

Toxic effects of sterigmatocystin mycotoxin in animals

Literature review

B. Kövesi*
K. Balogh
Cs. Pelyhe
M. MézesSZIE Mezőgazdaság- és Környezet-
tudományi Kar Takarmányozástani
Tanszék
2100 Gödöllő, Páter Károly u. 1.

* e-mail: benjamin.kovesi@gmail.com

**A szterigmatocisztin mikotoxin
toxikus hatásai az állati szervezetre****Irodalmi összefoglaló****Kövesi Benjámín*, Balogh Krisztián, Pelyhe Csilla, Mézes Miklós****ÖSSZEFOGLALÁS**

A szerzők jelen tanulmányukban bemutatják a szterigmatocisztin gazdasági állatfajokra kifejtett toxikus hatásait. A szterigmatocisztin néhány penészgombafaj által termelt mikotoxin, amely az aflatoxinok előanyagának tekinthető. Az *Aspergillus nidulans* vagy az *A. versicolor* fajokat tekintik a szterigmatocisztin fő forrásainak. Toxikus hatásai közül kiemelendő a máj- és vesekárosodás, a mitózis gátlása, a geno- és citotoxicitás, valamint a DNS guaniladdukt-képződés, ami mutációkhoz vezethet. Utóbbi hatásai miatt immunszuppresszív és hepatokarcinogén, ezért az IARC (Nemzetközi Rákkutató Szervezet) 2B, azaz potenciálisan humán karcinogén csoportba sorolta.

SUMMARY

The authors present in this review the toxic effects of sterigmatocystin mycotoxin in farm animals. Sterigmatocystin (STC) is a secondary metabolite of different moulds, which is structurally closely related to aflatoxins (AF) as an intermediate of the AF biosynthetic pathway. The most common source of sterigmatocystin is *A. nidulans* and *A. versicolor* as these moulds are apparently unable to bio-transform STC into aflatoxin B1 and G1 thus, these can contain high amounts of STC. STC occurs mainly in grains and grain-based products due to fungal infestation at the pre- or post-harvest stage. It has been reported in mouldy grain, green coffee beans, spices, nuts and beer, and also cheese. Currently there are no specific regulations or recommended maximum limits for STC in food and in feed. It is classified as a 2B carcinogen (possibly carcinogenic to human) by the International Agency for Research on Cancer (IARC). Liver and kidneys are the main target organs of acute toxicity. In liver hepatocellular necrosis and haemorrhages were described. Hyaline degeneration, tubular necrosis and haemorrhages were observed in the kidneys. Results from *in vivo* and *in vitro* studies suggest that STC may have immunomodulatory effects and it is also mutagenic in mammalian cells. STC induces chromosomal damage both *in vitro* and *in vivo* in experimental animals, therefore induces cytotoxicity, inhibition of cell cycle and mitosis, as well as an increased *in vivo* formation of reactive oxygen species and lipid peroxidation. STC forms N7-guanyl DNA adducts which are possibly responsible for its mutagenic effects. The toxicity of STC in livestock and fish remains largely unknown, however, toxicity of STC has been demonstrated in several fish species. In sheep, no signs of toxicity were observed in a feeding trial while for other ruminants only limited data are available.

A szterigmatocisztin (STC) egy poliketid mikotoxin, amelyet másodlagos metabolizmusa során számos gombafaj képes szintetizálni. Kémiaileg egy szubsztituált antrakinon alapvázhoz kapcsolódó bisz-dihidrofurán gyűrűt tartalmazó vegyület, amelynek biológiai aktivitásáért a bisz-dihidrofurán gyűrűben lévő 1,2 telítetlen kettőskötés a felelős (40). RANK és mtsai 2011-es vizsgálatuk eredményei alapján 55 gombafajt neveztek meg (34), amelyek képesek az STC bioszintézisére, olyan nemzetségek közül, mint az *Emericella*, *Aspergillus*, *Chaetomium*, *Botryotrichum* és *Humicola*. Bioszintézise alapján az aflatoxinok egyik előanyagának tekinthető, de bizonyos penészgombafajokban, mint pl. az *A. nidulans* vagy az *A. versicolor* nem megy végbe további bioszintézis az aflatoxinok irányába, ezért ezek a fajok tekinthetők az STC elsődleges forrásainak (48).

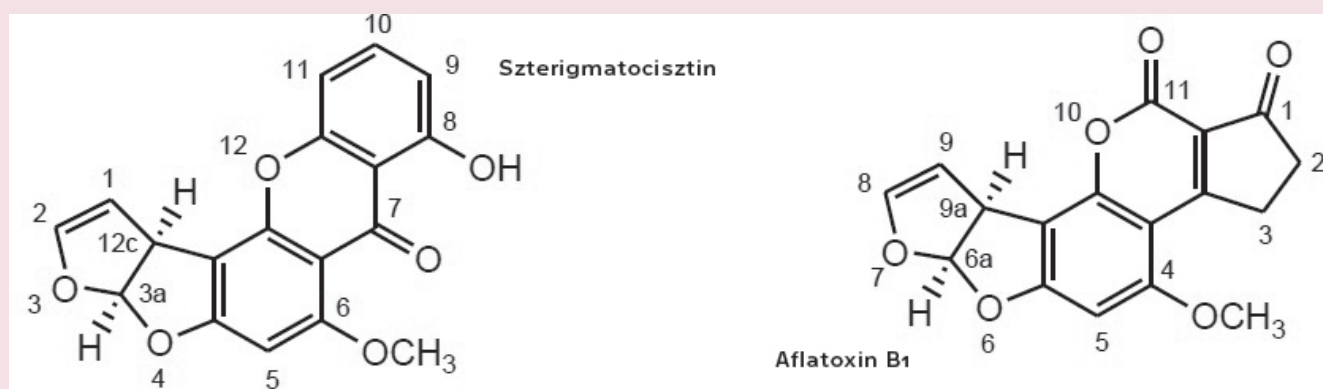
A szterigmatocisztin egy poliketid mikotoxin, amelynek elsődleges forrásai az *A. nidulans* és az *A. versicolor*

Bioszintézise alapján az aflatoxinok egyik előanyagának tekinthető

Az *A. versicolor* képes már kis vízaktivitású szubsztrátokon ($a_w = 0,75-0,95$), valamint 4–40 °C közötti hőmérséklet-tartományban növekedni. A mikotoxin-termelés hőmérsékleti optimuma 23–29 °C között van (5).

Az STC halványsárga tűk formájában kristályosodik, és könnyen oldódik metanolban, etanolban, acetonitrilben, benzolban és kloroformban (37, 43). Fizikai és kémiai hatásokra, valamint a szervezetben is csak mérsékeltén alakul át, legfontosabb származéka az *O*-metil-STC, amely pl. a penészgombákban aflatoxin B₁-gyé alakulhat tovább (1. ábra) (33).

Az STC kimutatható immunanalitikai és kromatográfiai módszerekkel is, amelyek közül utóbbi tekinthető érzékenyebbnek (43), viszont a molekula gyenge fluoreszcens jellege miatt a klasszikus HPLC-fluoreszcencia módszerrel nem, csak HPLC-, MS- vagy HPLC-MS/MS módszerrel detektálható (17, 35).



1. ÁBRA. A szterigmatocisztin és az aflatoxin B₁ szerkezeti képlete

FIGURE 1. Chemical structure of sterigmatocystin and aflatoxin B₁

Megtalálható gabonafélékben és gabona alapú termékekben, a zöld kávébabban, fűszerekben, diófélékben, sörben, sajtok felületén

AZ STC ELŐFORDULÁSA

Az élelmiszerek és a takarmányok STC-tartalmáról jelenleg még kevés adat áll rendelkezésre (36), annak mennyiségét az Európai Unió sem a takarmányokban, sem az élelmiszerekben még ajánlati (határ)értékszínten sem szabályozza (13). Előfordulását tekintve megtalálható gabonafélékben és gabona alapú termékekben, továbbá előfordul még az élelmiszerek közül a zöld kávébabban, egyes fűszerekben, diófélékben és a sörben, valamint a sajtok felületén is az érés és tárolás során (4, 43).

Egy 2015-ben közzétett felmérésben 1259 minta szerepelt, amelyek kilenc európai, továbbá negyvenöt egyéb országból származtak (27). A vizsgált minták között elsősorban gabonamagvak, gabona alapú termékek és diófélék voltak. Az összes minta 10%-ában találtak STC-t, amelyek több mint 50%-ában az STC szintje 0,5 µg/kg alatt volt. Nagyobb mennyiségben való előfordulást csak rizs és zab esetében tapasztaltak. Gabonaőrleményekben és azokból készült tész-

tárkban mindössze a minták 5%-ában találtak STC-t, legalább 0,5 µg/kg mennyiségben. Élelmiszerek közül a kenyérben, finompékáruban és gabona alapú bébiételekben a minták 7%-a volt STC-vel szennyezett, míg a gabonapelyhekben előfordulása ennél gyakoribb, 19% volt. A kapott eredményeket azonban bizonyos fenntartással kell kezelni, mert a mikotoxinok, így az STC képződése számos egyéb tényezőtől is függ, ideértve az éghajlati viszonyokat is.

A felmérés ugyanakkor a kizárólag takarmányozási célra felhasznált gabonamagvak STC-tartalmát nem különítette el, így a gabona alapú takarmányok szennyezettségének mértékéről csak rendkívül kevés adattal rendelkezünk. BUCKLE fűszénázst és egyéb tömegtakarmányokat vizsgált vékonyréteg kromatográfiás módszerrel, amelyek között mindössze egyetlen pozitív széna mintát talált, amelynek viszont jelentős, 40 µg/kg STC tartalma volt (7). SCUDAMORE és mtsai 221 takarmány-összetevőt (rizskorpa, kukoricaglutén és más kukorica alapú termékek, gyapotmagliszt, repcemag, napraforgómag, olívapép, szójabab, takarmányborsó, bab és manióka) elemezték HPLC-módszerrel, de STC-t egyik mintában sem találtak a kimutathatósági határérték felett (36). EL-SHANAWANY és mtsai 40 egyiptomi szilázsmintát vizsgáltak vékonyréteg kromatográfiás módszerrel, de mindössze két esetben tudták kimutatni az STC jelenlétét (14). VESONDER és HORN A. *versicolor*-al fertőzött és 7750 µg STC/kg takarmánykoncentrációjú, tejelő tehéneknek szánt, kukorica és gyapotmag alapú takarmányról számoltak be (44).

AZ STC TOXICITÁSA

A szterigmatocisztin gazdasági állatoknál dózisfüggő mértékben előbb csak termelés-kiesést, majd toxikus válaszreakciót vált ki

A mikotoxinok, így a szterigmatocisztin is, gazdasági állatoknál dózisfüggő mértékben előbb csak termelés-kiesést, majd toxikus válaszreakciót váltanak ki (12). A szakirodalomban az STC biológiai hatásairól viszonylag kevés adat található (4). Kémiai tulajdonságai miatt viszonylag kis hatékonysággal szívódik fel a bélcsatornából, emiatt az *in vivo* toxikológiai vizsgálatok során általában olyan adagolási módokat alkalmaztak (*iv.*, *ip.*), amelyek nem tekinthetők élettaninak (4). A *per os* adagolás során viszont az oldószer (pl. dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid) hatása nehezen volt elkülöníthető az STC tényleges toxikus hatásaitól.

Megállapították, hogy heveny *per os* toxicitása az aflatoxin B₁-hez viszonyítva kisebb, annak kb. 0,1%-a, míg májrakkeltő hatása 150-szer kisebb annál (40).

Az állati szervezetben STC-mérgezés esetén a máj és a vese a leginkább érintett szervek (32). Az STC a májban degeneratív elváltozásokat és elhalást okoz a kezelés módjától függően. *Intraperitoneális* kezelést követően először a periportális zónában figyelhetők meg elváltozások, míg *per os* kezelt állatok esetében az elváltozások a centrális véna környékén voltak megfigyelhetők. A vesében a vérerek hyalinosis degenerációja és vérzések, valamint elhalás volt megfigyelhető. A fiatal állatok általában érzékenyebbek az STC-toxikózisra, mint kifejlett társaik (18). *Inhalációt* követően a tüdőben nem specifikus, de súlyos gyulladással válaszreakciót figyeltek meg (26).

In vitro modellekben az STC gátolta az interleukin (IL)-12 expressziót, valamint befolyásolta az IL-2, az interferon-γ és az IL-4 termelést (45). *In vivo* egérmódelben viszont nagy dózisú toxinkezelést követően a perifériás mononukleáris sejteket vizsgálva a FoxP3+ T-sejtek aránya szignifikánsan megnőtt (23), ill. egy másik vizsgálatban már egyszeri kezelés hatására is csökkent a tumor nekrosis faktor-α (TNF α) és nőtt az IL-6-szint (49). Ezek alapján az STC káros immunmoduláns hatása egyértelműen feltételezhető.

Az STC szervezetben történő metabolizmusáról jelenleg még viszonylag kevés adatunk van. Az AFB₁-hez hasonlóan az STC citokróm P450 3A4 által katalizált metabolizációja során (47) egy aktív epoxid keletkezik, amely azután reakcióba lép a DNS egy guaninbázisával és 1,2-dihidro-2-(N⁷-guanil)-1-hidroxi-STC adduk-

Heveny *per os* toxicitása az aflatoxin B₁ 0,1%-a, míg májrakkeltő hatása 150-szer kisebb annál

STC-mérgezés esetén a máj és a vese a leginkább érintett szervek

tot hoz létre (16). Az STC *in vitro* metabolizmusát rekombináns humán citokróm enzimekkel (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2A13, és 3A4) vizsgálták, amelynek során három különböző metabolitot találtak, de ezek kémiai struktúráját egyértelműen eddig még nem tisztázták (9, 10). PFEIFFER és mtsai azt közölték, hogy humán és patkány máj mikroszómák túlnyomórészt katekol-9-hidroxi-STC-t alakítanak ki az aromás gyűrű hidroxilációján keresztül. A metabolitok közül STC-1,2-oxidot nem, STC-1,2-dihidrodioolt is csak kis mennyiségben tudtak izolálni. Eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az aromás gyűrű hidroxilációja – amely így egy katekolt hoz létre – az STC oxidatív metabolizmusában egy újszerű, de jelentős útvonalnak tekinthető (31).

Genotoxikus hatása – DNS-addukt, ill. tumorképződés – a különböző vizsgált sejtvonalakban hozzávetőlegesen csak 0,1–10% az aflatoxin B₁-hez viszonyítva. Az eltérés oka az STC kémiai szerkezetéből adódik, ugyanis fenolos csoportot is tartalmaz, ami elősegíti konjugációját (pl. glutationnal), és ennek révén gyorsabb eliminációt tesz lehetővé még mielőtt az aktív epoxidok kialakulnának (30). Kísérleti állatokban kromoszómaaberrációkat, valamint testvérkromatida-cserét indukál (11, 41), valamint azt is megfigyelték, hogy mind baktérium-, mind emlőssejtekben mutagén hatású (3, 29).

Az STC citotoxicitását számos, emlős eredetű sejtvonalon vizsgálták (8), amelyek az STC toxikus hatásaira való fogékonyságban nagyfokú különbséget mutatnak. A tenyésztett sejtek esetében a sejthalál elsődleges mechanizmusa a nekrosis (33, 42), amely valószínűleg összefüggésben áll a mitokondriális ATP-szintézis károsodásával, amit az oxidatív foszforiláció szétkapcsolása okoz (21).

Primer vesehámsejtekben az STC teljes mértékben gátolta a mitózist, valamint a sejtek 100%-ában idézett elő a sejtmagban elváltozásokat már 24 órával a kezelést követően (15). A ³H-timidin DNS-be, a ³H-uridinnek pedig az RNS-be történő beépülését egyaránt gátolta. A máj RNS-szintézist gátló hatását *in vivo* patkányokkal végzett kísérletben is igazolták (28).

XING és mtsai az STC hatását humán gyomorhámsejteken (gastric epithelium cells GES-1) vizsgálták. Úgy találták, hogy az STC gátolja a GES-1 sejtek osztódását annak G2 fázisában. Ezen megfigyelésüket egyes ciklinek, valamint a szabályozásukért felelős MAPK és PI3K jelátviteli útvonalakhoz kötötték (46). Ezek alapján az STC mitózisgátló hatása egyértelműen feltételezhető.

Az STC a guaniladdukt-képződés során reaktív oxigén szabadgyök-képződést is okoz (19), amelynek hatására lipidperoxidációs láncreakció indulhat be (2). A lipidperoxidációt tartják az egyik legfontosabb tényezőnek a mikotoxinok hatására bekövetkező májkárosodás során (39), amely az STC esetében is feltételezhető (38). Az STC, részben lipidperoxidációs folyamatokat indukáló hatása révén, csökkentheti a máj mikroszómák működését (38), ami viszont jól ismert módon csökkentheti a xenobiotikum-transzformáló (citokróm P450) rendszer működését (25).

AZ STC TOXIKUS HATÁSAI GAZDASÁGI ÁLLATOKBAN ÉS HALAKBAN

Az STC gazdasági állatokra és halakra kifejtett káros hatásairól jelenleg kevés adat áll rendelkezésre. Tejelő teheneknél leírták pl., hogy 7,75 mg STC/kg szennyezett takarmány etetésének hatására véres hasmenés és a tejtermelés csökkenése jelentkezett, továbbá néhány állat el is hullott. A szennyezett takarmány cseréjét követően azonban a tejtermelés viszonylag gyorsan normalizálódott, és a véres hasmenés is megszűnt (44). Egy juhokkal végzett etetési kísérlet során még nagymértékű STC-szennyezettség (16 mg STC/kg takarmány, ami megközelítőleg 0,3 mg/ttkg adagnak felelt meg) esetén sem tapasztalták a mérgezés jeleit (6). Egy sertéstakarmányokkal végzett monitoringprogram során

Primer vesehámsejtekben az STC teljes mértékben gátolta a mitózist

Reaktív oxigén szabadgyök-képződést is okoz, amelynek hatására lipidperoxidációs láncreakció indulhat be

Tejelő teheneknél szennyezett takarmány etetésének hatására véres hasmenés és a tejtermelés csökkenése jelentkezett

Sertésekben csökkent takarmányfelvételt, depressziót, hasmenést valamint egyes vérparaméterek változását idézte elő

30 µg STC/kg természetes szennyezett takarmányt is találtak, amely az etetett állományban klinikai tünetként csökkent takarmányfelvételt, depressziót, hasmenést valamint egyes vérparaméterek változását idézte elő. *Post mortem* a májszövetben nagyszámú, nagyméretű elhalásos gócot találtak (22).

ABDELHAMID csökkent növekedést és izomfehérje-tartalmat figyelt meg pontyban 3 hetes etetési kísérletet követően, amikor a halakat 0, 10, 50, 250 és 1250 µg STC/kg mesterségesen szennyezett takarmányokkal etettek (1). Az STC rákkeltőnek bizonyult szívárványos pisztráng (*Oncorhynchus mykiss*) embriókon 0,5 µg STC/l koncentrációjú vizes szuszpenzióban való inkubáció során (20). Níluszi tilapiánál (*Oreochromis niloticus*) STC-vel szennyezett takarmány etetését követően sötétebb bőrszínt, kiegyensúlyozatlan úszást, valamint a szennyezett takarmányt fogyasztó halak között 25%-os mortalitást figyeltek meg. Az elhullott halak kopoltyúján hyperpláziát, ödémát és vérzéseket találtak (24).

MEGVITATÁS

A szterigmatocisztin mennyiségét az Európai Unió sem a takarmányokban, sem az élelmiszerekben még ajánlati (határ)értékszinten sem szabályozza

A szterigmatocisztin egyes penészfajok által termelt mikotoxin, amely bioszintézise alapján az aflatoxinok előanyagának tekinthető. Az élelmiszerek és főképp a takarmányok szterigmatocisztin-tartalmáról jelenleg még kevés adat áll rendelkezésre, annak mennyiségét az Európai Unió sem a takarmányokban, sem az élelmiszerekben még ajánlati (határ)értékszinten sem szabályozza, miközben az aflatoxinok takarmányokban és élelmiszerekben megengedhető maximális mennyiségére sok éve van határérték. Az International Agency for Research on Cancer (IARC) besorolása alapján az STC 2B, azaz potenciálisan humán karcinogén vegyület. Várhatóan azonban a jövőben, éppen potenciális humán karcinogén hatása miatt, fokozottan vizsgálják majd jelenlétét a takarmányokban és az élelmiszerekben.

Potenciálisan humán karcinogén vegyület

IRODALOM

1. ABDELHAMID, A. M.: Effect of Sterigmatocystin contaminated diets on fish performance. *Arch. Tierernährung – Arch. Anim. Nutr.*, 1988. 38. 833–846.
2. ATROSHI, F. – BIESE, I. et al.: Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J. Pharmacol. Pharm. Sci.*, 2000. 3. 281–291.
3. BAERTSCHI, S. W. – RANEY, K. D. et al.: Comparison of rates of enzymatic oxidation of aflatoxin B₁, aflatoxin G₁, and sterigmatocystin and activities of the epoxides in forming guanyl-N7 adducts and inducing different genetic responses. *Chem. Res. Tox.*, 1989. 2. 114–122.
4. BATTILANI, P. – COSTA, L. G. et al.: Scientific information on mycotoxins and natural plant toxicants. Scientific/ Technical Report submitted to EFSA. CFP/EFSA/CONTAM/2008/01, EFSA, 2009. Parma, 26.
5. BETINA, V.: *Mycotoxins: Chemical, Biological and Environmental Aspects* (Bioactive Molecules, Vol. 9). Elsevier Science. Amsterdam, 1989. 437.
6. BÖHM, J. – SAYED, A.: Investigation on toxic effects of sterigmatocystin in sheep. *Wien. Tierärztl. Monatschr.*, 1994. 81. 60–64.
7. BUCKLE, A. E.: The occurrence of mycotoxins in cereals and animal feed-stuffs. *Vet. Res. Commun.*, 1983. 7. 171–186.
8. BÜNGER, J. – WESTPHAL, G. et al.: Cytotoxicity of occupationally and environmentally relevant mycotoxins. *Toxicology*, 2004. 202. 199–211.
9. CABARET, O. – PUEL, O. et al.: Contribution of uniformly ¹³C-enriched sterigmatocystin to the study of its pulmonary metabolism. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2011. 25. 2704–2710.
10. CABARET, O. – PUEL, O. et al.: Metabolic detoxication pathways for sterigmatocystin in primary tracheal epithelial cells. *Chem. Res. Toxicol.*, 2010. 23. 1673–1681.
11. CURRY, P. T. – REED, R. N. et al.: Induction of sister-chromatid exchanges *in vivo* in mice by the mycotoxins sterigmatocystin and griseofulvin. *Mutat. Res.*, 1984. 137. 111–115.
12. DIAZ, D. E. (ed.): *The Mycotoxin Blue Book*. Nottingham University Press. Nottingham, 2005.
13. EFSA: EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain, Scientific Opinion on the risk for public and animal health related to the presence of sterigmatocystin in food and feed. *EFSA J.*, 2013. 11. 3254. 81.
14. EL-SHANAWANY, A. A. – MOSTAFA, M. E. et al.: Fungal populations and mycotoxins in silage in Assiut and Sohag governorates in Egypt, with a special reference to characteristic Aspergilli toxins. *Mycopathologia*, 2005. 159. 281–289.
15. ENGELBRECHT, J. C. – ALTENKIRK, B.: Comparison of some biological effects of sterigmatocystin and aflatoxin analogues on primary cell cultures. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1972. 48. 1647–1655.
16. EISSGMANN, J. M. – BARKER, L. J. et al.: Sterigmatocystin-DNA interactions: identification of a major adduct formed after metabolic activation *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979. 76. 179–183.

17. FAMIC (FOOD AND AGRICULTURAL MATERIALS INSPECTION CENTER): Determination of sterigmatocystin. *FAMIC*. Salama, Japan, 2014.
18. FUJII, K. – KURATA, H. et al.: Tumor induction by a single subcutaneous injection of sterigmatocystin in newborn mice. *Cancer Res.*, 1976. 36. 1615–1618.
19. HEINONEN, J. T. – FISHER, R. et al.: Determination of aflatoxin B₁ biotransformation and binding to hepatic macromolecules in human precision liver slices. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1996. 136. 1–7.
20. HENDRICKS, J. D. – SINNHUBER, R. O. et al.: Hepatocarcinogenicity of sterigmatocystin and versicolorin A to rainbow trout (*Salmo gairdneri*) embryos. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1980. 64. 1503–1509.
21. KAWAI, K. – NAKAMARU, T. et al.: Inhibitory effect of sterigmatocystin and 5,6-dimethoxysterigmatocystin on ATP synthesis in mitochondria. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1984. 48. 1001–1003.
22. KOVALENKO, A. V. – SOLDATENKO, N. A. et al.: More accurate determination of the minimum allowable level of sterigmatocystin in piglet feed. *Russian Agric. Sci.*, 2011. 37. 504–507.
23. LIU, Y. – XING, X. et al.: Sterigmatocystin alters the number of FoxP3+ regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells in BALB/c mice. *Food Chem. Toxicol.*, 2012. 50. 1920–1926.
24. MAHROUS, K. F. – KHALIL, W. K. B. et al.: Assessment of toxicity and clastogenicity of sterigmatocystin in Egyptian Nile tilapia. *Afr. J. Biotechnol.*, 2006. 5. 1180–1189.
25. MÉZES, M. – VIRÁG, GY. et al.: Effect of lipid peroxide loading on lipid peroxidation and on the glutathione and cytochrome systems in rabbits. *Acta Vet. Hung.*, 1996. 44. 443–450.
26. MILLER, J. D. – SUN, M. et al.: Inflammation-associated gene transcription and expression in mouse lungs induced by low molecular weight compounds from fungi from the built environment. *Chem.-Biol. Interact.*, 2010. 183. 113–124.
27. MOL, H. G. J. – PIETRI, A. et al.: Survey on sterigmatocystin in food. EFSA supporting publication. *EFSA*, EN-774, 2015. 56.
28. NEL, W. – PRETORIUS, H. E.: Effect of sterigmatocystin on rat liver nuclear RNA. *Biochem. Pharmacol.*, 1970. 19. 957–959.
29. NODA, K. – UMEDA, M. et al.: Cytotoxic and mutagenic effects of sterigmatocystin on cultured Chinese hamster cells. *Carcinogenesis*, 1981. 2. 945–949.
30. OLSON, J. J. – CHU, F. S.: Immunochemical studies of urinary metabolites of sterigmatocystin in rats. *J. Agr. Food Chem.*, 1993. 41. 250–255.
31. PFEIFFER, E. – FLECK, S. C. et al.: Catechol formation: a novel pathway in the metabolism of sterigmatocystin and 11 methoxysterigmatocystin. *Chem. Res. Toxicol.*, 2014. 27. 2093–2099.
32. PURCHASE, I. F. – VAN DER WATT, J. J.: Acute toxicity of sterigmatocystin to rats. *Food Cosmet. Toxicol.*, 1969. 7. 135–139.
33. PURCHASE, I. F. – VAN DER WATT, J. J.: The acute and chronic toxicity of sterigmatocystin. In: *Mycotoxins in Human Health: Proceedings of a Symposium held in Pretoria*. Purchase, IFH (ed.), MacMillan. London, 1971. 209–213.
34. RANK, C. – NIELSEN, K. F. et al.: Distribution of sterigmatocystin in filamentous fungi. *Fungal Biol.*, 2011. 115. 406–420.
35. SCUDAMORE, K. A. – HETMANSKI, M. T. et al.: Analytical methods for the determination of sterigmatocystin in cheese, bread and corn products using HPLC with atmospheric pressure ionization mass spectrometric detection. *Food Addit. Contam.*, 1996. 13. 343–358.
36. SCUDAMORE, K. A. – HETMANSKI, M. T. et al.: Occurrence of mycotoxins in raw ingredients used for animal feeding stuffs in the United Kingdom in 1992. *Food Addit. Contam.*, 1997. 14. 157–173.
37. SEPTIEN, I. – CUTULI, M. T. et al.: Solubility and stability of sterigmatocystin in different organic solvents. *Toxicon*, 1993. 31. 1337–1340.
38. SIVAKUMAR, V. – THANISLASS, J. et al.: Lipid peroxidation as a possible secondary mechanism of sterigmatocystin toxicity. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2001. 20. 398–403.
39. SOUZA, M. F. – TOME, A. R. et al.: Inhibition by the bioflavonoid ternatin of aflatoxin B₁-induced lipid peroxidation in rat liver. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1999. 51. 125–129.
40. TERAQ, K.: Sterigmatocystin—a masked potent carcinogenic mycotoxin. *J. Toxicol.: Toxin Rev.*, 1983. 2. 77–110.
41. UEDA, N. – FUJIE, K. et al.: Acute cytogenetic effect of sterigmatocystin on rat bone-marrow cells in vivo. *Mutat. Res.*, 1984. 139. 203–206.
42. UENO, Y. – UMEMORI, K. et al.: Induction of apoptosis by T-2 toxin and other natural toxins in HL-60 human promyelotic leukemia cells. *Nat. Toxins*, 1995. 3. 129–137.
43. VERSILOVSKIS, A. – DE SAEGER, S.: Sterigmatocystin: occurrence in foodstuffs and analytical methods – an overview. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2010. 54. 136–147.
44. VESONDER, R. F. – HORN, B. W.: Sterigmatocystin in dairy cattle feed contaminated with *Aspergillus versicolor*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1985. 49. 234–235.
45. XING, L. X. – ZHANG, X. H. et al.: Effects of sterigmatocystin on HLA- I expression of human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *J. Hygiene Res.*, 2005. 34. 454–456.
46. XING, X. – WANG, J. et al.: Involvement of MAPK and PI3K signalling pathways in sterigmatocystin-induced G2 phase arrest in human gastric epithelium cells. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2011. 55. 749–760.
47. YAMAZAKI, H. – INUI, Y. et al.: Procarcinogen activation by cytochrome P450 3A4 and 3A5 expressed in *Escherichia coli* and by human liver microsomes. *Carcinogenesis*, 1995. 16. 2167–2170.
48. YU, J. – CHANG, P-K. et al.: Clustered Pathway Genes in Aflatoxin Biosynthesis. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2004. 70. 1253–1262.
49. ZHANG, Y. – YAO, Z. G. et al.: Effects of sterigmatocystin on TNF-alpha, IL-6 and IL-12 expression in murine peripheral blood mononuclear cells and peritoneal macrophages in vivo. *Mol. Med. Rep.*, 2012. 5. 1318–1322.

Közlésre érk.: 2016. okt. 28.