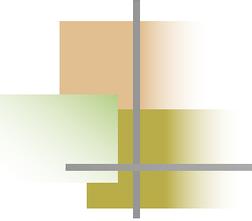




MICOTOSSINE
E
MICOTOSSICOSI



MICOTOSSICOSI

“Mykes” (fungo)

“Toksikon” (veleno)

- **Micotossine:** metaboliti secondari prodotti da muffe e funghi durante il loro sviluppo su substrati organici
- **Micotossicosi:** intossicazioni dovute ad ingestione di alimenti contaminati da micotossine

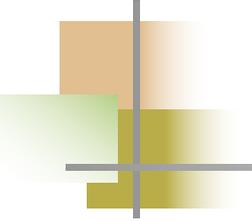
Le micotossine non inducono una risposta immunitaria!



MICOTOSSICOSI

I miceti si sviluppano essenzialmente su foraggi che possono:

- contaminarsi in campo
- **contaminarsi durante il periodo di conservazione**
- **contaminarsi durante il trasporto**



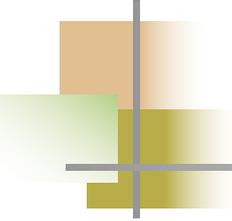
MICOTOSSICOSI

FATTORI PREDISPONENTI LA FORMAZIONE DI MICOTOSSINE

- Umidità dell'ambiente
- Umidità del substrato
- Temperatura
- Moderne pratiche colturali

MICOTOSSICOSI

FUNGHI	MICOTOSSINE PRODOTTE
Genere <i>Aspergillus</i>	
<i>flavus</i>	Aflatossine B1, B2
<i>parasiticus</i>	Aflatossine B1, B2, G1, G2
<i>ocraceus</i>	Ocratossina
<i>clavatus</i>	Patulina
Genere <i>Penicillium</i>	
<i>verrucosum</i>	Ocratossina
<i>rubrum</i>	rubrotossina
<i>expansum</i>	Patulina
Genere <i>Fusarium</i>	
<i>Graminearum, culmorum, poae, sporotrichioides</i>	Tricoteceni, Zearalenone
<i>Moniliforme, proliferatum</i>	Fumonisine
Genere <i>Claviceps</i>	
<i>purpurea</i>	Alcaloidi



MICOTOSSICOSI

Micotossine più frequentemente causa di intossicazioni negli animali

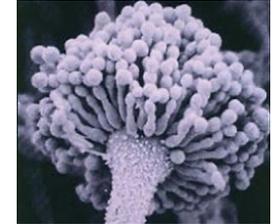
Aflatossine; Rubratossine; Ocratossine; Zearalenone;

Tricoteceni; Slafranina; Sporidesmina; Tossine

termogeniche; Stachibotriotossina; Patulina; Alcaloidi della

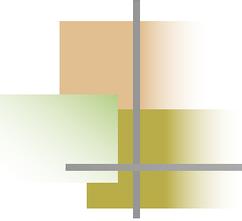
segale cornuta (ergotismo); Fumonisine.

AFLATOSSINE



Micotossicosi da Aflatossine: **AFLATOSSICOSI**

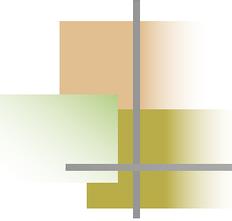
- Le Aflatossine sono metaboliti tossici dell'***Aspergillus flavus*** e dell'***Aspergillus parasiticus***. Molti altri miceti sono potenzialmente in grado di produrle e tra questi l'*Aspergillus niger*, *A. ruber*, *A. Wentii*, il *Penicillium citrum* e *P. frequentans*. Questi funghi hanno diffusione ubiquitaria.



AFLATOSSINE

Alimenti più frequentemente contaminati da Aflatossine

- Arachidi
- Semi di cotone
- Mais
- Sorgo
- Soia

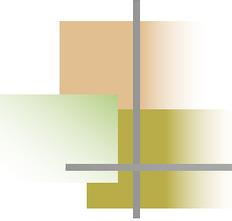


AFLATOSSINE

Il micete maggiormente chiamato in causa negli episodi di aflatossicosi è l'***Aspergillus flavus***.

- Condizioni ottimali di crescita:
- Temperatura: 36 – 38 °C
- AW: 30%
- Umidità ambientale: 85%
- Per la produzione di tossine la temperatura è più bassa:

24 – 27 °C



AFLATOSSINE

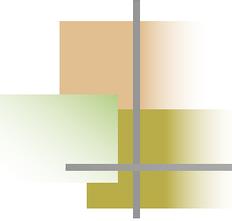
In base alla caratteristica fluorescenza, le aflatossine possono essere divise in B1 e B2 (fluorescenza blu), G1 e G2 (fluorescenza verde)

Chimicamente esse rappresentano:

- **Aflatossina B1**: metossi-difuro-cumarone
- **Aflatossina G1**: metossi-difuro-cumaro-lattone

Le Aflatossine **B2** e **G2** sono i diidroderivati rispettivamente della B1 e G1.

DELLE QUATTRO FORME DI AFLATOSSINE LA PIU' IMPORTANTE E' LA B₁ PERCHE' E' L'UNICA CHE VIENE TRASFORMATA, NELL'ORGANISMO ANIMALE, IN M₁

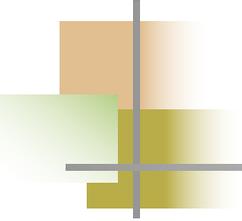


AFLATOSSINE

CINETICA

- Rapido **assorbimento** attraverso il tratto gastroenterico
- **Legame** alle albumine plasmatiche
- **Metabolizzazione** a livello epatico
(aflatossicolo, aflatossina Q1, aflatossina M1 ed M2)
- **Eliminazione** attraverso la via biliare, le urine ed il latte

Le aflatossine che nell'ultimo anello furanico possiedono un doppio legame, ovvero B1, G1, M1 ed Aflatossicolo, subiscono una epossidazione a livello epatico diventando così capaci di legarsi stabilmente al DNA.

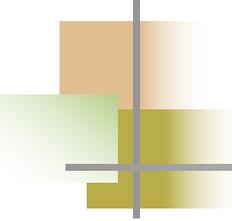


AFLATOSSINE

TOSSICITA'

DL50 dell'Aflatossina B1 in varie specie animali

SPECIE	B1 DL50 mg/Kg os
Anatroccolo	0,35
Tacchinotti	0,45
Pulcino	1-1,5
Suini	0,62
Cane	1-1,5
Pecora	2
Ratto	5,5-18



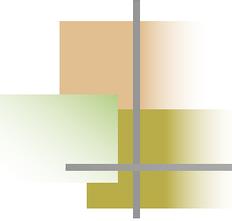
AFLATOSSINE

TOSSICITA'

Nell'ambito della stessa specie animale le diverse aflatossine hanno tossicità differente

DL50 delle aflatossine somministrate per os ad anatroccoli di un giorno

B1	0,36
G1	0,80
M1	0,80
B2	1,70
G2	2,50
M2	3,10



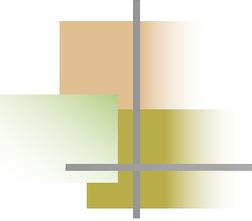
AFLATOSSINE

TOSSICITA'

I RUMINANTI SONO MENO SENSIBILI AGLI EFFETTI TOSSICI DELLE AFLATOSSINE

SPECIE	DT
Bovino	50-150 mg die x 5 giorni

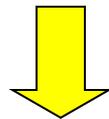
L'assunzione di foraggio contaminato da aflatossine, in concomitanza con altri fattori non definiti, è causa probabilmente di una sindrome chiamata **"malattia da occlusione delle vene"**.



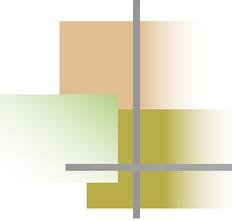
AFLATOSSINE

MECCANISMO D'AZIONE

- **Inibizione della sintesi del DNA** per blocco della trascrizione a livello della RNA polimerasi-DNA dipendente
- **Inibizione della respirazione cellulare** (blocco dei citocromi b-c-c1)



- Alterazione della crescita e moltiplicazione cellulare
- Alterazione della sintesi dei fattori della coagulazione
- Immunosoppressione



AFLATOSSINE

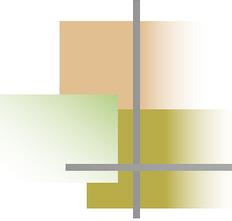
MECCANISMO D'AZIONE

EPOSSIDERIVATI:

- Potenti epatocancerogeni
- Teratogeni
- Mutageni

I tumori si osservano principalmente a livello epatico, ma possono essere colpiti anche:

- Rene
- Stomaco
- Colon



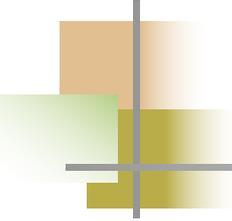
AFLATOSSINE

SINTOMATOLOGIA

INTOSSICAZIONE ACUTA:

Sindrome emorragica

- Gastroenterite emorragica
- Melena
- Ematuria
- Sangue nel latte
- Emorragie petecchiali
- Depressione
- Anemia
- Dispnea



AFLATOSSINE

SINTOMATOLOGIA

INTOSSICAZIONE CRONICA:

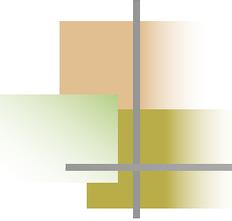
Sintomi meno evidenti

- Anoressia → dimagrimento
- Caduta delle produzioni
- Anemia

Generalmente sono presenti segni di compromissione epatica:

Lesioni di tipo cirrotico con:

- Proliferazione connettivale con occlusione dei dotti biliari
- Fibrosi periportale
- Comparsa di neoplasie



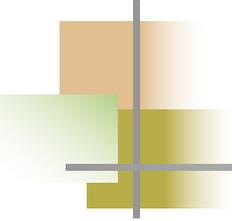
AFLATOSSINE

DIAGNOSI

LA DIAGNOSI DI AFLATOSSICOSI SI DEVE SOSPETTARE QUANDO:

1. Il numero degli animali ammalati è elevato pur mancando indizi presenti di contagiosità
2. Non si riescono ad individuare le cause specifiche delle manifestazioni
3. I trattamenti con antibiotici e con vitamine non abbiano avuto esito positivo
4. L'anamnesi rilevi un rapporto tra alimentazione ed insorgenza della sintomatologia clinica e/o necroscopica
5. Gli alimenti presentano segni evidenti di ammuffimento

LA DIAGNOSI DI CERTEZZA SI OTTIENE ATTRAVERSO IL RILEVAMENTO DELLA MICOTOSSINA NEGLI ALIMENTI



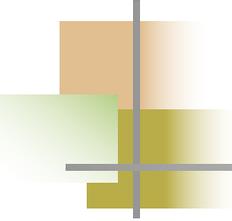
AFLATOSSINE

DIAGNOSI

DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON ALTRE MALATTIE CARATTERIZZATE DA SINDROMI EMORRAGICHE

Intossicazioni da:

- Gossipolo
- Derivati del catrame
- Intossicazione cronica da Pb
- Anticoagulanti



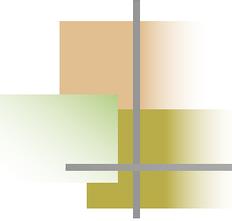
AFLATOSSINE

TERAPIA

**NON ESISTE UNA TERAPIA SPECIFICA PER L'AFLATOSSICOSI,
PER CUI SI INTERVIENE CON UNA TERAPIA SINTOMATICA**

USO DI ADSORBENTI INTESTINALI

- CARBONI ATTIVI, BENTONITE**
- ALUMINOSILICATI**
- LIEVITI**



AFLATOSSINE

PREVENZIONE

IN CAMPO

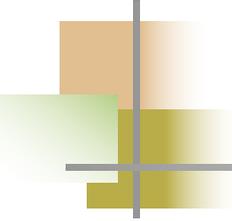
- VARIETA' DI PIANTE RESISTENTI AI FUNGHI
- EVITARE STRESS ALLE PIANTE (ROTAZIONE COLTURALE, IRRIGAZIONE, LOTTA ANTIPARASSITARIA)
- RAPIDO ESSICAMENTO SUBITO DOPO LA RACCOLTA

STOCCAGGIO

- MANTENIMENTO DELL'ESSICAMENTO
- CONSERVARE I PRODOTTI UMIDI A BASSE T°, O IN atm CONTROLLATA, ANAEROBIOSI, LOTTA CHIMICA (ANTIBIOTICI, FUNGICIDI, FUMIGANTI, ECC.)

LAVORAZIONE

- EVITARE CONDIZIONI TECNOLOGICHE FAVOREVOLI ALLO SVILUPPO DEI FUNGHI (UMIDITA', T°)
- USO DI PRESERVANTI (OLI ESSENZIALI, SPEZIE, ANTIOSSIDANTI, AC. ORGANICI ECC.)
- SCARTO DI INGREDIENTI SOSPETTI



AFLATOSSINE

INTERVENTI CURATIVI SULL'ALIMENTO

FISICA

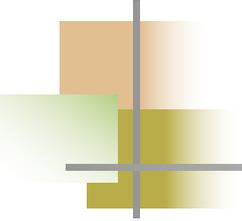
- RIMOZIONE DELLE PARTI CONTAMINATE
- STABILI AL CALORE INNATTIVATE A 250° C 0 A 120° C IN AUTOCLAVE PER 30 min

CHIMICA

- DETOSSIFICAZIONE ALCALINA CON AMMONIACA GASSOSA (orzo, mais e sottoprodotti delle oleaginose)
- H₂O₂ (LATTE)
- DETOSSIFICAZIONE CON IDROSSIDO DI Na, Ca, BISOLFITO DI Na METILAMINA, FORMALDEIDE

BIOLOGICA

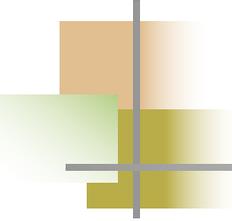
- FERMENTAZIONE CON LIEVITI
- FLAVOBATTERI (LATTE, OLIO, BURRO)



AFLATOSSINE

LIMITI DI LEGGE PER LE AFLATOSSINE NEGLI ALIMENTI

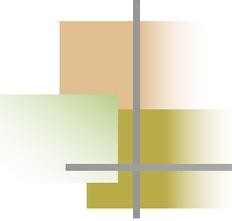
MICOTOSSINA	LIMITE (Ppb)	PRODOTTI	N° NAZIONI
Aflatossina B+G	5-50	Mais, arachidi Altri cibi	53
Aflatossina B+G	10-1000	Alimenti x animali	43
Aflatossina M ₁	0.05-0.5 0.01	Latte, latticini	15



AFLATOSSINE

VALUTAZIONE DEL RISCHIO PER LE AFLATOSSINE NEGLI ALIMENTI

MICOTOSSINA	VALORI JEFCA
Aflatossina	Il più basso possibile



OCRATOSSINE

MICOTOSSINA PRODOTTA ***ASPERGILLUS OCRACEUS*** E ***PENICILIUM VIRIDICATUM***

Ocratossina A:

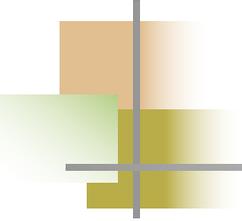
Derivato diidro-idrossicumarinico legato mediante il carbossile 7, con la L- β fenilalanina

Ocratossina B:

Derivato clorurato dell'Ocratossina A

Ocratossina C:

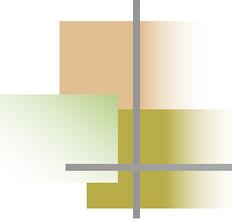
Derivato etilestere dell'Ocratossina A



OCRATOSSINE

Alimenti più frequentemente contaminati da Ocratossine

- Mais
- Riso
- Orzo
- Segale
- Vegetali in putrefazione



OCRATOSSINE

CONDIZIONI OTTIMALI PER LA CRESCITA E LA PRODUZIONE DI MICOTOSSINE

Aspergillus ocraceus

Temperatura 20 – 30 °C

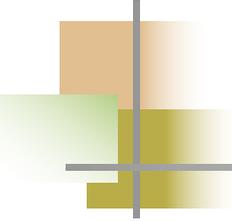
Umidità del substrato 18 – 30 %

Umidità ambientale 70%

Aspergillus viridicatum

Temperature più basse

5 – 25 °C



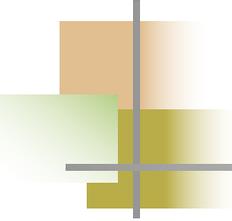
OCRATOSSINE

MECCANISMO D'AZIONE

Azione inibente sull'attività della **carbossipeptidasi A** e quindi alterazione nella sintesi proteica e comparsa di anomalie morfologiche

Organo bersaglio: **rene** (tubuli contorti prossimali)

L'ocratossina A risulta embriotossica e teratogena nel ratto e nel topo!



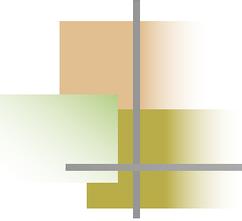
OCRATOSSINE

TOSSICITA'

LA TOSSICITA' DELL'OCRATOSSINA RISULTA MAGGIORE NEL CAVALLO, GATTO, SUINO E MINORTE NEL BOVINO ED OVINO

DL50 dell'ocratossina A in varie specie animali

SPECIE	DL50 mg/Kg os
Anatroccolo	0,5
Tacchino	5,9
Pollo	3-4
Quaglia	16,5

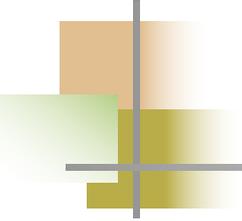


OCRATOSSINE

TOSSICITA'

SPECIE	DL
Suini giovani	1-2 mg/Kg x 4 die
Pecora	3 mg/Kg x 5 die

SPECIE	DT
Bovino	13 mg/Kg



OCRATOSSINE

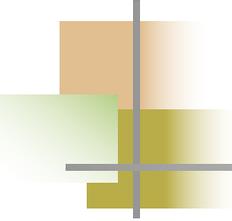
SINTOMATOLOGIA

Intossicazione acuta

- Debolezza
- Tremori
- Polipnea
- Dispnea
- Epistassi
- Diarrea emorragica

Intossicazione cronica

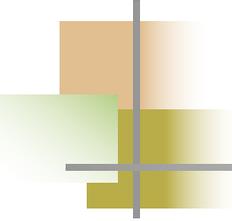
- Sintomatologia aspecifica



OCRATOSSINE

LIMITI DI LEGGE PER LE OCRATOSSINE NEGLI ALIMENTI

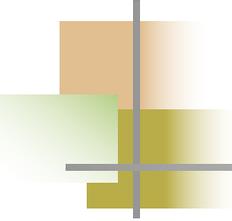
MICOTOSSINA	LIMITE (ppb)	PRODOTTI	N° NAZIONI
Ocratossina A	1-300	Riso, mais, orzo, fagioli Fegato di maiale	6



OCRATOSSINE

VALUTAZIONE DEL RISCHIO PER LE OCRATOSSINE NEGLI ALIMENTI

MICOTOSSINA	VALORI JEFCA
Ocratossina A	0.1 ppb settimana



TRICOTECENI

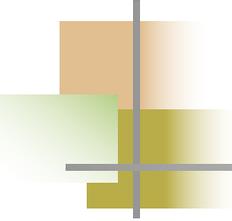
FONTI

Tossine prodotti dai generi Fusaria, Cefalosporia, Tricoderma e Stachybotris

Parassitano: - grano
- mais

PRINCIPALI TOSSINE

- T2
- Nivalenolo
- Desossinivalenolo
- Diacetossiscirpenolo
- Vomitossina



TRICOTECENI

I FUNGHI PRODUTTORI DI TRICOTECENI SONO UBIQUITARI E PREDILIGONO SUBSTRATI MOLTO UMIDI

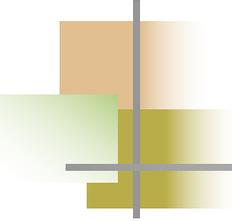
•Condizioni ottimali per la crescita e la produzione di tossine:

T°: 20-22 °C

: 4-10 °C

AW: 30%

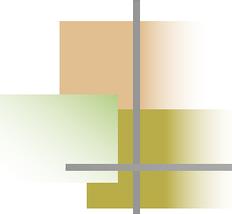
Umidità ambientale: 70%



TRICOTECENI

TOSSICOCINETICA

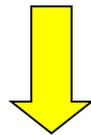
- **Assorbimento rapido** a livello enterico, sono **distribuiti** soprattutto nei tessuti ed organi ricchi di lipidi.
- Vengono **metabolizzati** a livello epatico ed **escreti** con le urine, la bile ed il latte.



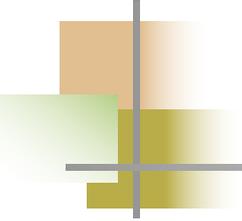
TRICOTECENI

TOSSICODINAMICA

- **Inibizione** dell'incorporazione della Timidina nel DNA e della Leucina nelle proteine.
- **Inibizione** della Peptidil-Transferasi.
- **Blocco** della sintesi proteica e **disaggregazione** dei poliribosomi.



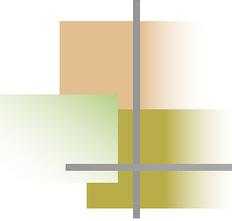
DANNI CELLULARI: alterazione della mitosi, picnosi nucleare, soprattutto a carico dei tessuti a rapido accrescimento come linfonodi, timo, midollo osseo, milza ed intestino.



TRICOTECENI

TOSSICODINAMICA

- I Tricoteceni provocano, inoltre, **dermatiti da contatto**.
- T2 e Diacetossiscirpenolo sono **teratogeni, embriotossici** ed **immunosoppressivi**.
- La tossina T2 **aumenta la permeabilità capillare** ed è **epatotossica** (necrosi e diminuzione della coagulabilità).



TRICOTECENI

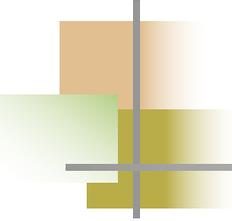
TOSSICITA'

ANIMALI PIU' SENSIBILI:

- Cavallo
- Gatto
- Suino
- Tacchino
- Pollo

SPECIE MENO SENSIBILI

- Bovino
- Ovino

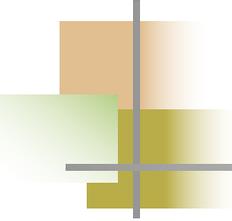


TRICOTECENI

SINTOMATOLOGIA

AVVELENAMENTO ACUTO:

- Debolezza, tremori, paresi arti posteriori.
- Vasodilatazione, tachicardia, schok.
- Vomito, scialorrea, edema della lingua, diarrea emorragica.
- Dispnea, scolo nasale.

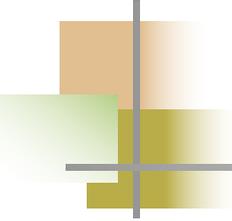


TRICOTECENI

SINTOMATOLOGIA

AVVELENAMENTO CRONICO:

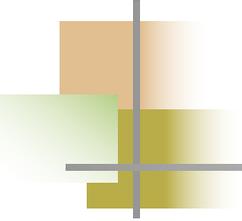
- Caduta delle produzioni, anoressia, aborto, panleucopenia.
- Sindrome della “**necrosi della coda**” dei vitelli.



TRICOTECENI

LESIONI ANATOMO-PATOLOGICHE

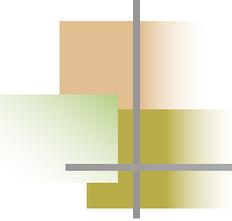
- Erosioni del cavo orale e del tratto gastro-enterico.
- Emorragie: sottocute, sierose, miocardio, polmone
- Necrosi epatica e renale
- Aplasia del midollo osseo
- Nel pollo si trova materiale caseoso sulla superficie dei visceri addominali.
- Nelle ovaiole diminuzione dell'ovodeposizione



TRICOTECENI

TERAPIA

NON ESISTE TERAPIA SPECIFICA



FUMONISINE

Le **fuminisine** sono un gruppo di micotossine prodotte da funghi del genere *Fusarium* ed in particolare dal ***Fusarium moniliforme***

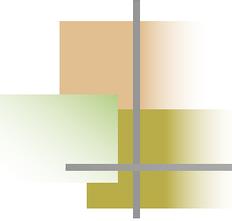
Contamina prevalentemente:

- **MAIS**

Più raramente...

- **SORGO**

- **MIGLIO**



FUMONISINE

Sono state identificate **7 tipi di fumonisine**. La più frequentemente reperibile sia nelle colture di *Fusarium moniliforme* che nei substrati naturalmente contaminati è la **fumonisina B1**

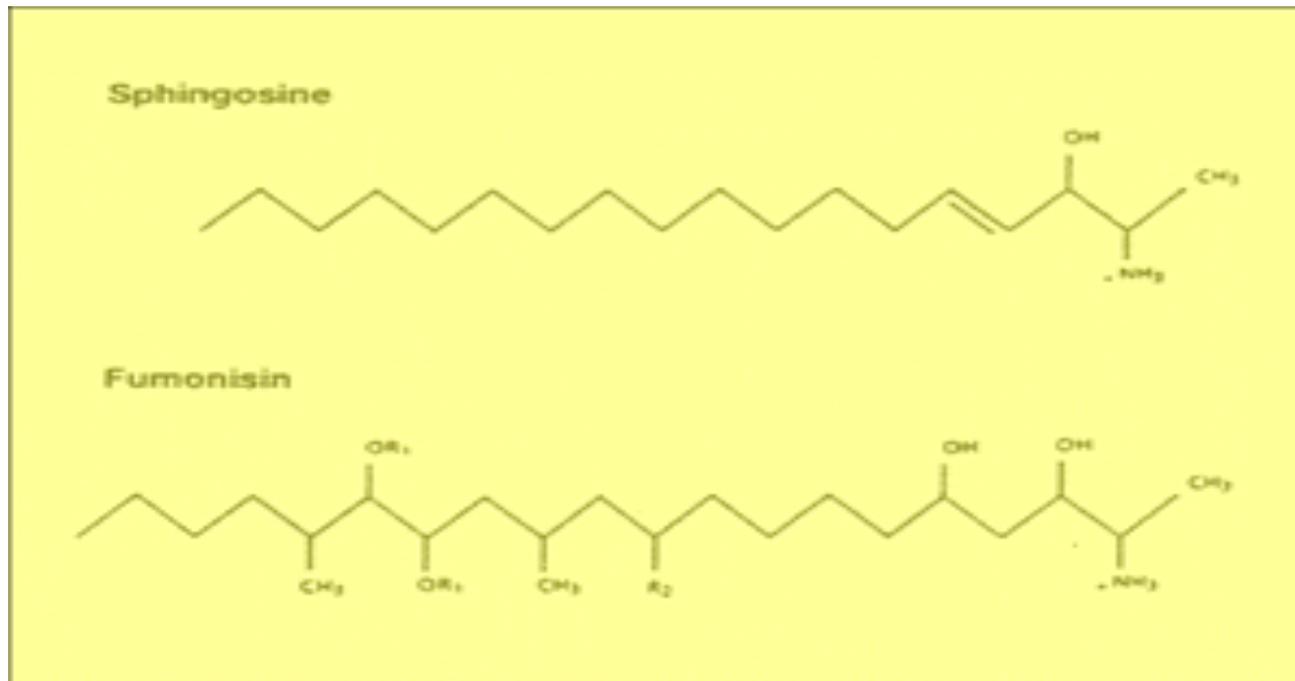
Sono composti idrosolubili e termostabili

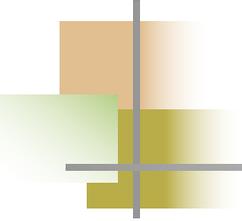
La massima produzione di tossina si riscontra ponendo una coltura di *Fusarium moniliforme* ad una temperatura di **20° C**. del tutto ininfluyente risulta l'umidità ambientale sullo sviluppo dei miceti così come sulla produzione della tossina (Le Bars et al., 1993)

FUMONISINE

MECCANISMO D'AZIONE

Chimicamente le fumonisine sono diesteri dell'acido ticarballilico e polialcoli, pertanto sono molto simili alla sfingosina



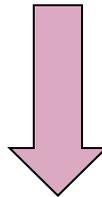


FUMONISINE

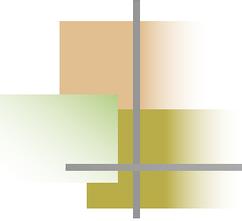
MECCANISMO D'AZIONE

....questa loro caratteristica rende capaci queste sostanze di interferire con il metabolismo della sfingosina e della sfingamina

SFINGOSINA E SFINGAMINA,
(sfingolipidi semplici)



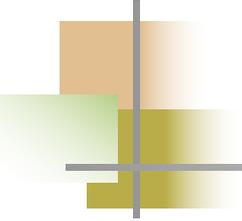
**SFINGOMIELINA, CERAMIDI
GANGLIOSIDI**
(sfingolipidi complessi)



FUMONISINE

MECCANISMO D'AZIONE

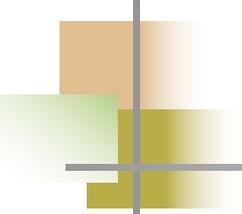
... le fumonisine riconoscono come sito d'azione la **sfingosina** e **sfinganina N-acetiltransferasi**, a livello di **Acil-CoA** quando questo si combina con sfingosina e sfingamina a formare ceramide o diiroceramide



FUMONISINE

NE CONSEGUE:

- Una deplezione degli sfingolipidi
- Una inibizione della sintesi de novo degli stessi
- Un incremento dei prodotti di degradazione
- Un accumulo di sfinganina e di sfingosina (*in misura minore*) nelle cellule, con aumento del rapporto sfinganina/sfingosina (*valori normali nel siero 0.2 – 0.35 nmoli/ml*)



FUMONISINE

PATOLOGIE CORRELATE ALL'INGESTIONE DI ALIMENTI
CONTAMINATI DA FUMONISINE

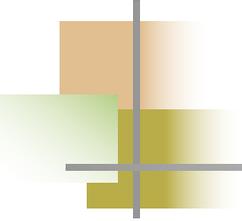
LEUCOENCEFALOMALACIA NELL'EQUINO

Caratterizzata da **necrosi colliquativa** della materia bianca degli emisferi cerebrali

Mortalità elevata preceduta da una breve sintomatologia letargica e anoressica

In letteratura sono stati descritti casi di morte improvvisa senza sintomatologia

Limite massimo consentito per mangimi destinati ai cavalli: **5 ppm**



FUMONISINE

EDEMA POLMONARE NEL SUINO

Intossicazione **subacuta** caratterizzata da edema polmonare

I segni clinici sono caratterizzati da attacchi di **dispnea, astenia, cianosi e morte**

Sembra che l'edema sia secondario a **fagocitosi** del **materiale membranoso** che si origina dal fegato e da altri organi danneggiati dalle fumonisine e che **entra in circolo**

Limite massimo di fumonisina consentito nei mangimi per suini:
50 ppm

NEL POLLO DETERMINA IMMUNOTOSSICITA'