marc Verlinden¹, Geert Paul Jules Janssens³, Venessa Eeckhaut¹, Mia Eeckhout⁴, Sarah De Saeger⁵, Sabine Hessenberger⁶, An Martel^{1,5}, Siska Croubels^{2,7}



Csökken az epitheliális integritás a béltraktusban

DON 5 mg/kg

A bakteriális transzlokációra való hatás brojlerben



PI.: DON ↑ *Escherichia coli* and *Campylobacter jejuni* transzlokációja

FUM+DON növeli a kokcidiózis lézióit

A DON és a FUM szubklinikai dózisa *Eimeria faj* (coccidiosis) környezetében

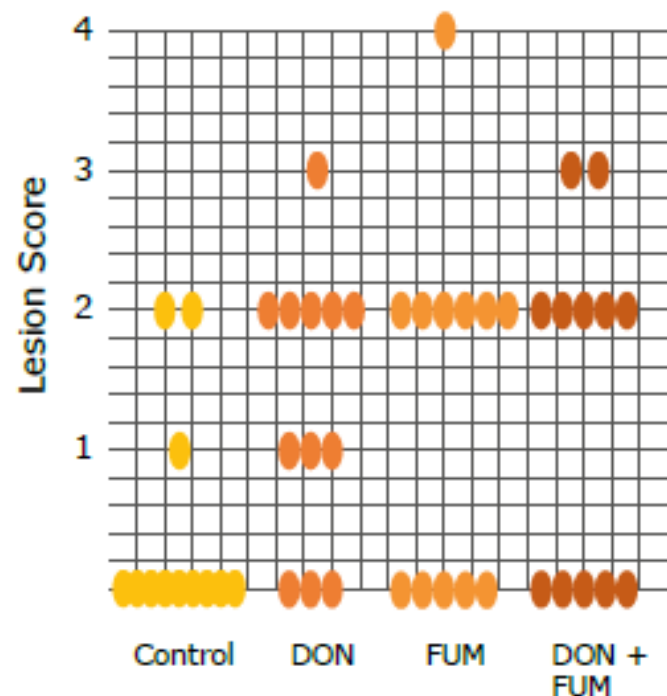
- 42 állat/kezelés
- Kezelés: kontrol; DON (D); FUM (F); DON + FUM (D+F) – mind a 4 takarmányban volt Coccivac-B 25X (4 *Eimeria* törzset tartalmazott) a 14. napon, kiértékelés a 21. napon



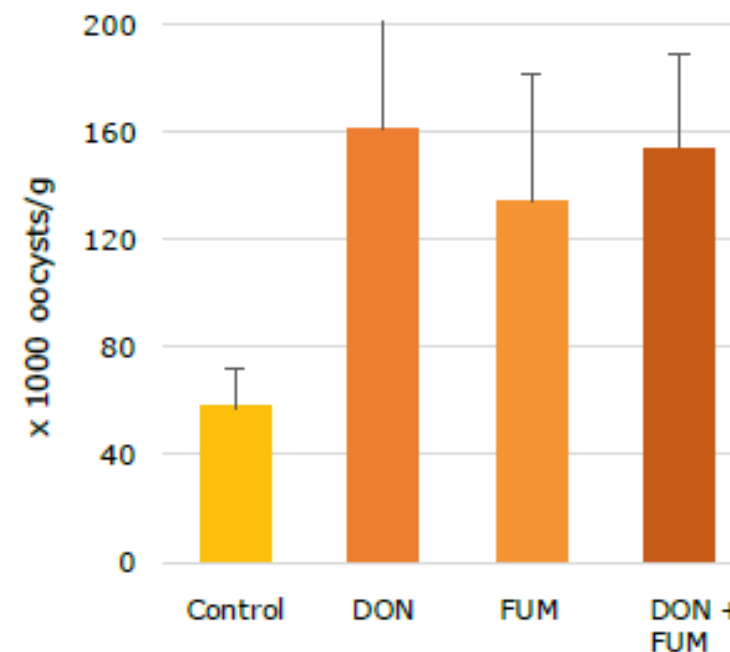
Article

Susceptibility of Broiler Chickens to Coccidiosis When Fed Subclinical Doses of Deoxynivalenol and Fumonisin—Special Emphasis on the Immunological Response and the Mycotoxin Interaction

Bertrand Grenier^{1,2}, Ilse Dohnal², Revathi Shanmugasundaram³, Susan D. Eicher⁴, Ramesh K. Selvaraj³, Gerd Schatzmayr² and Todd J. Applegate^{1,5,*}



Cecum lesion score (One dot represents one sample)



Number of oocysts (x 1000) found in intestinal mucosa

FCR romlása

Kolawole, O., Graham, A., Donaldson, C., Owens, B., Abia, W. A., Meneely, J., ... & Elliott, C. T. (2020). Low doses of mycotoxin mixtures below EU regulatory limits can negatively affect the performance of broiler chickens: A longitudinal study. *Toxins*, 12(7), 433.

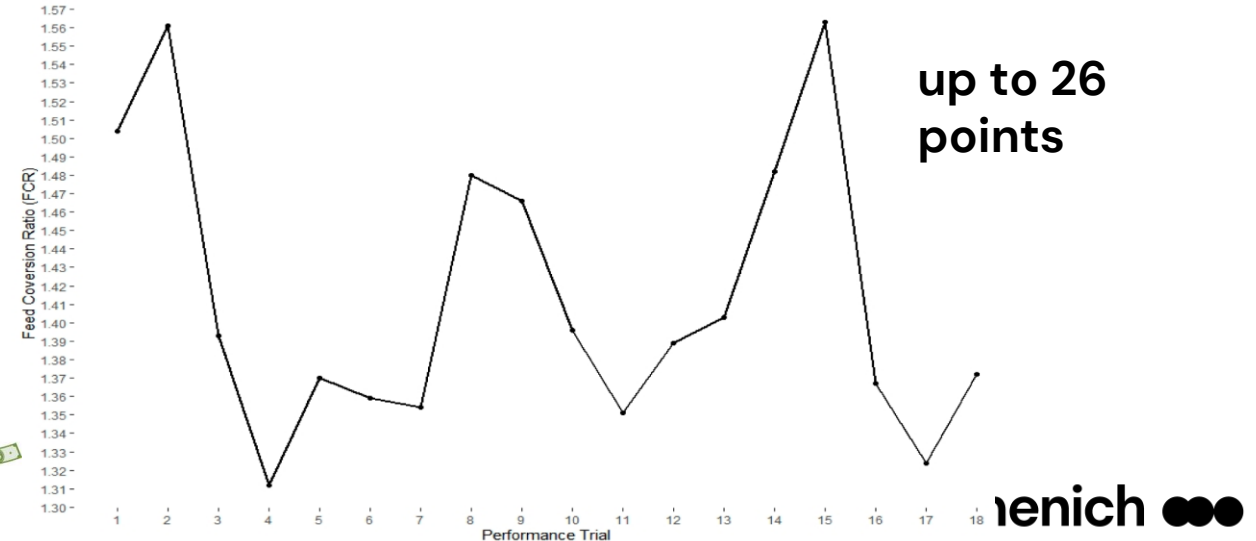
- 18 egymást követő brojler teljesítmény vizsgálata (2200 Ross 308 brojler / kísérlet)
- **Alacsony dózisú mikotoxinok keveréke**
 - természetes kontamináció

- Pozitív korelláció az FCR és a**
- DON ($R^2=0.85$)
 - FBs ($R^2= 0.53$)
 - diacetoxyscirpenol ($R^2= 0.86$)
 - ZEN ($R^2= 0.92$)
 - enniatins ($R^2= 0.60$)
 - beauvericin ($R^2= 0.73$)

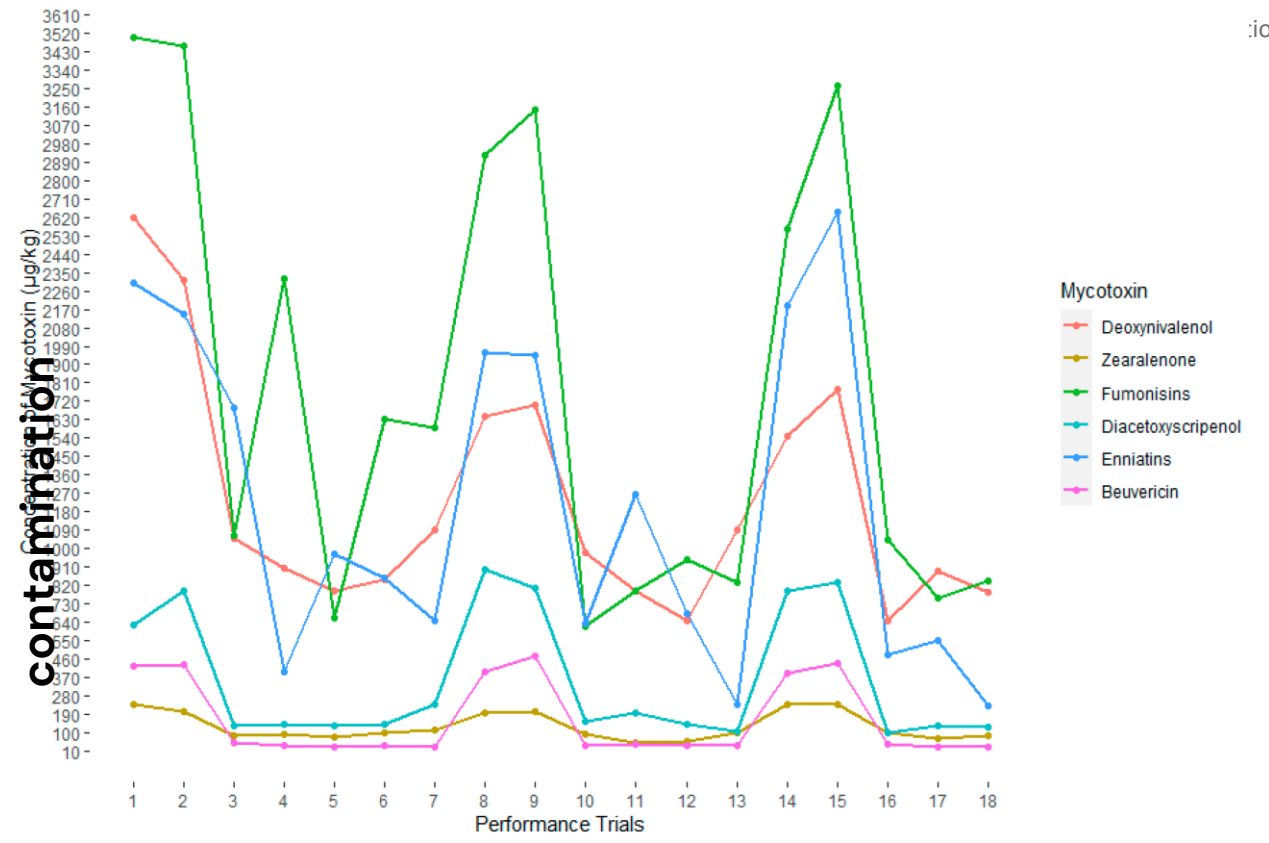


Kb. 0,25 - 0,35 €/bird

FCR



mycotoxin contamination



Csökkent immunitás

Humorális immunitás:

↓ ellenanyagválasz az alábbi vakcinázásoknál: fertőző bronchitis virus, NDV, Marek-betegség, ...

Pl.: brojlerben 10 mg DON/kg takarmány (D1-D35)

→ szérumszint ellenanyag IBV ellen

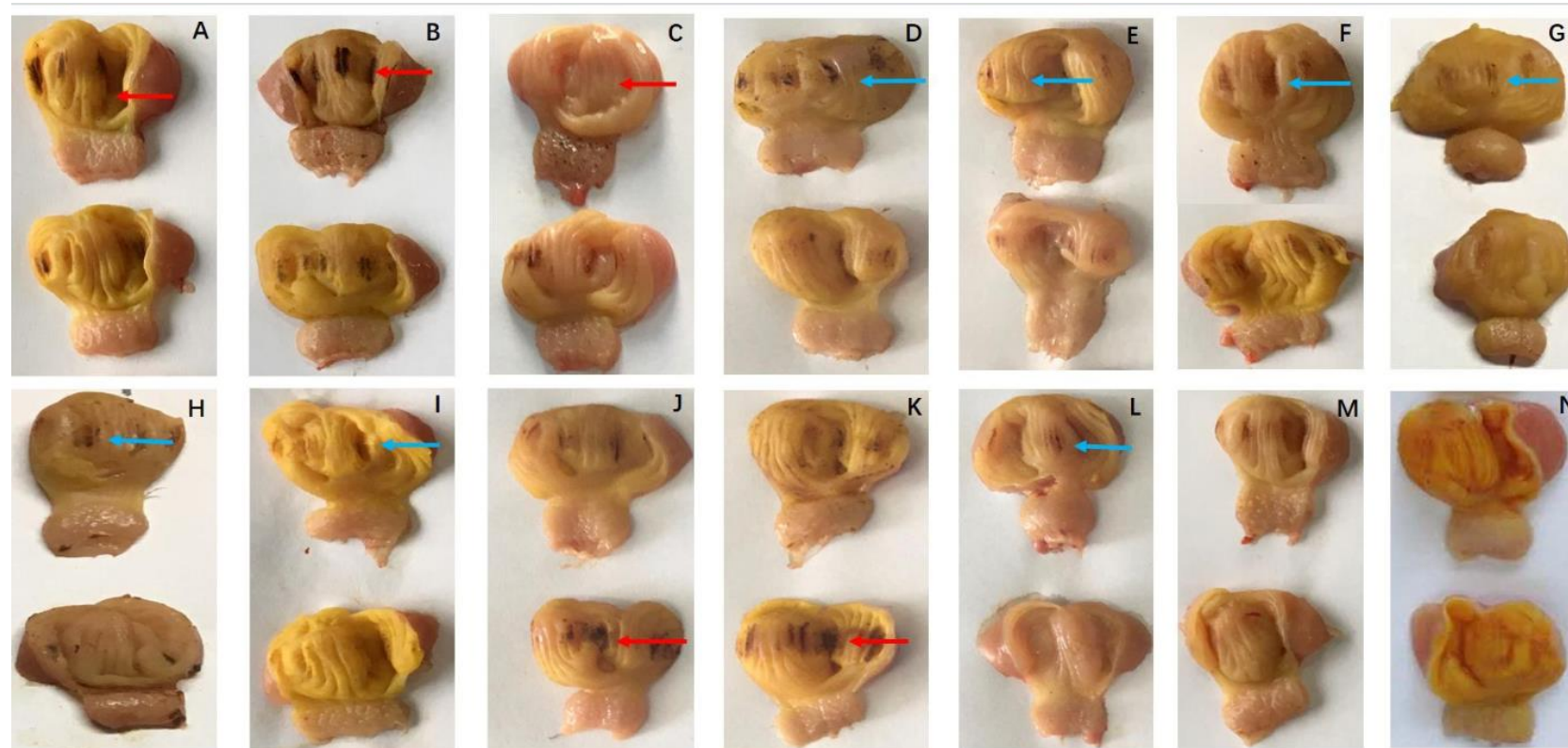
Kontrol	DON
3123 ± 694 IU	2030* ± 900 IU

Ghareeb, K., et al. "Deoxynivalenol in chicken feed alters the vaccinal immune response and clinical biochemical serum parameters but not the intestinal and carcass characteristics." *Journal of animal physiology and animal nutrition* 100.1 (2016): 53-60.

*P<0.05

Vertikális átmenet a tojásba

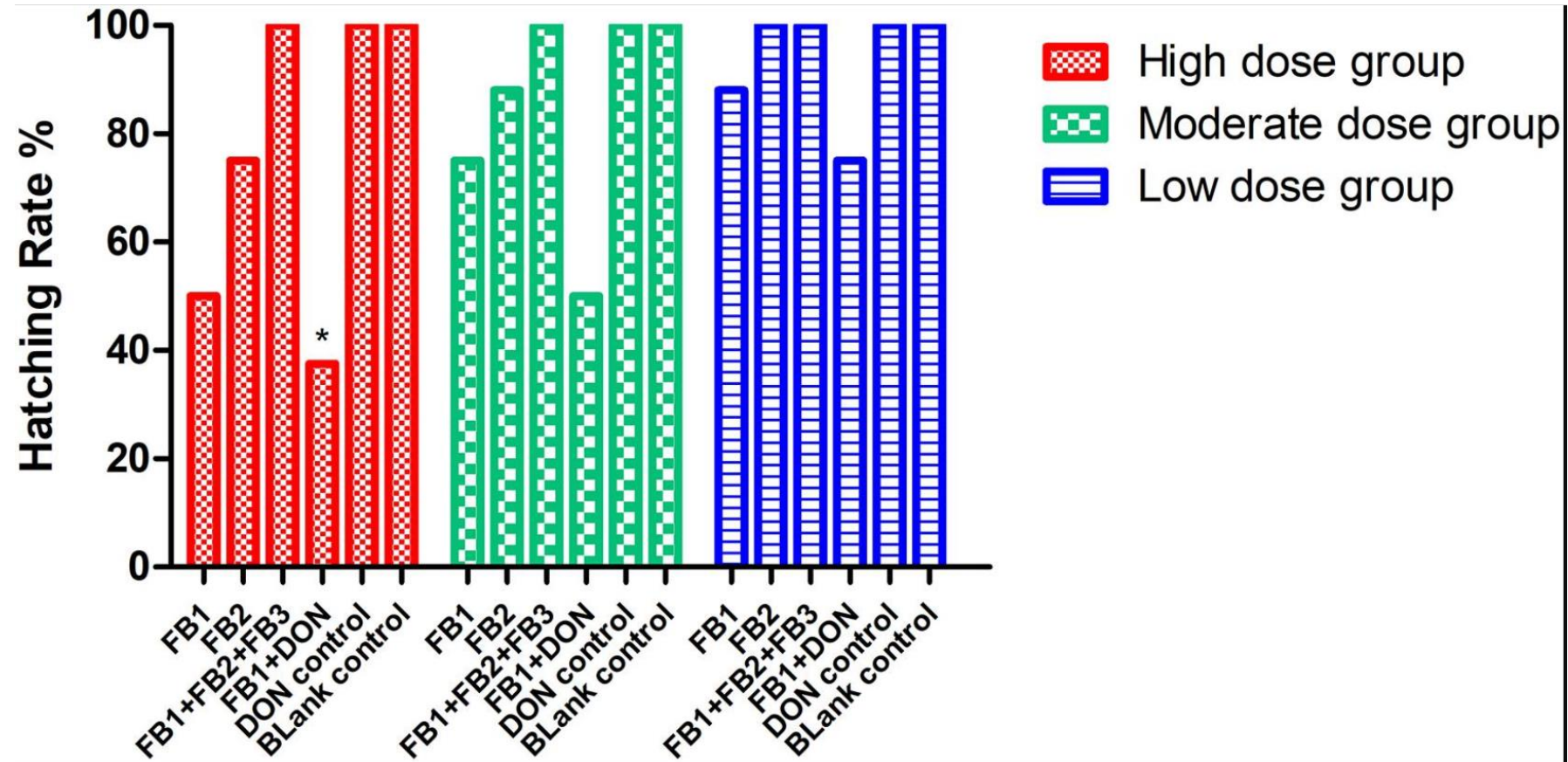
- A tojás biztonsága
- Csökkent keltethetőség
- Fekélyek a zúzógyomorban



Gizzard ulcerations of chicken progenies post-inoculation with FB or DON, or synergetic inoculation.

(A) FB₁ 6 µg; (B) FB₁ 12 µg; (C) FB₁ 24 µg; (D) FB₂ 12 µg; (E) FB₂ 24 µg; (F) FB₂ 48 µg; (G) FB₁ 3.6 µg + FB₂ 1.2 µg + FB₃ 1.2 µg; (H) FB₁ 7.2 µg + FB₂ 2.4 µg + FB₃ 2.4 µg; (I) FB₁ 14.4 µg + FB₂ 4.8 µg + FB₃ 4.8 µg; (J) FB₁ 3 µg + DON 0.1 µg; (K) FB₁ 6 µg + DON 0.1 µg; (L) FB₁ 12 µg + DON 0.1 µg; (M) DON 0.1 µg; (N) Control group. Severe gastric lesions were marked with a red arrow, and moderate lesions were labeled with a blue arrow. Peeling and shedding of the gizzard membranes were evident both in the high FB₁ group and the high FB₁ + DON group. Additionally, severe hemorrhagic lesions were observed in the above two groups.

Csökkent keltethetőség



Új EFSA Tudományos Vélemény



FUM (July 13th 2022)

Table 3: New studies on adverse effects on poultry which have become available since the 2018 Opinion (EFSA CONTAM Panel, 2018a)

N/group, breed gender	Dosage and duration	Endpoint(s)	NOAEL/LOAEL (mg/kg feed)	Reference
10, male Cobb 500	0, 600 mg/kg diet 10 days	BW, WG; serum and liver oxidative stress	LOAEL 600 mg/kg feed	Galli et al. (2020)
36, male Ross 708 broilers	0, 11 mg/kg diet for 14 days	BW, WG, FCR unchanged Sa/So ratio in serum and liver ↑ Intestinal cytokines ↑	TBD	Grenier et al. (2017)
20, male Cobb 500	0, 2.5, 5 or 10 mg FB ₁ /kg diet from day 12 to day 21 (10 days)	Feed intake, weight gain ↓ Serum and liver oxidative stress parameters † Liver, gut, spleen and lung histology Villi height and crypt depth ↓	LOAEL 2.5 mg/kg feed for decreased crypt depth; NOAEL 5 and LOAEL 10 mg/kg feed for decreased weight gain	Sousa et al. (2020)
126, 1-day-old male Ross 308 broilers	0, 20 mg FB ₁ /kg diet (+ FB ₂) for 21 days with 3 different diets (starter, grower, finisher)	Body weight gain and feed intake ↓ GENE expression of antioxidant response, stress, inflammation, and integrity of different enteric segments ↓	LOAEL 20 mg/kg feed	Paraskeuas et al. (2021)
8, 9-week-old Isa Brown hens (chicken reared for laying)	0, 1.0, 4 or 10.9 mg/kg bw of the FB ₁ + FB ₂ extract for up to 21 days (intracrop) 1 mg/kg bw à 20 mg/kg diet, 4 mg/kg bw à 80 mg/kg diet 10.9 mg/kg bw à 218 mg/kg diet	WG ↓ enteric villi and crypt height ↓ liver histological changes, changes in bone structure and composition	LOAEL 20 mg/kg feed	Tomaszkiewska et al. (2021)

N: Number; LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level; NOAEL: No Observed Adverse Effect Level; Sa/So: Sphinganine/Sphingosine; BW: body weight; WG: weight gain; FCR: feed conversion ratio.

DON (Dec 15th 2022)

Table 3: New studies on adverse effects on broilers chickens which have become available since the 2017 Opinion (EFSA CONTAM Panel, 2017a)

N [§] /group, breed gender	Dosage and duration (mg/kg feed or mg/kg bw)	Endpoint(s)	Adverse effect concentration (mg/kg feed)**	References
84, 1-day-old Ross 708 male broilers	0, 1.6 mg/kg for 20 days	• No significantly different villus height • No effect on BWG	No effects at 1.6 mg/kg*	Grenier et al., 2016
320 (plus 80 used for controls) Cobb- Cobb male broilers	DON (1.3, 4.3 mg/kg) for 15 days and the respective nitrogen free diets (NFD) (NFD Control; NFD DON 1.4 mg/kg and NFD DON 3.7 mg/kg) for 6 days	• Decreased digestibility of tyrosine. • No impact on BWG.	No effect at 4.3 mg/kg	Liu et al., 2020
452, 1-day-old male Ross 308 broilers	0, -5 [§] mg/kg for 39 days	• Reduction of BWG • Modulation of intestinal oxidative stress, detoxification, inflammation and integrity <i>Of note the authors used a challenge diet formulation</i>	Effects at ~5 [§] mg/kg feed*	Paraskeuas et al., 2021
45, 1-day-old male broilers (Ross 308)	0, 4.65 and 15.12 mg/kg for 42 days.	• Increase in absolute and/or relative weight of thymus and gizzard weight • Decrease in the absolute and relative weight of the colon and the small intestine • Increased length and decreased density of the small intestine • Decrease in BWG at	Effects at 4.65 mg/kg	Riahi et al., 2020, Riahi et al., 2021b

60, 81-day-old Ross-308 male and female broilers	0, 5**** mg/kg for 5 weeks	• Decrease in BWG • Increased paracellular permeability and bacterial translocation • Increased susceptibility to infection by <i>Campylobacter jejuni</i> .	Effects at 5 mg/kg*	Ruhnau et al., 2020
60, 1-day-old Ross-308 broilers	0, 5**** mg/kg for 5 weeks	• Decrease in BWG • Increased paracellular permeability • Increased susceptibility to infection by <i>Campylobacter jejuni</i> .	Effects at 5 mg/kg*	Ruhnau et al., 2021
60, one-day-old male Ross 308 broilers	0, 3.95 mg/kg naturally and 3.86 mg/kg artificially contaminated diet for 14 and 28 days	• Reduction of villus height (day 14). • Severe damage of the jejunum villus (naturally and artificially contaminated, 28 days)	Effects at 3.86 mg/kg*	Santos et al., 2021
		abdomen, cysts in the liver, hydropericardium and enlargement of kidneys in 7/20 birds (naturally contaminated, 14 days). • No effect on body weight		
120, 20-day-old male Ross 308 chickens	0.085 (control), 2.27 (low) and 5.84 (high) mg/kg for 6 days	• Increase in feed to gain ratio • No effect on body weight	Effects at 2.27 mg/kg	Wang et al., 2019
420, newly-hatched Ross 308 male broilers	0, starter diet: 6.62 mg/kg, (1–21 days of age), grower diet: 7.9 mg/kg, (22–34 days of age).	• Suppressed growth of birds fed with grower diet. • Lower body weight and average daily gain. Higher feed to gain ratio in birds fed with DON grower diet. • Decreases in ileum villus height and depth of all DON treated birds.	Effects at 6.62 mg/kg	Wang and Hogan, 2019
36, 1-day-old Ross 308 broiler chickens	0, 5*** mg/kg for 4 weeks	• Shorter villus and decrease in ratio of villus height and crypt depth in duodenum • Reduced FCR • No effects on body weight and FI • Increased expression of COX-2 in spleen and the bursa of Fabricius.	Effects at 5 mg/kg *	Yu et al., 2018, (Corrigendum, 2021)

[§]: Including the number of poultry in the control group.

FUM – EFSA Update 2022. július 13.

A baromfira kedvezőtlen hatás miatt az RP* értéket 20 mg/kg-ról **1 mg/kg****-ra módosították

Ezt arra alapozták, hogy a 2.5 mg/kg mennyiségben jelen lévő LOAEL*** már a kriptákban károsodásokat okozott.







SCIENTIFIC OPINION

ADOPTED: 13 July 2022
doi: 10.2903/j.efsa.2022.7534

Assessment of information as regards the toxicity of fumonisins for pigs, poultry and horses

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM),
Dieter Schrenk, Margherita Bignami, Laurent Bodin, James Kevin Chipman, Jesús del Mazo, Bettina Grasl-Kraupp, Christer Hogstrand, Jean-Charles Leblanc, Elsa Nielsen, Evangelia Ntzani, Annette Petersen, Salomon Sand, Tanja Schwerdtle, Christiane Vlieminckx, Heather Wallace, Sven Daenicke, Carlo Stefano Nebbia, Isabelle P Oswald, Elena Rovesti, Hans Steinkellner and Laurentius (Ron) Hoogenboom

Abstract

In 2018, the EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) adopted a Scientific Opinion on the risks for animal health related to the presence of fumonisins, their modified forms and hidden forms in feed. A no observed adverse effect level (NOAEL) of 1 mg/kg feed was established for pigs. In poultry a NOAEL of 20 mg/kg feed and in horses a reference point for adverse animal health effect of 8.8 mg/kg feed was established, referred to as NOAEL. The European Commission (EC) requested EFSA to review the information regarding the toxicity of fumonisins for pigs, poultry and horses and to revise, if necessary, the established NOAELs. The EFSA CONTAM Panel considered that the term reference point (RP) for adverse animal health effects better reflects the uncertainties in the available studies. New evidence which had become available since the previous opinion allowed to revise an RP for adverse animal health effects for poultry from 20 mg/kg to 1 mg/kg feed (based on a LOAEL of 2.5 mg/kg feed for reduced intestinal crypt depth) and for horses from 8.8 to 1.0 mg/kg feed (based on case studies on equine leukoencephalomalacia (ELEM)). For pigs, the previously established NOAEL was confirmed as no further studies suitable for deriving an RP for adverse animal health effects could be identified. Based on exposure estimates performed in the previous opinion, the risk of adverse health effects of feeds containing FB1-3 was considered a concern for poultry, when taking into account the RP of 1 mg/kg feed for intestinal effects. For horses and other solipeds, the risk is considered low, although a large uncertainty associated with exposure was identified. The same conclusions apply to the sum of FB1-3 and their hidden forms.

© 2022 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA on behalf of the European Food Safety Authority.

Keywords: fumonisins, exposure, toxicity, animal health risk assessment, horses, poultry, pigs

Requestor: European Commission
Question number: EFSA-Q-2021-00696
Correspondence: feedco@efsa.europa.eu

www.efsa.europa.eu/efsajournal EFSA Journal 2022;20(8):7534


DON – EFSA Update 2022. December 15

A brojler-re és pulykára kedvezőtlen hatás miatt az RP* értéket 5 és 7 mg/kg-ról **0,6 mg/kg****-ra módosították

Ezt arra alapozták, hogy az 1.7 és 1.9 mg/kg mennyiségben jelen lévő LOAEL*** már csökkentette a bélbolyhok hosszát és kórszövettanilag igazolható károsodásokat okozott.



SCIENTIFIC OPINION



ADOPTED: 15 December 2022
doi: 10.2903/j.efsa.2023.7806

Assessment of information as regards the toxicity of deoxynivalenol for horses and poultry

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM),
Dieter Schrenk, Margherita Bignami, Laurent Bodin, James Kevin Chipman Jesús del Mazo,
Bettina Grasl-Kraupp, Christer Hogstrand, Jean-Charles Leblanc, Elsa Nielsen,
Evangelia Ntzani, Annette Petersen, Salomon Sand, Tanja Schwerdtle, Christiane Vlemminckx,
Heather Wallace, Sven Dänicke, Carlo Stefano Nebbia, Isabelle P Oswald, Elena Rovesti,
Hans Steinkellner and Laurentius (Ron) Hoogenboom

Abstract

In 2017, the EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) adopted a Scientific Opinion on the risks for animal health related to the presence of deoxynivalenol (DON) and its acetylated and modified forms in food and feed. No observed adverse effect levels (NOAELs) and lowest observed adverse effect levels (LOAELs) were derived for different animal species. For horses, an NOAEL of 36 mg DON/kg feed was established, the highest concentration tested and not showing adverse effects. For poultry, an NOAEL of 5 mg DON/kg feed for broiler chickens and laying hens, and an NOAEL of 7 mg DON/kg feed for ducks and turkeys was derived. The European Commission requested EFSA to review the information regarding the toxicity of DON for horses and poultry and to revise, if necessary, the established reference points (RPs). Adverse effect levels of 1.9 and 1.7 mg DON/kg feed for, respectively, broiler chickens and turkeys were derived from reassessment of existing studies and newly available literature, showing that DON causes effects on the intestines, in particular the jejunum, with a decreased villus height but also histological damage. An RP for adverse animal health effects of 0.6 mg/kg feed for broiler chickens and turkeys, respectively, was established. For horses, an adverse effect level of 5.6 mg DON/kg feed was established from studies showing reduced feed intake, with an RP for adverse animal health effects of 3.5 mg/kg feed. For ducks and laying hens, RPs remain unchanged. Based on mean and P95 (UB) exposure estimates performed in the previous Opinion, the risk of adverse health effects of feeds containing DON was considered a potential concern for broiler chickens and turkeys. For horses, the risk for adverse health effects from feed containing DON is low.

© 2023 European Food Safety Authority. EFSA Journal published by Wiley-VCH GmbH on behalf of European Food Safety Authority.

Keywords: deoxynivalenol, DON, exposure, toxicity, animal health risk assessment, horses, poultry

Requestor: European Commission
Question number: EFSA-Q-2021-00712
Correspondence: feedco@efsa.europa.eu

www.efsa.europa.eu/efsajournal
EFSA Journal 2023;21(2):7806

Összefoglalva

- A mikotoxinok nagyarányú jelenléte az Európai készletarmányokban (**pFF**)
- Az EU-ban vizsgált minták legalább 25%-a a **FUM** és/vagy **DON** esetén az **EFSA RP*** értéket meghaladta**

A mikotoxinok hatásai lehetnek:

- **(Szub)klinikai hatások** (prediszpozíciós tényezők)
- **Negatívan befolyásolják a bélcsatorna működését**
 - ↑ gyulladás, szivárgó bélszindróma
 - ↑ az állatok fogékonyabbak a fertőző betegségekre
- **Baromfiban csökken a vakcinák hatékonysága** (ROI?)
- **Az emésztőrendszer és az immunrendszer funkciója romlik**
- **Tojással:**
 - Biztonság ↓
 - Keltethetőség ↓

Energia veszteség!

3

Megelőzés

A mikotoxinok a termőföldről és a kedvezőtlen tárolási feltételekből származnak

A telepeken alapvetően 40%-os a visszautasítás aránya



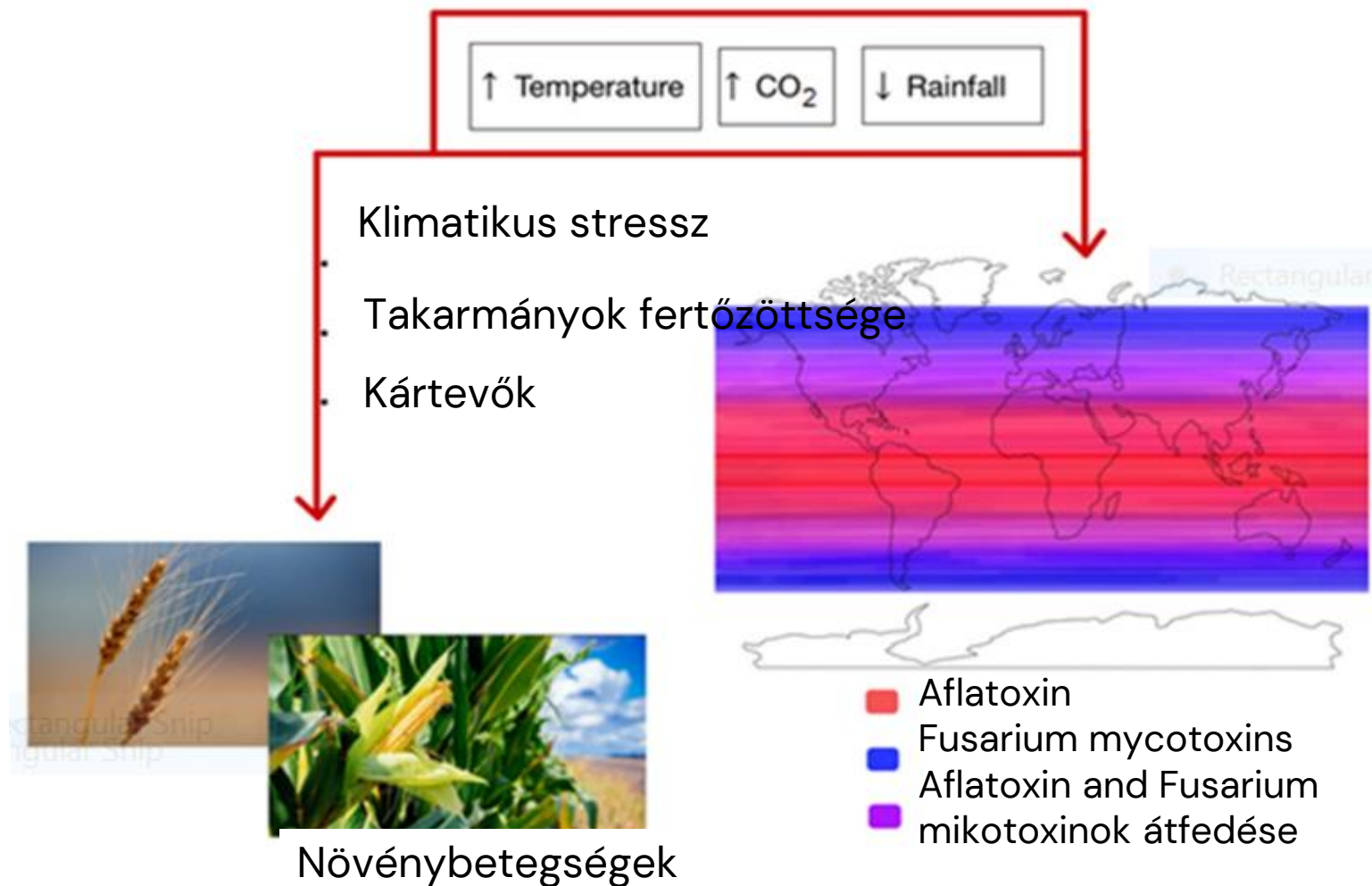
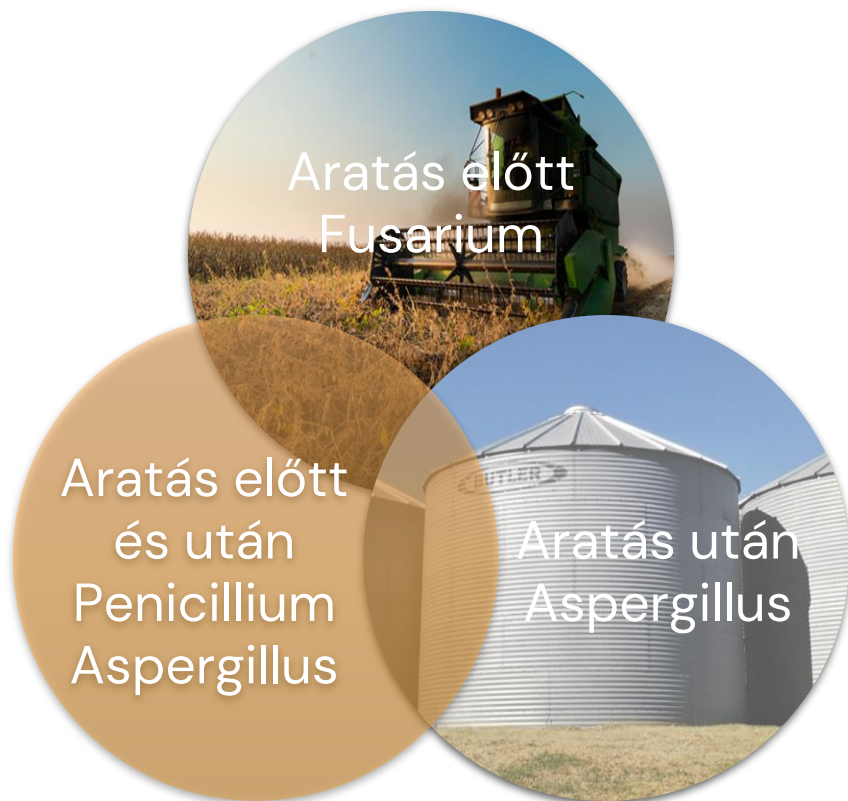
Talaj
Inoculum
Agro Techn.
Talajművelés

Gombaellenes védelem
Triazolok

Tárolás
Megfelelő tárolási feltételek
Tem. C, H2O

dsm-firmenich

A gombatoxinok termelését segítő tényezők



Mikotoxinokat termelő penészgomba fajok és azok optimális növekedésének feltételei

Aratás előtt
Fusarium

Aratás előtt
és után
Penicillium
Aspergillus

Aratás után
Aspergillus

Mycotoxin	Mould	Temperature Range (°C)	Optimal Temperature (°C)	Water Activity (a _w)	pH
AFs	<i>A. flavus</i>	10–48	33	0.80–0.99	2–10
	<i>A. parasiticus</i>	12–42	32	0.80–0.99	3–8
OTA	<i>A. ochraceus</i>	10–40	37	0.80	3–10
	<i>P. verrucosum</i>	0–31	20	0.86	6–7
	<i>A. niger</i>	6–47	36	0.77–0.92	2–6.5
FUM	<i>F. verticilloides</i>	2.5–37	25	0.90–0.99	2.4–3
	<i>F. proliferatum</i>	5–37			
ZEN	<i>F. culmorum</i>	0–31	21	0.96	3–9
DON	<i>F. graminearum</i>	5–37	25	0.99	2.4–3

Pitt, J.I.; Hocking, A.D. Fungi and Food Spoilage;
Springer: New York, NY, USA, 2009

A mikotoxinok kontaminációjának megelőzése

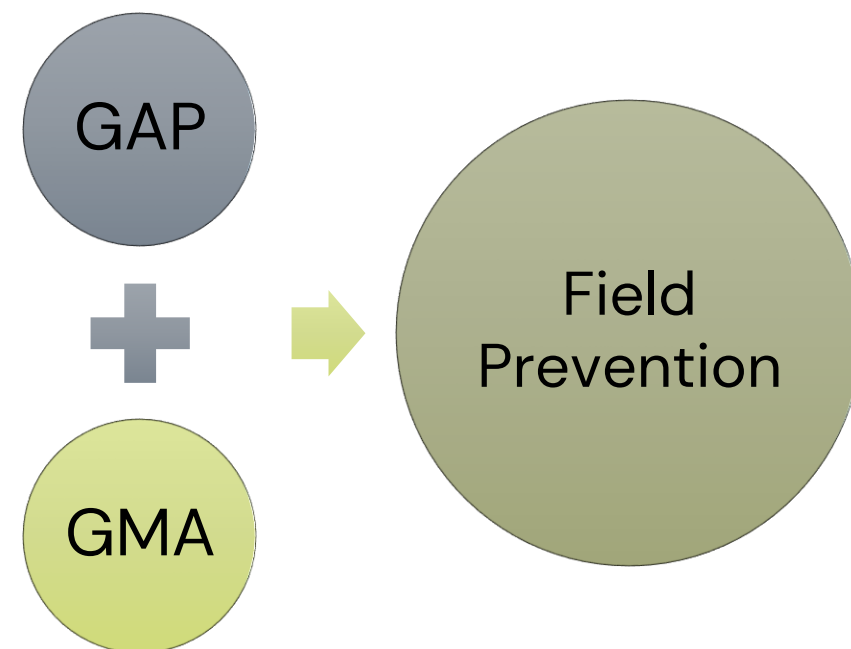
GAP & GMA

GAP Good Agriculture Practices

1. Hibrid szelekció, toxint termelő gombák elleni rezisztens fajták, rovarok, és az aszály;
2. Biológiai kontroll, pl. gombaellenes kezelések;
3. Öntözés;
4. Vetésforgó;
5. Gyomirtószer használata; stb.

GMP Good Manufacture Practices

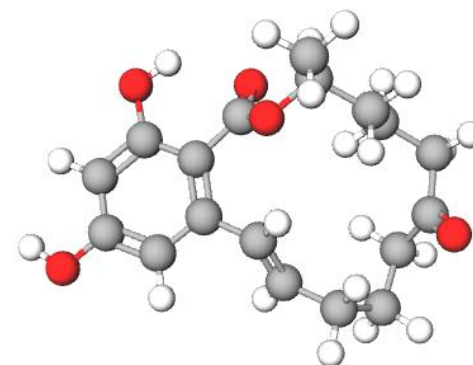
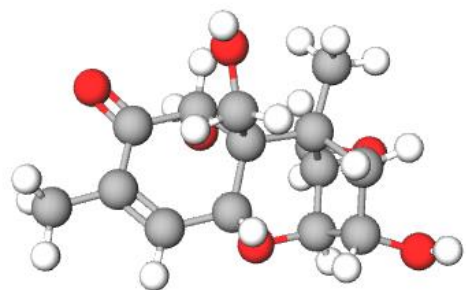
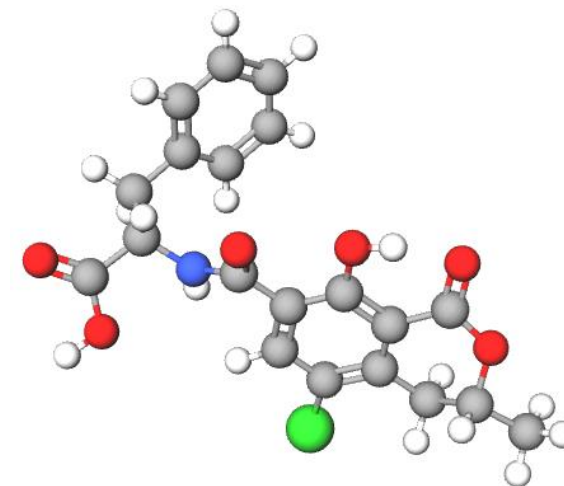
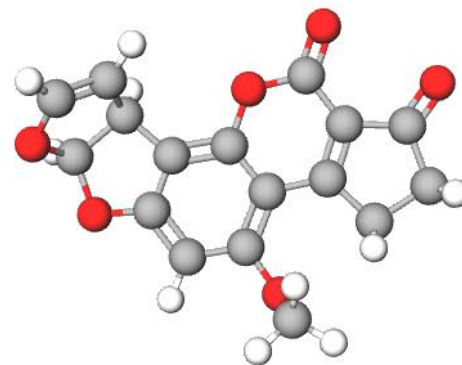
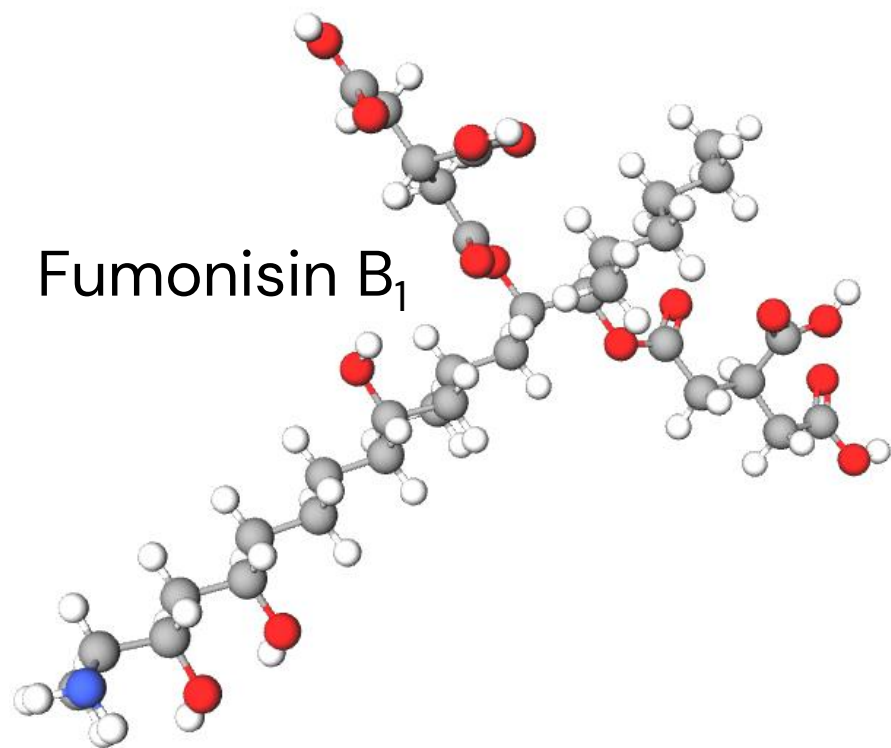
1. Szárítás és tárolás megfelelő feltételei
2. A gabonamagvak vízfelvevő képessége kevesebb legyen 0.65-nél, ami 15%-os nedvességtartalomnak felel meg
3. A mikotoxinok szintjének csökkentése
4. Válogatás, elkülönítés, visszautasítás
5. Hygiene
6. **A GMP egyik legfontosabb része a veszélyt jelentő kritikus ellenőrzési pontok rendszere**



3

Miért van szükség a Mycofix[®]-re?

A mezőgazdaságban előforduló legfontosabb mikotoxinok



Tudományos oldalról megközelítve

A mikotoxinok köthetősége / adszorpciója

- Termékek, amiket az alábbiaknak neveznek “kötő”, “adszorbens”, “enteroszorbens”, stb.)
- Szerves (mikrobiális) vagy szervetlen (többnyire agyagásvány)

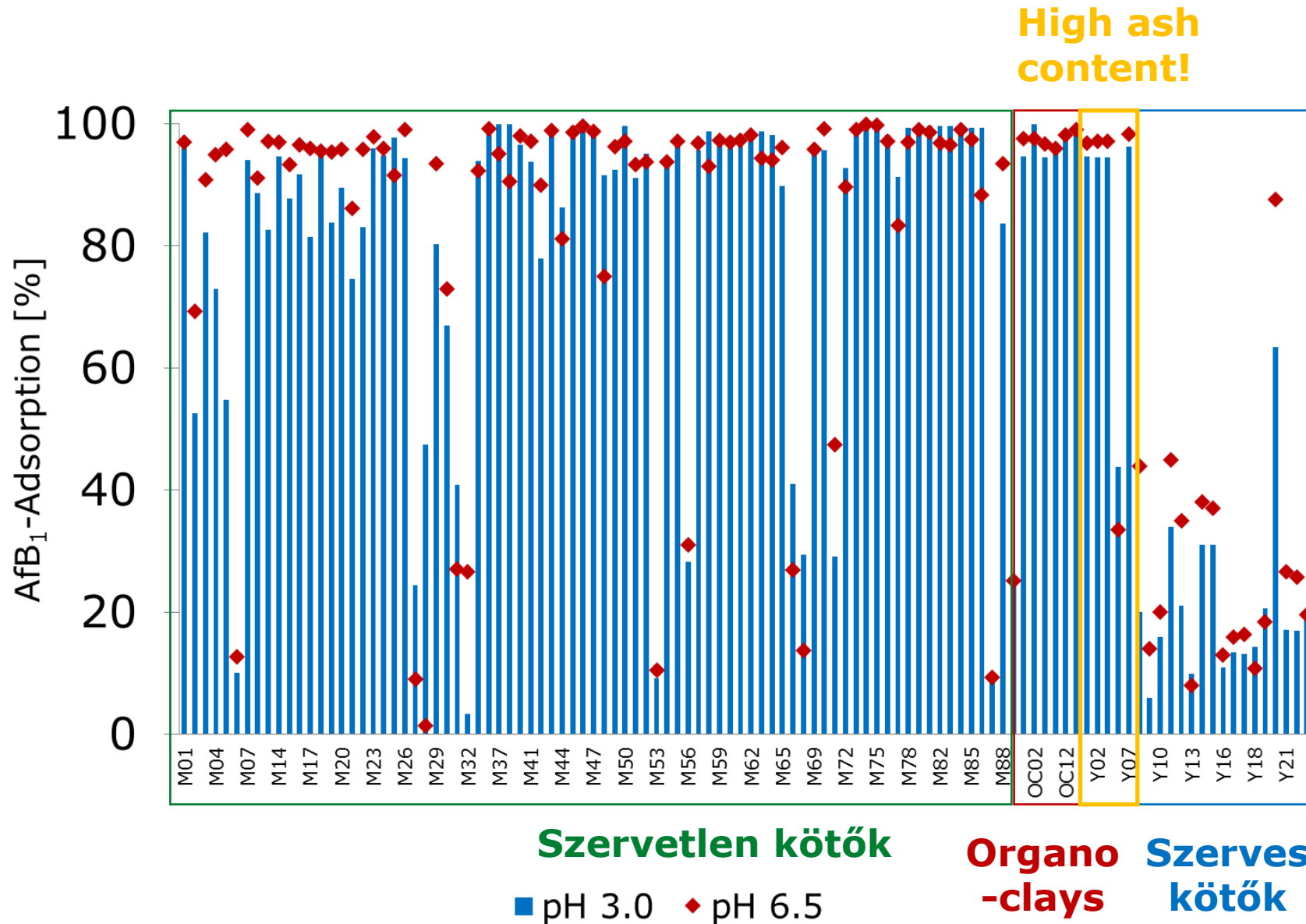
Enzimatis bontás (biotranszformáció)

- Mikroorganizmusok/enzimek, amik a mikotoxinokat kevésbé vagy nem toxikus metabolitokká bontják le

Biovédelem

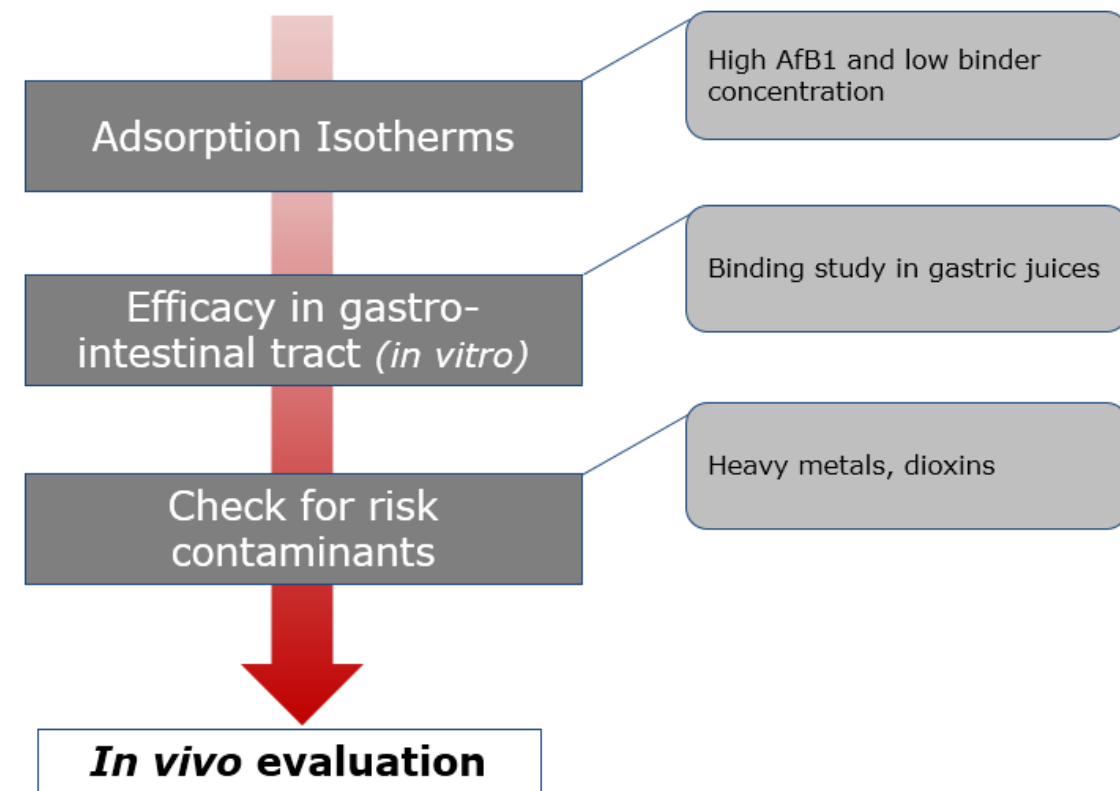
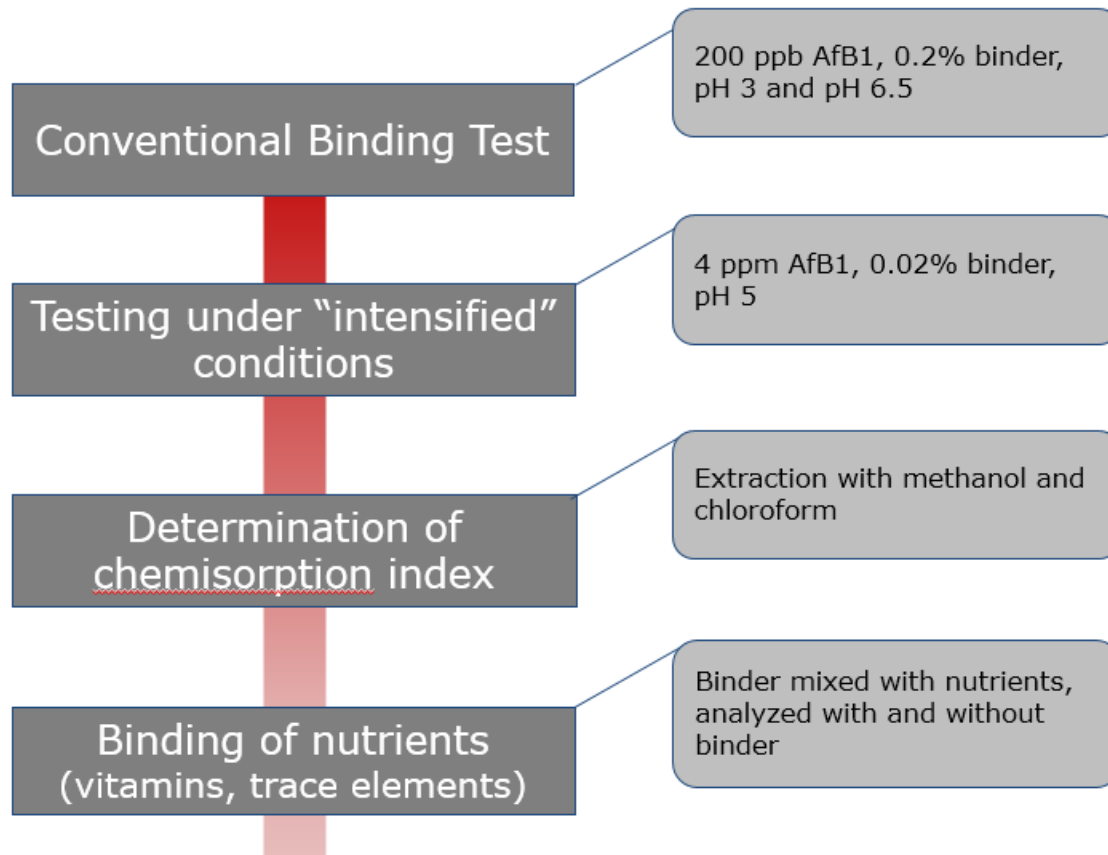
- A mikotoxinokra érzékeny szervek védelme és az immunrendszer támogatása

Hagyományos Szer (Kötő) tesztje: 200 ppb AFB₁ és 2 kg/tonna "kötő"

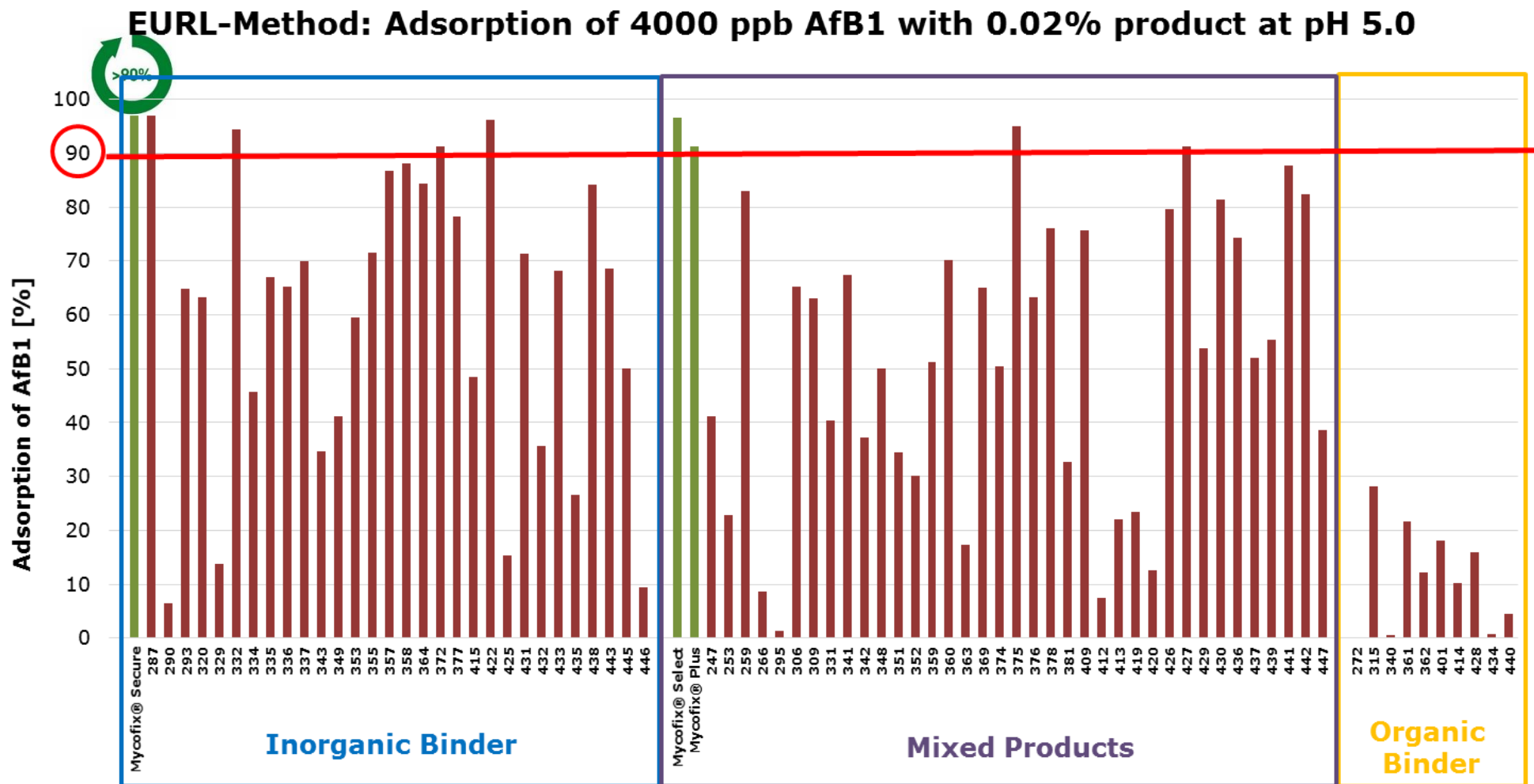




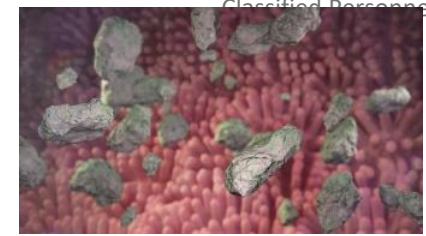
A kötések vizsgálatának szigorú értékelése – tesztelési rendszer



Szigorú EURL *in vitro* módszer jobban tükrözi az *in vivo* szituációt

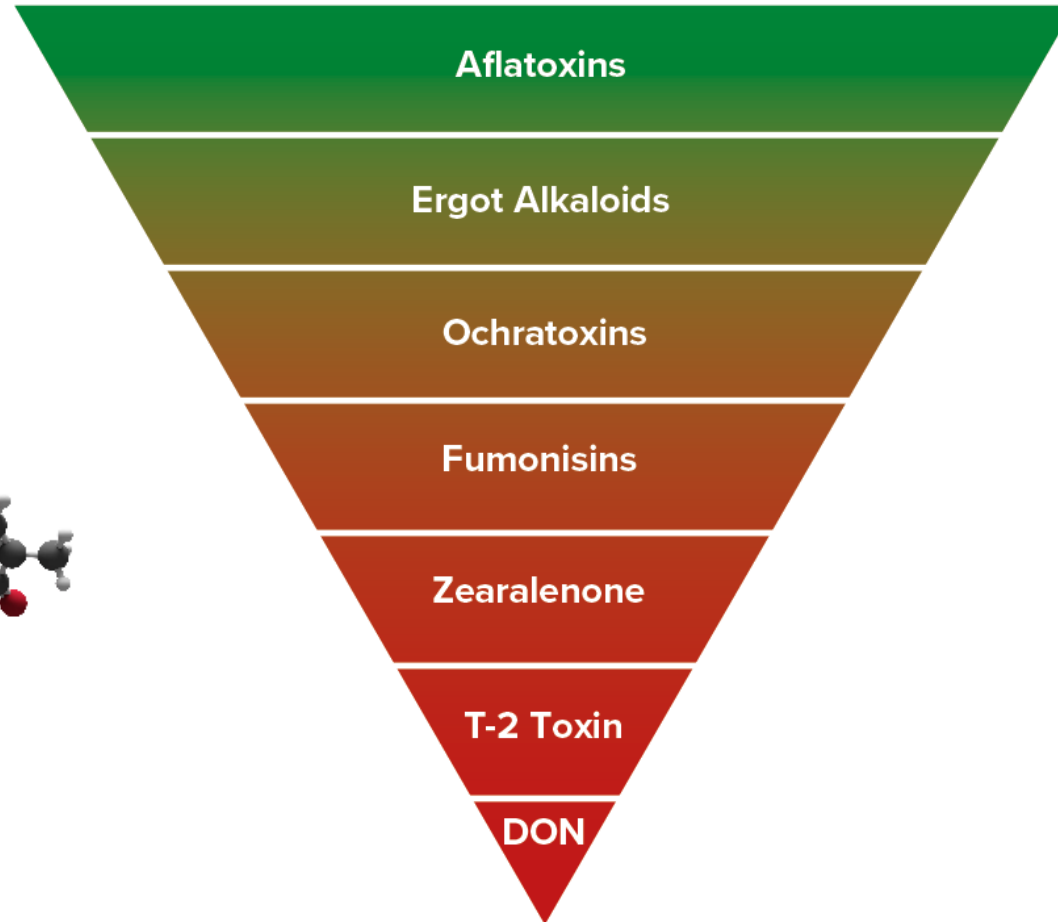
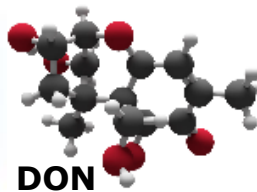
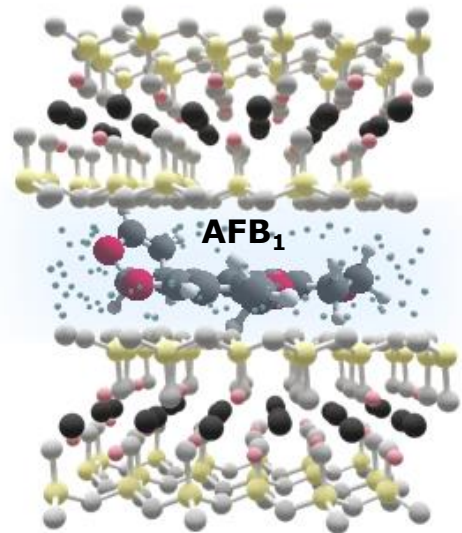


Adszorpció (toxinok eliminálása)



Az EU által engedélyezett bentonit lehetővé teszi a toxin megkötését adszorpció segítségével

COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 1060/2013
of 29 October 2013
concerning the authorisation of bentonite as a feed additive for all animal species



- 1 polaritás
- 2 funkciócsoportok
- 3 planarity

Adsorption efficacy

Hahn *et al.* 2015; Vekiru *et al.* 2014; EU Regulation 1060/2013; Frühauf *et al.* 2012; Vekiru *et al.* 2010; Deng *et al.* 2010; Friend *et al.* 1984; Kubena *et al.* 1990, 1991, 1993; Bursian *et al.* 1992; Williams *et al.* 1994; Phillips *et al.* 1995; Ramos *et al.* 1996; Scott *et al.* 1998

A deoxynivalenol köthetősége- a kereskedelemben elérhető termékek (1000 ppb - 2kg/tonna toxinkötő)

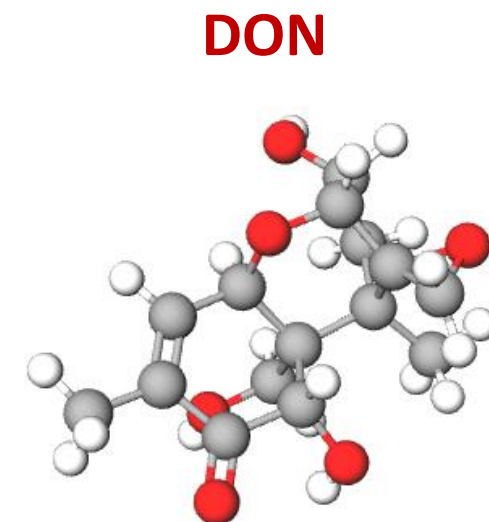
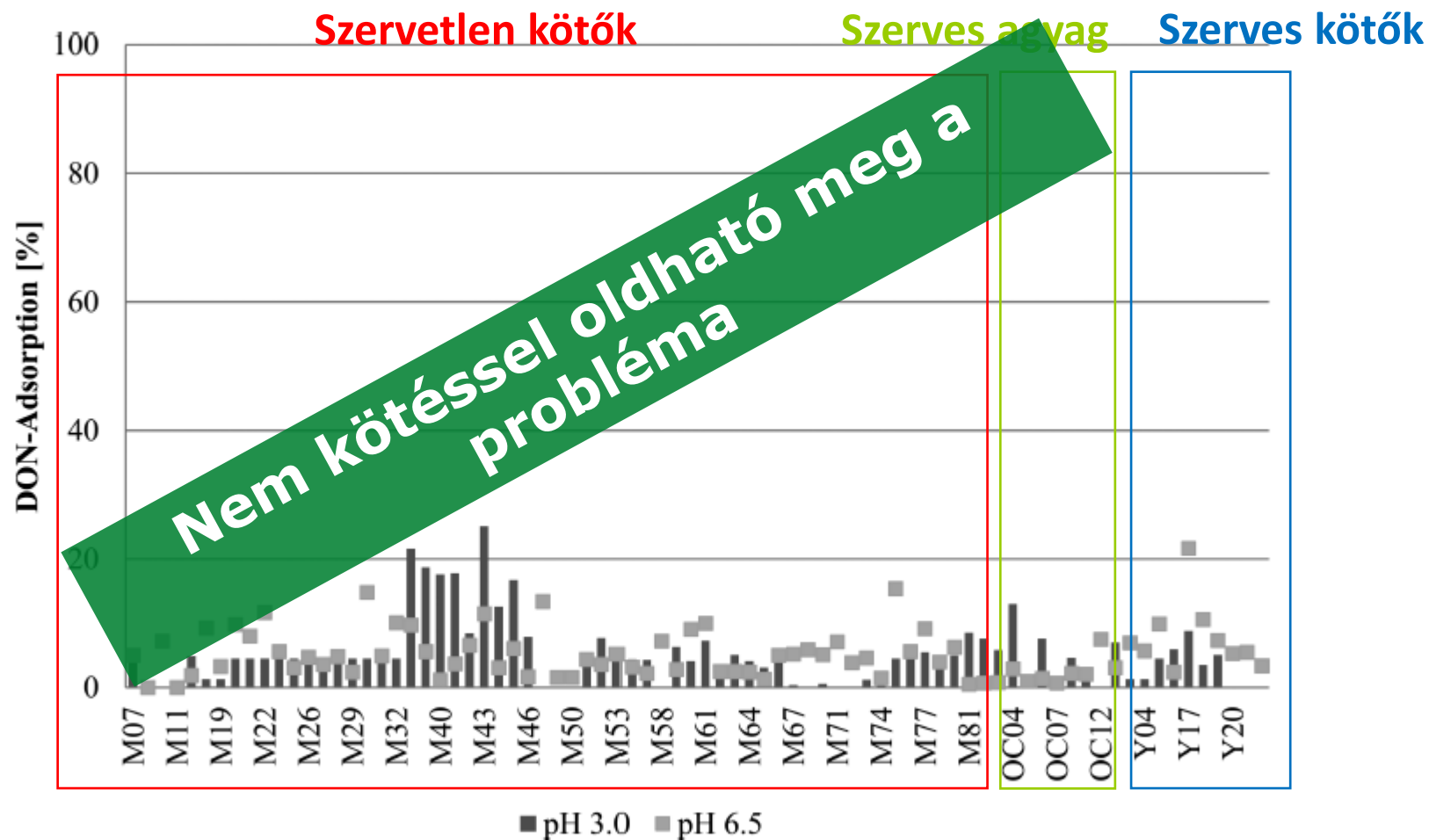
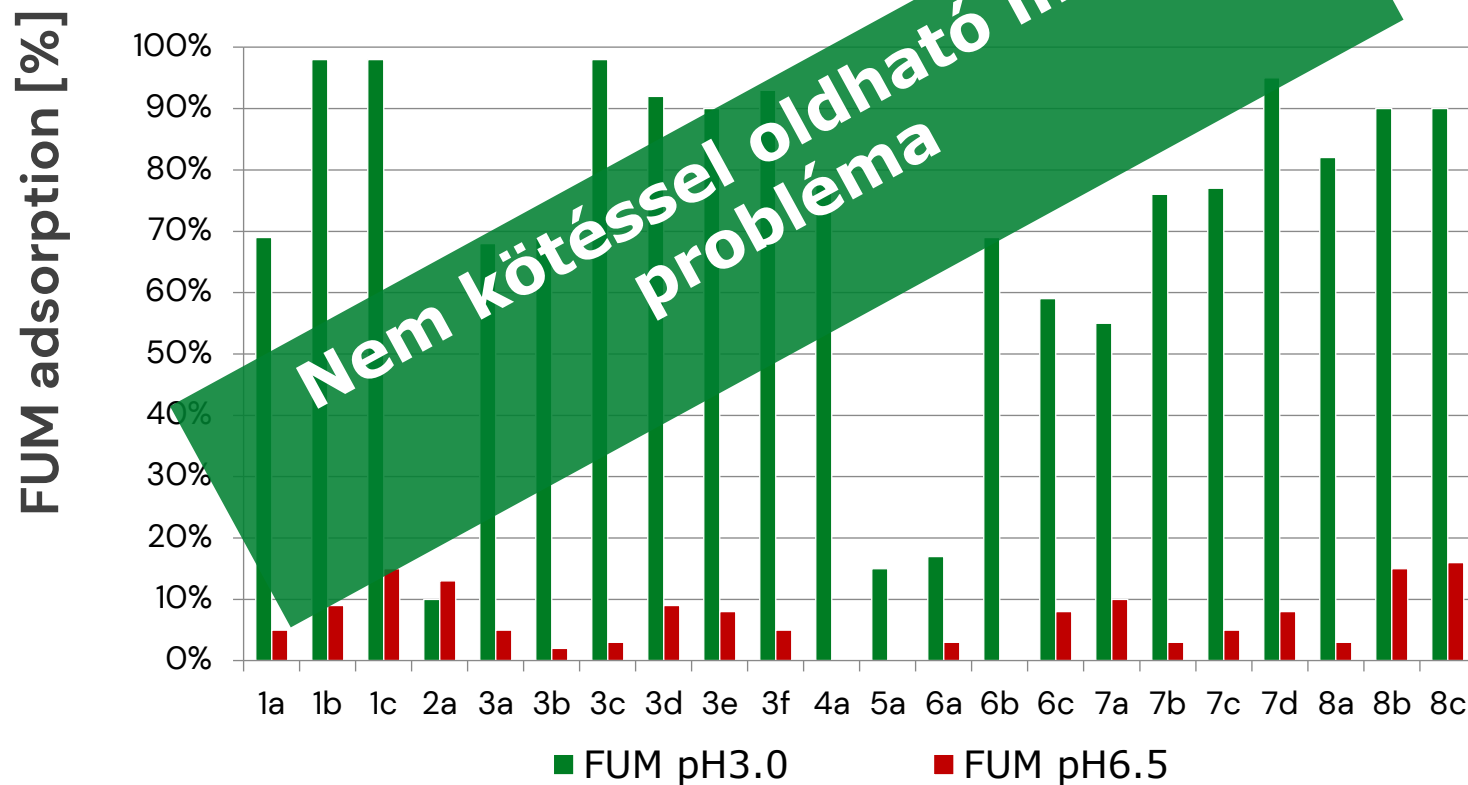


Figure 3. Adsorption capacity of mycotoxin binder products of different origins at pH 3.0 and pH 6.5 on deoxynivalenol (DON). M: Mineral; OC: Organoclay; Y: Yeast.
Murugesan, et al 2015, Poultry Science

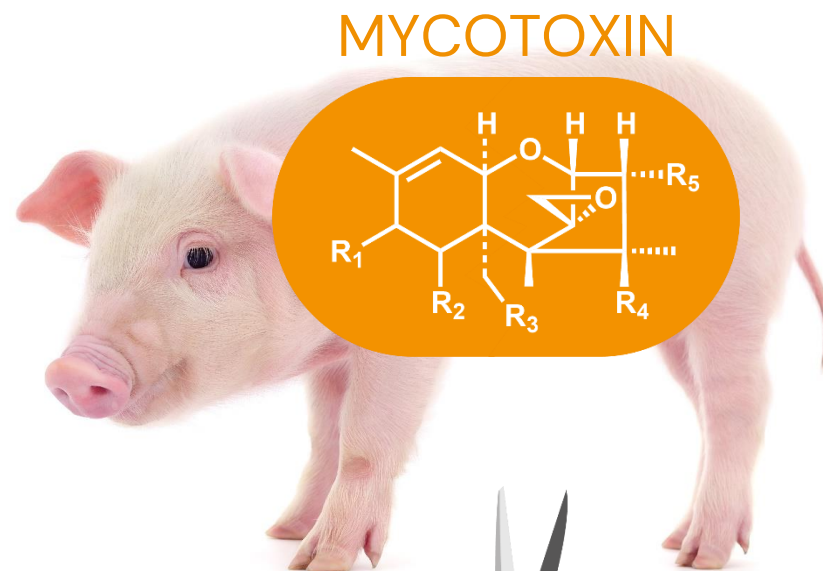
A FUM köthetősége: pH-függő

A FUM **reverzibilisen** köthető a bélcsatornában!



Az enzimatis bontás ("Biotranszformáció") egy specifikus, irreverzibilis módszer

Nem-toxikus
metabolit

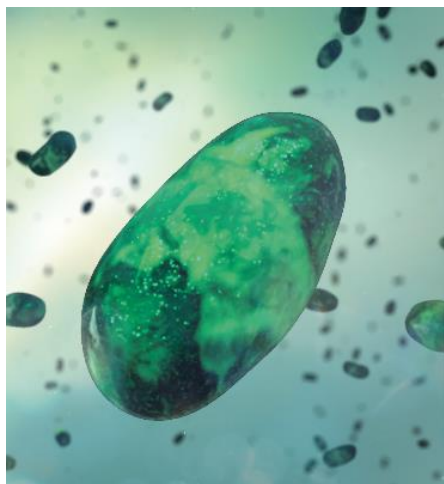


Nem-toxikus
metabolit

- ✓ Specifikus & közvetlen hatás
- ✓ Irreverzibilis
- ✓ Biztonságos



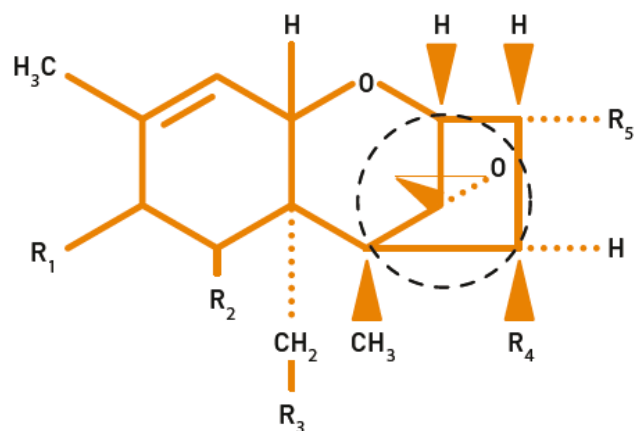
Biomin[®] BBSH[®] 797 – a trichotecének deaktíválására alkalmas



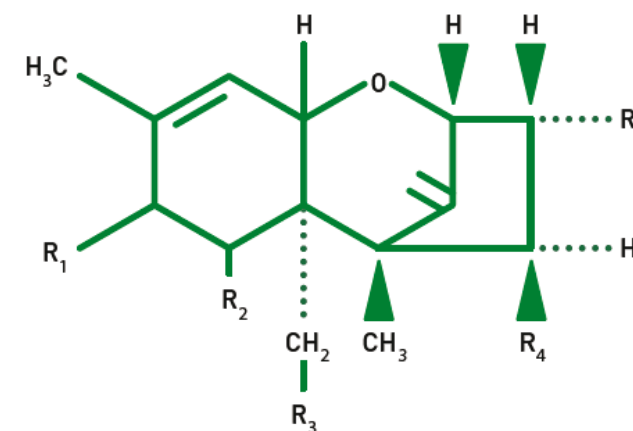
Biomin[®] BBSH[®] 797

- Genus nov. (*Eubacterium*) sp. nov. BBSH 797
- DSM 11798
- Élő organizmus
- De-epoxidázt termel, ami kinyitja a trichotecének epoxid gyűrűjét (pl. DON esetében)

Mikroorganizmusok
és sejt kultúrák német
gyűjteménye

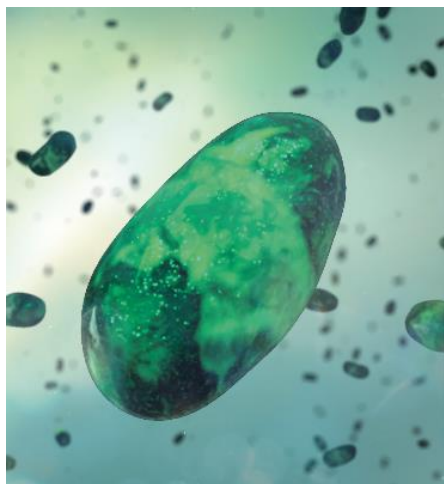


Trichothecenes



detoxified form

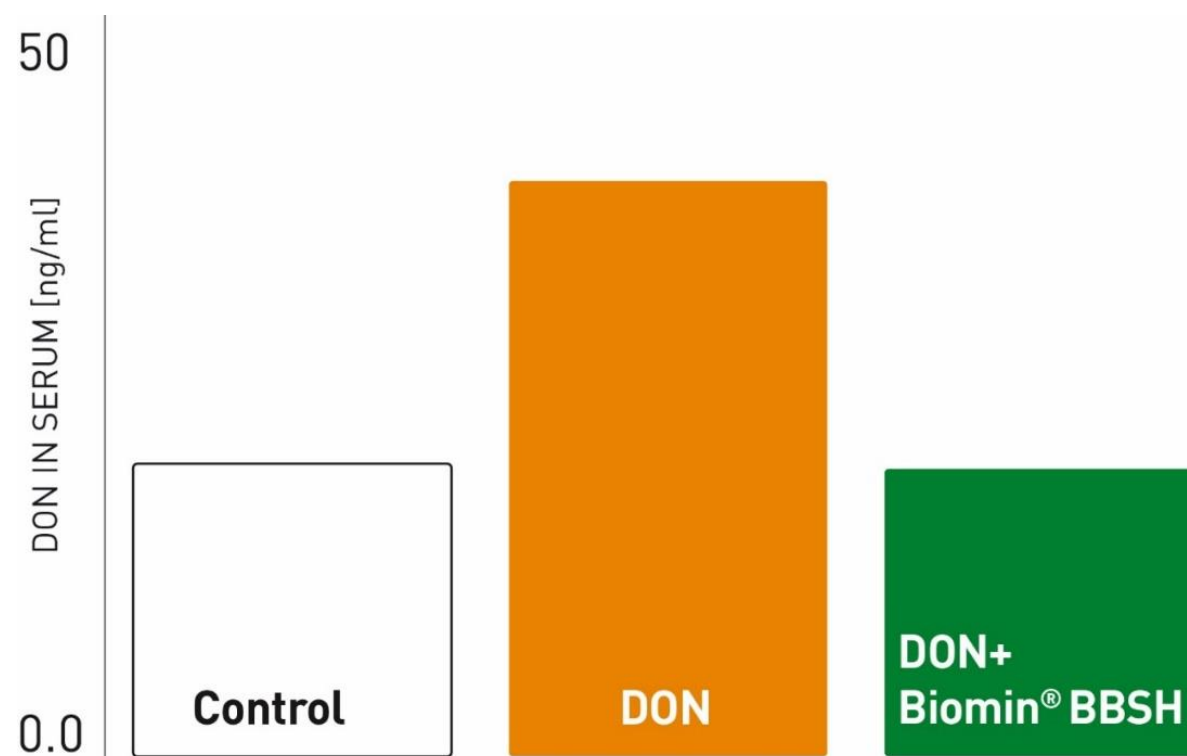
Biomin® BBSH® 797 - a trichotecének deaktiválására alkalmas



Biomin® BBSH 797

Biomin® BBSH® 797

Ez a mikroorganizmus a trichotecéneket ártalmatlan metabolitokká alakítja át.

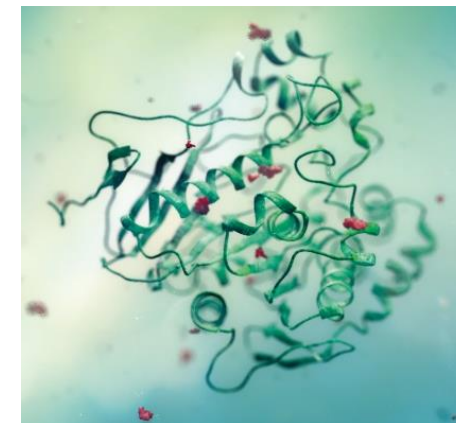


Az EU által védett Biomin® BBSH® 797 Jelentősen csökkenti a deoxynivalenol (DON) koncentrációját a szérumban.

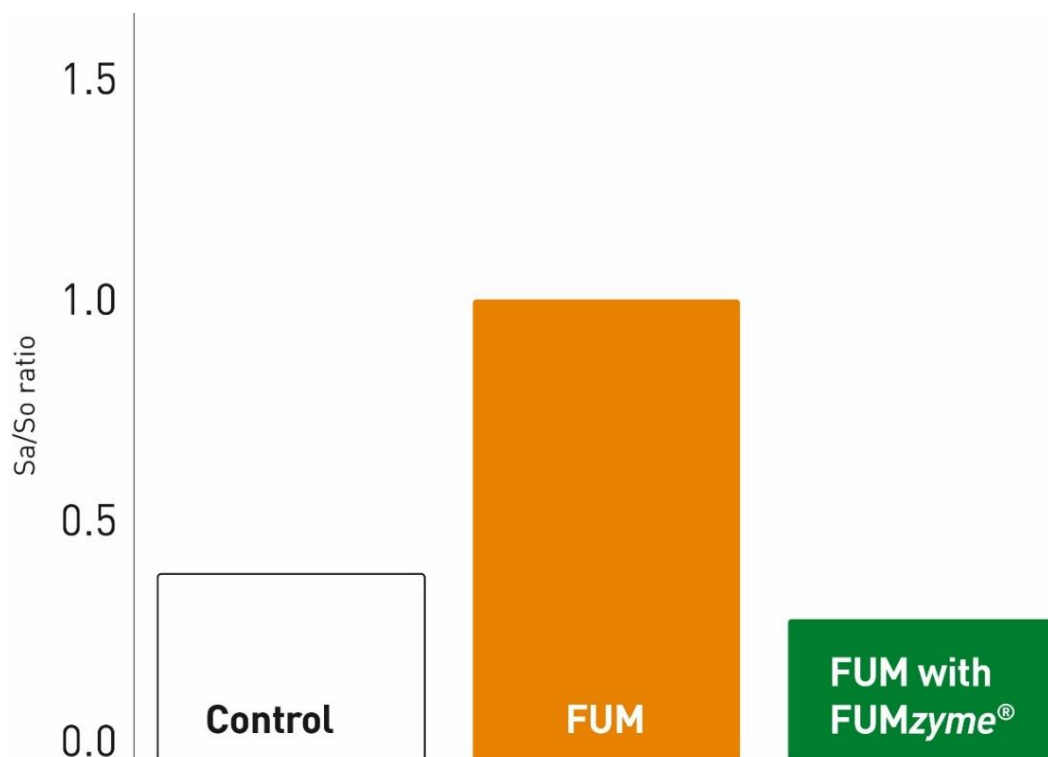
FUMzyme[®] - a fumonizinek deaktiválására alkalmas

FUMzyme[®]

Az első olyan tisztított enzim, ami specifikusan és irreverzibilisen átalakítja a fumonizineket nem toxikus metabolitokká.

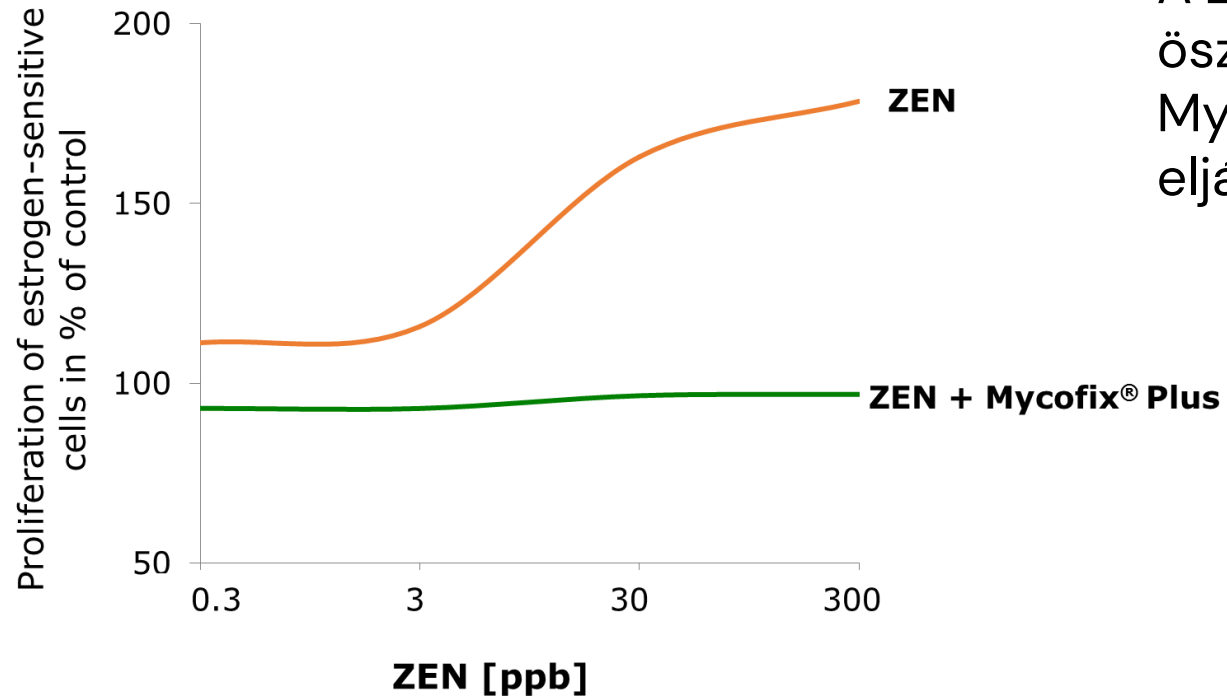


FUMzyme[®]



A fumonizineket (FUM) alakítja át, amit sphinganine/sphingosine arány csökkenésével (Sa/So) lehet mérni.

A zearalenon deaktiválása



A zearalenone (ZEN) bizonyított lebontása nem-ösztogén szerű hatást kiváltó metabolittá, a Mycofix® 5.E segítségével, amit E-screen eljárással teszteltünk.



Biomin[®] Bioprotection Mix

Természetes összetevők keveréke

- Támogatja a májműködést és az immunrendszert
- Elősegíti az immunsejtek proliferációját, és így nyújt védelmet az állat számára a mikotoxinokkal szemben
- Megvédi az intesztinális barriereket és a tight junction kapcsolatokat a mikotoxinok negatív hatásaitól





Mycofix® 5.E

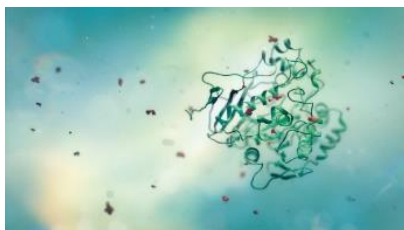
A teljeskörű mikotoxin kockázatkezelés egyetlen megoldása

Mycofix® termékek – Teljes körű védelem a mikotoxinokkal szembe

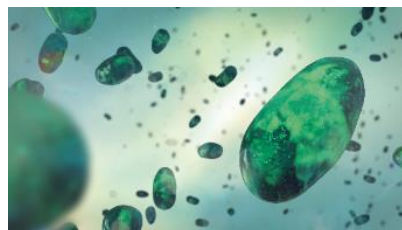


Biotranszformáció

Szabadalmaztatott enzimek és biológiai összetevők egyedi kombinációjával megoldható a mikotoxinok nem toxikus, környezetvédelmi szempontból biztonságos metabolitokká való átalakítása.



FUMzyme® - tisztított enzim, ami lebontja a FUM-t



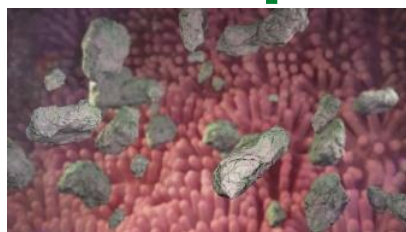
Biomin® BBSH® 797
DSM 11798 lebontja a
trichotecéneket



A zearalenon biológiailag
történő bontása



Adszorpció



Ásványi anyagok
szinergista
keveréke

Megköti az Aflatoxint, Ergot
alkaloidokat és az
endotoxinokat



Biovédelem



Biomin®
Bioprotection Mix

Segíti a májműködést, támogatja
az immunrendszert és a
bélintegritást

Mycofix[®] termékek

Strategy	Mycofix Challenge	Mycofix Secure	Mycofix PRO-tect	Mycofix Select	Mycofix Plus
Bio transformation	Zearalenone				
	Trichothecenes				
	Fumonisin				
Bio protection	GIT integrity				
	Immune support				
	Protection of liver				
Adsorption	Aflatoxins				
	Ergot alkaloids				
	Endotoxins				
	Adsorbable Mycotoxins				

EU engedéllyel rendelkezik – Minőségbeli különbséget jelent!

- ✓ Ez az első alkalom, hogy egy hivatalos szerv előírja azokat a szigorú követelményeket, amiket egy mikotoxin deaktivátornak az **azonosíthatósággal, biztonságossággal, és hatékonysággal** szemben teljesítenie kell
- ✓ Ez az engedély biztosítja, hogy az ilyen termékek hatékonysága egy **sztenderdizált és helyes eljárás** alapján került regisztrálásra.

✓ Az EU-n kívül is

Több, mint **500** kötő van a piacon, de egyiknek sincs EFSA vagy FDA regisztrációja.



Csak **3** rendelkezik ezekkel az engedélyekkel: **Bentonite, Biomin® BBSH® 797,**

FUMzyme®

dsm-firmenich ●●●

Összefoglalva

A mikotoxinok nagy arányban fordulnak elő a takarmányokban

Ellenőrizzük a mikotoxinok szintjét a takarmányokban* !

A mikotoxinok közötti szinergista hatások (szub)klinikai tünetekhez vezethetnek

Ezt a Differenciál Diagnosis felállításánál figyelembe kell venni

Az EU (EFSA) által deklarált, takarmányokra vonatkozó mikotoxin szintek alacsonyabb értéken vannak már

Használjon olyan terméket, amit az EFSA Mikotoxin deaktíválásra engedélyezett

A hatékony mikotoxin kockázatkezelő program alapja kell legyen a termelésben lévő állatok egészségvédelmének



We bring progress to life™