



Implicación de las Fusariotoxinas en la producción avícola. Revisión



Gabriela Guadalupe Gómez Verduzco ^a

Ernesto Ávila González ^a

Guillermo Téllez Isaías ^b

Juan Carlos Del Río García ^c

Jacqueline Uribe Rivera ^{c*}

^aUniversidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Ciudad de México, México.

^b Universidad de Arkansas. Departamento de Ciencia Avícola. Arkansas, Estados Unidos de América.

^c Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Carretera Cuautitlán-Teoloyucan Km. 2.5, San Sebastián Xhala, CP 54714 Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México.

* Autor de correspondencia: juribe_mvz@hotmail.com

Resumen:

Las micotoxinas son metabolitos secundarios producidos por hongos de diversos géneros. Dentro de las micotoxinas más importantes se encuentran aquellas producidas por hongos del género *Fusarium* sp., el cual puede dividirse en varios grupos para su estudio que son el grupo de los tricotecenos (y toxina T-2), de las fumonisinas, principalmente fumonisina B1 (B1, B2, B3, B4, A1 Y A2) y de la zearalenona de efectos estrogénicos. Aunque las fusariotoxinas causan efectos similares debido a que comparten el mismo mecanismo de acción; mediante la alteración de síntesis de proteínas en las aves intoxicadas, es importante mencionar la incidencia, así como las características entre cada una de ellas. Es por esto que en cada apartado se describen las características de cada grupo mencionado.

Palabras clave: Micotoxinas, Fusariotoxinas, Aves, Hongos.

Recibido: 03/11/2021

Aceptado: 31/01/2024

Introducción

Dentro de la producción pecuaria, el alimento ocupa entre el 65 y 70 % del costo total de la producción; sin embargo, a pesar de los constantes esfuerzos encaminados a lograr la inocuidad de los alimentos destinados a la producción animal, aún existen factores que disminuyen su calidad, como son agentes biológicos patógenos (como ejemplos *Salmonella* spp., *E. coli*, *Listeria* spp., *Campylobacter* spp.), sustancias químicas (fungicidas, herbicidas e insecticidas) y presencia de hongos (*Fusarium*, *Penicillium*, *Mucor* etc.)⁽¹⁾. La contaminación por hongos se puede dar bajo diversas condiciones asociadas tanto a factores medioambientales, como factores asociados al hongo, por ejemplo tamaño y especie⁽²⁾.

Las micotoxinas son metabolitos secundarios producidos por hongos filamentosos⁽³⁾, considerados como sustancias tóxicas que se presentan como compuestos orgánicos de bajo peso molecular, razón por la cual no poseen característica de inmunogenicidad. La producción de micotoxinas depende de una serie de factores ambientales como humedad, temperatura, ventilación, constitución del sustrato en el que se desarrolla el hongo, lesiones a la integridad de los granos, e interacción entre los diversos hongos presentes en los sustratos⁽⁴⁾. Se menciona que el 25 % de los cultivos en todo el mundo están contaminados con micotoxinas⁽⁵⁾.

Fusariotoxinas

Dentro de las toxinas reportadas con mayor incidencia dentro de la producción animal se encuentran las producidas por distintas especies de hongos del género *Fusarium* sp, las cuales son capaces de inducir efectos agudos, así como efectos crónicos, dependiendo del tipo de micotoxina, el nivel y duración de la exposición, la especie y edad del animal.

Las especies aviares son consideradas resistentes en cuanto a la presentación de la intoxicación por fusariotoxinas, lo cual ha sido explicado ya sea por la baja sensibilidad a los mecanismos de toxicidad o por diferencias en las propiedades toxicocinéticas⁽⁶⁾. Estas especies fúngicas se han clasificado dentro del grupo de hongos de campo, requiriendo los granos un alto porcentaje de humedad (aproximadamente de 20 a 22 %), para la producción

de las micotoxinas. El principal sustrato donde se observa la producción de fusariotoxinas es el maíz; sin embargo, también se ha reportado su crecimiento en otros sustratos como sorgo, trigo, avena, cebada y soya. Las fusariotoxinas a su vez, son clasificadas en tres grupos para su estudio, dentro de los cuales se encuentra el grupo de los tricotecenos (el cual se clasifica a su vez de acuerdo a la presencia o no de un anillo macrocíclico en su estructura química), el grupo de la zearalenona y el grupo de las fumonisinas (Cuadro 1).

Cuadro 1: Micotoxinas producidas por hongos del género *Fusarium* sp.

Micotoxinas producidas	Especies de hongos productores
• Tricotecenos	<i>Fusarium tricinctum</i> , <i>F. sporotrichioides</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. kulmorum</i> , <i>F. poae</i> , <i>Fusarium cephalosporium</i> , <i>F. myrothecium</i> , <i>F. acuminatum</i> , <i>F. nivale</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>F. solani</i>
• Zearalenona	<i>Fusarium graminearum</i> , <i>F. kulmorum</i> , <i>F. poae</i> , <i>F. roseum</i> , <i>F. moniliforme</i> , <i>F. avenaceum</i> , <i>F. equiseti</i> , <i>F. nivale</i>
• Fumonisinias	<i>Fusarium proliferatum</i> , <i>F. verticillioides</i> , <i>F. oxysporum</i>

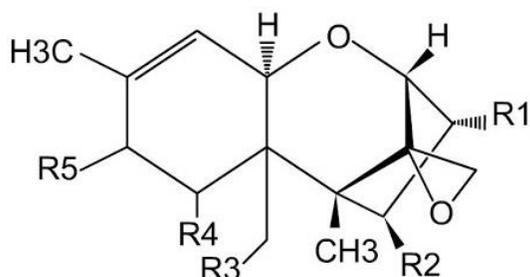
Adaptado de^(11,94,95).

Los estudios experimentales han coincidido, en que el principal efecto de las toxinas producidas por *Fusarium* sp., incide directamente sobre la integridad intestinal (aumento de la permeabilidad intestinal), efecto correlacionado a su vez con una disminución en la respuesta inmune del animal (alteración en la producción de células participantes en la respuesta inmune)^(7,8). Ambos efectos tienen su origen en la alteración de la síntesis proteica que se realiza en los distintos procesos metabólicos en el animal^(9,10). Es importante mencionar que independientemente de la micotoxina o micotoxinas que estén presentes en el alimento, las células del tubo digestivo son las primeras en estar en contacto con las micotoxinas; esto significa que posiblemente el epitelio intestinal en toda su extensión, puede resultar comprometido incluso antes de comenzar la absorción de los alimentos, y a su vez, también verse afectado por micotoxinas que tengan un bajo porcentaje de absorción, como fumonisinas y deoxynivalenol. Aunque las fusariotoxinas puedan tener mecanismos de acción similares entre ellas, es importante mencionar las características individuales de cada una⁽¹¹⁾.

Generalidades de tricotecenos

Se han identificado más de 150 tipos diferentes de tricotecenos, y se ha establecido que, con base a su ocurrencia en alimentos, los de mayor prevalencia, son toxina T-2, deoxynivalenol (DON o vomitoxina), y diacetoxyscirpenol (anguidina), los cuales en su estructura química constan de un esqueleto sesquiterpeno tetracíclico, un anillo de oxano, y un grupo epóxido (12,13-epoxitricoteceno) estable que le confiere su toxicidad (Cuadro 2)⁽⁷⁾. Los principales sustratos donde se puede encontrar presencia de tricotecenos son principalmente maíz, trigo, cebada, avena, arroz y soya. A grandes rasgos se considera a los tricotecenos como citotóxicos, inmunosupresores e inhibidores de la síntesis proteica⁽⁸⁾. Aunque de manera general los tricotecenos puedan causar efectos gastrointestinales, dermatotóxicos, inmunotóxicos y genotóxicos, se ha reportado que bajo una intoxicación aguda se podrán identificar por inflamación evidente en piel, diarrea, edema, necrosis dérmica, hemorragias en mucosa del tracto gastrointestinal y alteraciones negativas sobre parámetros productivos^(12,13,14).

Cuadro 2: Diferencias estructurales en los tricotecenos presentes en la producción avícola



Tricotecenos	R1	R2	R3	R4	R5
Tipo A					
Toxina HT-2	OH	OH	OAc	H	OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
Toxina T-2	OH	OAc	OAc	H	OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
Diacetoxyscirpentriol	OH	OAc	OAc	H	H
Tipo B					
Deoxynivalenol	OH	H	OH	OH	O
3-acetil-deoxynivalenol	OAc	H	OH	OH	O

15-acetil-deoxynivalenol	OH	H	OAc	OH	O
Nivalenol	OH	OH	OH	OH	O
Fusarenona X	OH	OAc	OH	OH	O

Adaptado de ⁽¹⁸⁾.

Toxina T-2

Características principales y estructura química

La toxina T-2 como perteneciente al grupo “A” de los tricotecenos, contiene en su estructura química tetracíclica un sistema sesquiterpenoide y un grupo epóxido-tricoteceno en C-12 y C-13. Principalmente se puede encontrar en maíz, trigo, avena y cebada^(15,16).

Se ha determinado que el principal hongo productor de esta micotoxina es *Fusarium tricinctum*, sin embargo, puede ser producida a su vez por *Fusarium acuminatum*, *nivale*, *oxysporum*, *poae*, *solani* y *sporotrichioides*. En relación a esto, las condiciones ambientales requeridas para la producción del hongo son una temperatura ambiental promedio de 18 a 30° C, así como una humedad relativa alrededor de 95 % y un valor de actividad del agua (AW) mayor a 0.88 (el cual deberá ser de 0.91 para que el hongo produzca la micotoxina)⁽¹⁷⁾. La estructura química de esta micotoxina, la convierte en un compuesto no volátil soluble en acetona, cloroformo y alcohol etílico; es de bajo peso molecular (aproximadamente de 466.52 g/mol) y se describe como una micotoxina altamente resistente al calor (200-210 °C) y radiación UV, por lo tanto no se inactiva fácilmente en etapas durante el procesamiento del alimento; sin embargo, se ha reportado que la adición de hipoclorito o hidróxido de sodio por un periodo de 4 h puede funcionar como método de inactivación⁽¹⁸⁾.

Se ha reportado, que los niveles máximos permitidos dentro de la regulación Europea en alimento terminado para toxina T2 va de los 0.2 a los 2 mg/ kg de alimento terminado^(19,20) y se ha establecido como DL₅₀¹ una concentración de 4.97 mg/kg de alimento y 10 mg/ kg como DL_{PV}²⁽¹⁸⁾. Se debe considerar que la toxina T-2 puede generar interacciones en presencia de otras micotoxinas, éstas serán de tipo aditivo en presencia de deoxynivalenol (DON), ocratoxina A (OTA) y fumonisina B1 y de tipo sinérgico en presencia de nivalenol y aflatoxinas⁽²¹⁻²⁵⁾.

Metabolismo

Las principales rutas mediante las cuales la toxina T-2 será metabolizada en las aves son la de-epoxidación y de-acetilación principalmente⁽²⁶⁾. En el caso de la de-epoxidación, que es la ruta más común, el resultado será la pérdida del grupo “epóxido”, el cual le confiere la toxicidad a la micotoxina mientras que durante la pérdida del grupo “acetil” el resultado será la obtención de metabolitos secundarios de la toxina como son HT-2 y T2-tetraol⁽⁶⁾.

Mecanismo de acción y principales efectos en aves

La toxina T-2 y sus derivados basan su toxicidad en la alteración negativa que ocasionará sobre la síntesis proteica, de ADN y ARN, así como sobre el ciclo celular en distintos tipos de células y su capacidad de inducir apoptosis y necrosis, además de peroxidación lipídica, principalmente en células de tipo lábiles o de producción activa. Interacciona con la peptidil transferasa de la subunidad 60s ribosomal inhibiendo la formación de nuevos enlaces peptídicos⁽²⁷⁾. La apoptosis ocasionada por la toxina T-2 fue evidenciada en líneas celulares como Vero y hepatocarcinogénicas de humano⁽²⁸⁾. Aunado a eso, se ha reportado que la toxina T2 reduce los parámetros productivos, siendo la exposición a la toxina por vía oral la principal ruta de acceso al organismo⁽¹⁸⁾.

Efectos en sistema inmune

En general la toxina T-2 tiene un efecto inmunodepresor de tipo tiempo/dosis-dependiente, ya sea altas concentraciones durante un corto periodo o bajas concentraciones de manera continua⁽²⁹⁾. Se ha reportado la presencia de leucopenia que conlleva a un aumento en la susceptibilidad a infecciones secundarias (*Listeria monocytogenes* y *Salmonella* sp). Se ha relacionado también a la toxina T-2 con una disminución en la cantidad de anticuerpos contra la enfermedad de Newcastle e infección de la bolsa de Fabricio⁽¹⁸⁾. Además, se ha descrito que puede actuar como inmunoestimulante, al incrementar los niveles de IgA; esto relacionado con la activación anormal y transitoria de genes involucrados en la respuesta inflamatoria^(26,27). Se menciona también que puede alterar la maduración de las células presentadoras de antígeno modificando los niveles de anticuerpos por proliferación de linfocitos conduciendo a un aumento en la susceptibilidad ante agentes infecciosos⁽³⁰⁾.

Efectos sobre sistema digestivo

Aunque la toxina T-2 tiene una rápida absorción en tracto gastrointestinal y una eliminación aproximadamente de 80 a 90 %⁽¹⁹⁾, su toxicidad se efectúa principalmente durante la circulación enterohepática, y el efecto negativo que tiene sobre hígado es la disminución de la actividad enzimática necesaria para el metabolismo de sustancias tóxicas y la inducción de lipo-peroxidación, que como consecuencia resultará en la formación de radicales

libres^(18,31,32). Es importante mencionar que la alteración sobre mucosas será una característica evidente relacionada con el diagnóstico de una micotoxicosis causada por tricotecenos especialmente por toxina T-2, esto relacionado con el efecto cáustico propio de la toxina, y será visible particularmente en cavidad oral, observándose como lesiones dermonecroticas que irán de una coloración blanquecina al inicio de la exposición a una coloración negra en exposiciones crónicas. También podrán observarse lesiones necróticas en molleja, mucosa intestinal, proventrículo e hígado^(33,34).

Efecto en sistema nervioso y desempeño productivo

El efecto sobre sistema nervioso se da por la inhibición de síntesis proteica, lo cual conlleva al aumento de la concentración del aminoácido triptófano, precursor de serotonina, aumentando a su vez la concentración de esta última, ocasionando así la activación de neuronas serotoninérgicas^(18,35). La presencia sinérgica de DON con toxina T-2 puede incrementar este efecto, y observarse anorexia, problemas locomotores y vómito^(36,37), debe considerarse también las lesiones presentes en cavidad oral, que contribuirán a la disminución de consumo, afectando así el peso corporal al final del ciclo, observándose además una deficiente uniformidad en la parvada^(19,38,39). En el caso de aves de postura se podrá observar una disminución en la producción de huevo, así como en la calidad del cascarón y la incubabilidad⁽³⁸⁾.

Deoxynivalenol

El Deoxynivalenol, también conocido como DON o vomitoxina, es una fusariotoxina común en aves de producción, las cuales pueden ser más resistentes que otras especies de consumo^(24,21,40). Deoxynivalenol, puede encontrarse en productos terminados como pasta, pan, galletas y cerveza. Aunque se considera como una micotoxina teratogénica, no se ha clasificado como carcinogénica, mutagénica o genotóxica⁽⁴¹⁾.

Características y metabolismo

DON es un compuesto estable polar orgánico con una alta resistencia a medios con pH ácido y altas temperaturas (hasta 180 °C). Contiene en su estructura tres grupos hidroxilo libres asociados a su toxicidad⁽⁴²⁾. La menor susceptibilidad de las aves se ha relacionado con su bajo porcentaje de absorción intestinal, el cual es aproximadamente del 5 al 20 %, mientras que su excreción es de 78.6 a 98.5 % principalmente por vía biliar, en un periodo de 24 a 72 h^(43,44). En el caso de las aves, las principales vías metabólicas de DON son sulfatación, glucoronidación y de-epoxidación⁽⁴⁵⁾. Cuando DON es metabolizado a través de procesos de acetilación se obtendrán compuestos como 3-acetil-DON y 15-acetil-DON, los cuales también pueden ser encontrados en los alimentos, y su importancia radica en que pueden

revertir con facilidad a DON recuperando su toxicidad⁽⁴⁶⁾. Otros compuestos derivados de deoxinivalenol son DON- 3- glucósido, así como compuestos enmascarados que han cobrado importancia por su capacidad de recirculación en el organismo, recuperando su característica de toxicidad; además se han reconocido con la capacidad de producir efectos tóxicos mixtos, ocasionando efectos adversos en el bienestar animal y productividad^(15,47,48).

Inhibición de síntesis proteica

La inhibición en la síntesis proteica se dará cuando DON forma una unión a través de la unión de su grupo epóxido con la fracción 60s ribosomal, ocasionando una alteración en la unión de ésta con la fracción 40s, impidiendo la traducción del RNA mensajero e impidiendo la unión de aminoácidos a la cadena polipeptídica, ya sea en la elongación o durante la terminación de la síntesis proteica, generando además un incremento en la cantidad de polirribosomas (80s), ya que se inhibe el desacoplamiento de RNA mensajero y la liberación de la cadena peptídica⁽⁴⁶⁾. También se ha descrito que puede alterar la actividad de la enzima peptidil transferasa ribosomal mediante la formación de enlaces peptídicos entre los aminoácidos^(46,49). Cabe mencionar que los cambios en la conformación de los ribosomas pueden inducir una respuesta al estrés conllevando así a una activación de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs)⁽⁵⁰⁾.

Efecto sobre sistema inmune

Se ha observado un incremento en la concentración de IgA sérica, la cual se ha relacionado con la inhibición de la síntesis proteica de componentes proteicos necesarios para el transporte de IgA hacia sistema hepatobiliar⁽¹¹⁾. Alteraciones en la inmunidad humoral a causa de una intoxicación por DON se han determinado mediante la evaluación de la respuesta hacia la vacunación, principalmente contra virus de la enfermedad de Newcastle y virus de bronquitis infecciosa, observándose una disminución en los títulos de anticuerpos. En el caso de la inmunidad celular se ha observado principalmente la inducción de apoptosis en células leucocitarias como linfocitos T, B y macrófagos, así como la alteración de la activación de linfocitos T CD4 y CD8 a CD4⁺ y CD8⁺, además de una reducción en la concentración sérica de TNF- α ⁽⁵¹⁾. DON tiene la capacidad de alterar la expresión de genes que codifican para la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas⁽⁵²⁾. Esto se ha relacionado además con la activación de genes que codifican también para la activación de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) y del Factor nuclear Kappa de células B activadas (NF-KB)⁽²⁶⁾.

Efecto sobre salud intestinal

Se sabe que el deoxinivalenol es un potente compuesto anoréxico y emético; esto debido a la alteración en la regulación de varias vías de señalización. Estas alteraciones pueden afectar

la secreción de hormonas anorexigénicas u orexigénicas, como la serotonina, liberada por las células enterocromafines o de Kulchitsky. Así también, se ha observado que el DON, al causar supresión severa de procesos de señalización de citocinas, genera la activación de citocinas proinflamatorias, afectando la señalización de la hormona de crecimiento por supresión de dos proteínas, las cuales son la subunidad ácido lábil hepática como factor de crecimiento tipo insulina y el factor de crecimiento tipo insulina I⁽⁵²⁾. Se menciona, además, un aumento de la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) en jejunio, atribuido principalmente a la disminución de espacio entre las uniones estrechas y disminución de la permeabilidad paracelular a iones⁽⁵³⁾.

Efecto de DON sobre productividad

En el caso de gallinas de postura, se ha descrito que bajo una concentración de 2 a 3 mg DON/kg de alimento, se puede observar una ligera disminución en la producción de huevo; sin embargo, la fertilidad e incubabilidad pueden mantenerse sin alteraciones bajo esta misma concentración^(45,46). Es importante mencionar que de acuerdo a la dosis ingerida los efectos pueden variar, siendo así que con el consumo de altas concentraciones (5 a 10 mg/kg de alimento) de deoxinivalenol se puede observar diarrea, impidiendo que el animal asimile correctamente los nutrientes, retrasando su crecimiento y causando desuniformidad en la parvada⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. En el caso del consumo de bajas concentraciones, se ha observado anorexia y retraso en el crecimiento^(6,46).

Fumonisin

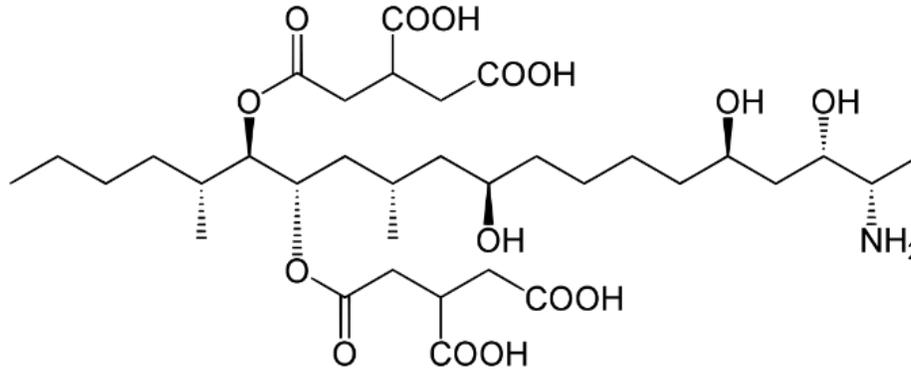
Las fumonisin son un grupo de toxinas producidas por varias especies de hongos (Cuadro 1) dentro de los cuales los principales productores de fumonisin son: *Fusarium verticillioides* y *F. proliferatum*⁽⁵⁷⁾. Estos hongos se van a encontrar como comunes contaminantes de sustratos como maíz, arroz, sorgo, cebada, cacahuate y algodón, donde su crecimiento óptimo será en temperaturas entre 22.2 a 27.5 °C con un AW de 0.97- 0.98 para la producción de la toxina⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

Características principales y metabolismo

Existen seis tipos de fumonisin, la B1, B2, B3, B4, A1 y A2 (Cuadro 3); sin embargo, las más importantes por su nivel de incidencia y toxicidad son las B1 y B2. La estructura básica de las fumonisin consiste en una alquilamina de 20 carbonos, con uno o dos grupos hidroxilo y uno o más grupos metilo o ácido tricarbálico esterificado⁽⁶¹⁾. Las fumonisin son compuestos polares solubles en agua y en compuestos orgánicos como el metanol y el acetonitrilo, pero son insolubles en compuestos no polares, lo cual a su vez facilita su eliminación del organismo⁽⁶⁾. En el caso de las aves, actualmente se sabe que, al igual que

los cerdos, también se generan derivados acetilados o hidrolizados (HFB1) como producto de la acetilación posterior a la hidrólisis, esto como parte de los mecanismos de toxicidad asociados a su metabolismo en el organismo⁽⁶²⁻⁶⁵⁾.

Cuadro 3: Estructura química básica de las fumonisinas B1, B2, B3 y B4



Fumonisina B1	R1=OH; R2=OH; R3=OH
Fumonisina B2	R1=OH; R2=OH; R3=H
Fumonisina B3	R1=H; R2=OH; R3=OH
Fumonisina B4	R1=H; R2=OH; R3=H

Adaptado de ^(66, 96-98).

Mecanismo de acción de las fumonisinas

El mecanismo de acción de las fumonisinas, se basa en la interferencia en el metabolismo de los esfingolípidos por inhibición competitiva con la esfinganina procedente de la síntesis *de novo* y la esfingosina procedente del *turnover* de esfingolípidos, generando un cúmulo de bases esfingoides, bloqueando la síntesis de esfingolípidos complejos, mediante la inhibición de la enzima ceramida sintasa^(15,66,67). Además, la esfingosina y esfinganina tienen efectos proapoptóticos, citotóxicos e inhibidores del crecimiento⁽⁶⁸⁾. Los esfingolípidos pueden actuar como primeros y segundos mensajeros en una variedad de vías de señalización, además de tener una función vital en la formación de microdominios de membrana denominados *rafts* lipídicos⁽⁶⁹⁾. La ceramida está implicada en los procesos de diferenciación, senescencia y muerte celular. La esfingosina 1- fosfato (S1-P) en cambio, promueve la supervivencia y proliferación celular^(66,67). La consecuencia inmediata de la inhibición de la ceramida sintasa es la acumulación de la base esfingoidea que funciona de sustrato, la (Sa) esfinganina y en menor grado de (So) esfingosina⁽⁶⁶⁾. El hígado y los riñones son los principales órganos blanco, aunque se ha observado variaciones en función de la especie, de la dosis y del sexo⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾. El tracto gastrointestinal también puede ser un órgano blanco de las fumonisinas; puesto que los glicosfingolípidos se ligan a los sitios para patógenos microbianos y sus toxinas, mediante la inhibición de la ceramida sintasa en el tracto digestivo puede alterar la expresión de los sitios de unión de los glicosfingolípidos o el transporte de

toxinas microbianas, y consecuentemente la sensibilidad de los animales a los agentes infecciosos⁽¹⁷⁾.

Se han reportado los distintos efectos de las fumonisinas en las diferentes especies productivas, y se ha observado que pueden variar desde alteraciones en variables productivas hasta cambios en parámetros bioquímicos y respuesta inmune.

Efecto sobre parámetros productivos

Aunque el efecto negativo sobre la productividad se ha observado generalmente en altas concentraciones, se ha reportado que también en concentraciones alrededor de 5 ppm puede ocasionar baja uniformidad en los parámetros productivos, principalmente sobre peso corporal al final del ciclo en pollo de engorda⁽⁷⁵⁾.

Alteraciones morfológicas y en bioquímica sanguínea

Las alteraciones morfológicas que se han observado en el caso de aves de producción son disminución o incremento de peso relativo en órganos (corazón, hígado, bazo, bolsa de Fabricio, proventrículo)⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾, hidropericardio, hígado graso o hígado friable, hiperplasia de conductos biliares, degeneración y necrosis cardiaca y pérdida de tonicidad en molleja y proventrículo^(77,79). Asimismo, se ha observado un incremento en los valores de calcio sérico y colesterol y disminución en los valores de enzimas hepáticas (aspartato amino transferasa, alanino amino transferasa, lactato deshidrogenasa, γ glutamil transferasa), sugiriendo así una lesión en el metabolismo hepático^(80,81).

Efecto sobre la respuesta inmune

Dentro de las lesiones que se han observado como parte del daño de las fumonisinas hacia el sistema inmune en aves, se describen hemorragias, infiltraciones leucocitarias, infiltración grasa, lesiones necróticas, fibrosis en hígado, riñones, pulmón, corazón, intestino, molleja, bolsa de Fabricio y páncreas, así como edema y hemorragias en cerebro. También se ha observado atrofia cortical en timo, necrosis hepática multifocal e hiperplasia biliar conllevando así a una depleción linfoide⁽⁸²⁾. Por otra parte, se puede llegar a presentar una reducción en el tamaño del bazo junto con depleción de pulpa blanca, adelgazamiento de miocitos cardiacos, depleción celular linfoide en los folículos de la bolsa y nefrosis tubular renal en dosificaciones que sobrepasen los 150 mg/kg de alimento⁽⁸³⁻⁸⁵⁾. Los estudios realizados sobre el efecto de las fumonisinas han sido realizados utilizando altas concentraciones de fumonisina; sin embargo, se ha reportado que en promedio se ha encontrado una concentración de entre 3 y 5 mg/kg de fumonisina B1 en los principales componentes de las dietas destinadas a la alimentación animal como lo es el maíz⁽⁸⁶⁾.

Zearalenona

La zearalenona (previamente conocida como toxina F-2) es una fusariotoxina de tipo estrogénica no esteroidal (principalmente en cerdos), hematotóxica y genotóxica (roedores). Los principales hongos productores de zearalenona son *F. graminearum*, *F. oxysporum*, *F. roseum*., necesitando para su crecimiento temperaturas de entre 21 a 25 °C y un AW de 0.87 aproximadamente para la producción de la toxina. Particularmente se puede encontrar contaminando maíz, cebada, arroz y soya, además de productos terminados como harinas y cerveza⁽⁸⁷⁾. En el caso de aves, se considera que se requiere del consumo de una alta concentración para observar efectos negativos sobre la producción; en todo caso, se ha descrito que en aves las especies más susceptibles son pavos y patos, así como sucede en otras micotoxinas⁽⁸⁸⁾.

Metabolismo y estructura química

Las características con las que consta la zearalenona le permiten ser un compuesto de rápida biotransformación y excreción. Esto favorece el que no sea fácil encontrar presencia de zearalenona en productos avícolas⁽⁸⁹⁾. La zearalenona tiene un porcentaje de absorción por tracto digestivo de aproximadamente 10 % en aves, y un alto porcentaje de eliminación tanto de zearalenona como de sus metabolitos de conjugación (aproximadamente de 65 %)^(90,91). La estructura de la zearalenona se compone de un anillo de lactona resorcíclica al igual que su principal derivado, el zearalenol (α -zearalenol), que será un derivado con mayor grado de toxicidad que la zearalenona. En el caso de aves, las principales vías participantes en el metabolismo de la zearalenona son la sulfatación y la glucoronidación⁽⁶⁾.

Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción utilizado por esta micotoxina, es la disrupción en metabolismos endócrinos, esto lo realiza mediante la interacción con los receptores estrogénicos nucleares (ER), con efecto directo sobre la transcripción (que es estrógeno dependiente) en el núcleo (mecanismos de competitividad con los mismos estrógenos); aunque la estructura de la zearalenona no es semejante a la de los estrógenos, puede ubicar un grupo OH perteneciente a su anillo de lactona, en una posición ventajosa para su interacción con los receptores de estrógenos⁽⁹²⁾.

Alteraciones producidas por zearalenona en aves

En el caso de los gallos puede observarse una reducción de tamaño de los testículos que de manera microscópica pueden manifestar degeneración grasa y atrofia del epitelio germinal.

Finalmente, los parámetros productivos también pueden observarse disminuidos, relacionados con una disminución en el consumo de alimento⁽⁹³⁾.

Conclusiones

Es importante correlacionar los efectos producidos de manera experimental, que generalmente se basan en el uso de concentraciones mucho más elevadas que las encontradas de manera natural en el alimento, y generalmente de forma continua por largos periodos, y no subestimar la presencia de más de una micotoxina que puede potenciar el efecto individual de cada una de ellas. Se debe tomar en cuenta además que en el caso de las aves se pueden observar diferentes vías de absorción, distribución y metabolismo de las toxinas que en otras especies. Como ya se describió, las fusariotoxinas pueden conllevar a grandes pérdidas económicas en la producción, ya sea por la alteración sobre parámetros productivos o su efecto alterno sobre la integridad intestinal y respuesta inmune, por lo tanto, es necesario realizar un correcto diagnóstico si se sospecha de presencia de micotoxinas en el alimento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Literatura citada:

1. Mallmann CA, Hummes R, Giacomini L. Factores de formación de las micotoxinas y sus formas de control. Engormix; 2007; <https://www.engormix.com/micotoxinas/articulos/factores-formacion-micotoxinas-sus-t27383.htm>. Consultado 10 Jul, 2023.
2. Rojas JL, Gutiérrez R, Orantes MA, Manzur A. Contaminación por micotoxinas de la leche y derivados lácteos. Quehacer Científico en Chiapas 2017;12(1):90-103.
3. Placinta C, D'Mello JF, Macdonald A. A review of worldwide contamination of cereal grains and animal feed with *Fusarium* mycotoxins. Anim Feed Sci Technol 1999;78(1-):21-37.
4. Antonissen G, Croubels S, Pasmans F, Ducatelle R, Eeckhaut V, Devreese M, *et al.* Fumonisin affect the intestinal microbial homeostasis in broiler chickens, predisposing to necrotic enteritis. Vet Res 2015;46(1):98.
5. Gimeno A, Martins ML. Micotoxinas y micotoxicosis en animales y humanos. Special Nutrients. Florida 2011;50-53.
6. Guerre P. Fusariotoxins in avian species: Toxicokinetics, metabolism and persistence in tissues. Toxins 2015;7(6):2289-2305.

7. Chen SS, Li YH, Lin MF. Chronic exposure to the Fusarium mycotoxin deoxynivalenol: Impact on performance, immune organ, and intestinal integrity of slow-growing chickens. *Toxins* 2017;9(10):334.
8. Springler A, Vrabel GM, Mayer E, Schatzmayr G, Novak B. Effect of Fusarium-derived metabolites on the barrier integrity of differentiated intestinal porcine epithelial cells (IPEC-J2). *Toxins* 2016;8(11):345.
9. Ekwomadu TI, Akinola SA, Mwanza DM. Fusarium mycotoxins, their metabolites (free, emerging, and masked), food safety concerns, and health impacts. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(22):11741.
10. Lessard M, Savard C, Deschene K, Lauzon K, Pinilla VA, Lapointe J, Guay F, Chorfi Y. Impact of deoxynivalenol (DON) contaminated feed on intestinal integrity and immune response in swine. *Food Chem Toxicol* 2015;80:7-16.
11. Čonková E, Laciakova A, Kováč G, Seidel H. Fusarial toxins and their role in animal diseases. *Vet J* 2003;165(3):214-220.
12. Cope RB. Trichothecenes, in *Veterinary Toxicology*. 2018, Elsevier; 2018:1043-1053.
13. Brake J, Hamilton P, Kittrell R. Effects of the trichothecene mycotoxin diacetoxyscirpenol on feed consumption, body weight, and oral lesions of broiler breeders. *Poult Sci* 2000;79(6):856-863.
14. Eriksen GS, Pettersson H. Toxicological evaluation of trichothecenes in animal feed. *Anim Feed Sci Technol* 2004;114(1-4):205-239.
15. Bertero A, Moretti A, Spicer LJ, Caloni F. Fusarium molds and mycotoxins: Potential species-specific effects. *Toxins* 2018;10(6):244.
16. Wu Q, Dohnal V, Huang L, Kuča K, Yuan Z. Metabolic pathways of trichothecenes. *Drug Metab Rev* 2010;42(2):250-267.
17. Soriano del Castillo JM. *Micotoxinas en alimentos*. 1a ed. España. Ediciones Díaz de Santos; 2007.
18. Sokolović M, Garaj-Vrhovac V, Šimpraga B. T-2 toxin: incidence and toxicity in poultry. *Arh Hig Rada Toksikol* 2008;59(1):43-52.
19. Li SJ, Zhang G, Xue B, Ding Q, Han L, Huang JC, Wu F, Li C, Yang C. Toxicity and detoxification of T-2 toxin in poultry. *Food Chem Toxicol* 2022;113392.

20. Eskola M, Kos G, Elliott CT, Hajšlová J, Mayar S, Krska R. Worldwide contamination of food-crops with mycotoxins: Validity of the widely cited 'FAO estimate' of 25%. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60(16):2773-2789.
21. Kulcsár S, Kövesi B, Balogh K, Zándoki E, Ancsin Z, Erdélyi M, Mézes M. The co-occurrence of t-2 toxin, deoxynivalenol, and fumonisin b1 activated the glutathione redox system in the eu-limiting doses in laying hens. *Toxins* 2023;15(5):305.
22. Bryden WL. Mycotoxin contamination of the feed supply chain: Implications for animal productivity and feed security. *Anim Feed Sci Technol* 2012;173(1-2):134-158.
23. Mokubedi SM, Phoku JZ, Changwa NR, Gbashi S, Njobeh, PB. Analysis of mycotoxins contamination in poultry feeds manufactured in selected provinces of South Africa using UHPLC-MS/MS. *Toxins* 2019;11(8):452.
24. Harčárová M, Nad' P. Incidence of trichothecenes deoxynivalenol and t-2 toxin in poultry feed mixtures. *Folia Vet* 2023;67(2):18-23.
25. Shar ZH, Shar HH, Jatoi A, Sherazi STH, Mahesar SA, Khan E, Phanwar QK. Natural co-occurrence of Fusarium toxins in poultry feed and its ingredients. *JCF* 2020;15:341-350.
26. Pestka JJ, Zhou HR, Moon Y, Chung YJ. Cellular and molecular mechanisms for immune modulation by deoxynivalenol and other trichothecenes: unraveling a paradox. *Toxicol Lett* 2004;153(1):61-73.
27. Jaradat ZW. T-2 mycotoxin in the diet and its effects on tissues. In: *Reviews in food and nutrition toxicity*. 1a ed. Florida, USA: CRC Press Taylor & Francis Group; 2005;173-212.
28. Bouaziz C, El Golli E, Abid-Essefi S, Brenner C, Lemaire C, Bacha H. Different apoptotic pathways induced by zearalenone, T-2 toxin and ochratoxin A in human hepatoma cells. *Toxicol* 2008;254(1-2):19-28.
29. Corrier D. Mycotoxicosis: mechanisms of immunosuppression. *Vet Immunol Immunopathol* 1991;30(1):73-87.
30. Nagata T, Suzuki H, Ishigami N, Shinozuka J, Uetsuka K, Nakayama H, Doi K. Development of apoptosis and changes in lymphocyte subsets in thymus, mesenteric lymph nodes and Peyer's patches of mice orally inoculated with T-2 toxin. *Exp Toxicol Pathol* 2001;53(4):309-315.
31. Broekaert N, Devreese M, De Boevre M, De Saeger S, Croubels S. T-2 toxin-3 α -glucoside in broiler chickens: Toxicokinetics, absolute oral bioavailability, and *in vivo* hydrolysis. *J Agric Food Chem* 2017;65(23):4797-4803.

32. Grizzle JM, Kersten DB, Houston AE, Saxton AM. Effect of chronic vs intermittent exposure to t-2 toxin on reproductive. *Int J Poult Sci* 2005;4(2):71-75.
33. Patil RD, Sharma R, Asrani RK. Mycotoxicosis and its control in poultry: A review. *J Poultry Sci Technol* 2014;2(1):1-10.
34. Edrington TS, Kubena LF, Harvey RB, Rottinghaus G. Influence of a superactivated charcoal on the toxic effects of aflatoxin or T-2 toxin in growing broilers. *Poult Sci* 1997;76(9):1205-1211.
35. Wyatt RD, Colwell WM, Hamilton PB, Burmeister HR. Neural disturbances in chickens caused by dietary T-2 toxin. *Appl Microbiol* 1973;26(5):757-761.
36. Osselaere A. Influence of deoxynivalenol and T-2 toxin on the intestinal barrier and liver function in broiler chickens. [doctoral thesis]. Ghent, Belgium: Ghent University 2013.
37. Escrivá L, Font G, Manyes L. *In vivo* toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: A review. *Food Chem Toxicol* 2015;78:185-206.
38. Tobias S, Rajic I, Vanyi A. Effect of T-2 toxin on egg production and hatchability in laying hens. *Acta Vet Hung* 1992;40(1-2):47-54.
39. Kubena LF, Huff WE, Harvey RB, Phillips TD, Rottinghaus GE. Individual and combined toxicity of deoxynivalenol and T-2 toxin in broiler chicks. *Poult Sci* 1989;68(5):622-626.
40. DSM. Dutch State Mines. DSM World Mycotoxin Survey. 2023; <https://www.dsm.com/anh/products-and-services/tools/mycotoxin-contamination/biomin-mycotoxin-survey.html>. Accessed 10 Jul, 2023.
41. Zhou H, Guog T, Dai H, Yu Y, Zhang Y, Ma L. Deoxynivalenol: Toxicological profiles and perspective views for future research. *World Mycotoxin J* 2020;13(2):179-188.
42. Smith MC, Timmins-Schiffman E, Coton M, Coton E, Hymery N, Nunn BL. Differential impacts of individual and combined exposures of deoxynivalenol and zearalenone on the HepaRG human hepatic cell proteome. *J Proteomics* 2018;173:89-98.
43. Grenier B, Applegate TJ. Modulation of intestinal functions following mycotoxin ingestion: Meta-analysis of published experiments in animals. *Toxins* 2013;5(2):396-430.
44. Sun Y, Jiang, J, Mu P, Lin R, Wen J, Deng Y. Toxicokinetics and metabolism of deoxynivalenol in animals and humans. *Arch Toxicol* 2022;96(10):2639-2654.

45. Awad W, Ghareeb K, Böhm J, Zentek J. The toxicological impacts of the Fusarium mycotoxin, deoxynivalenol, in poultry flocks with special reference to immunotoxicity. *Toxins* 2013;5(5):912-925.
46. Awad WA, Ghareeb K, Bohm J, Razzazi E, Hellweg P, Zentek J. The impact of the Fusarium toxin deoxynivalenol (DON) on poultry. *Int J Poult Sci* 2008;7(9):827-842.
47. Ji J, Zhang D, Ye J, Zheng Y, Cui J, Sun X. Mycotoxin DB: a data-driven platform for investigating masked forms of mycotoxins. *J Agric Food Chem* 2023;71(24):9501-9507.
48. Singh K, Kumari A. Masked and new mycotoxins. In: *Mycotoxins and mycotoxicoses*. USA: Springer; 2022:137-144.
49. Goyarts T, Grove N, Dänicke S. Effects of the Fusarium toxin deoxynivalenol from naturally contaminated wheat given subchronically or as one single dose on the *in vivo* protein synthesis of peripheral blood lymphocytes and plasma proteins in the pig. *Food Chem Toxicol* 2006;44(12):1953-1965.
50. Awad WA, Aschenbach JR, Setyabudi FMCS, Razzazi-Fazeli E, Böhm J, Zentek J. *In vitro* effects of deoxynivalenol on small intestinal D-glucose uptake and absorption of deoxynivalenol across the isolated jejunal epithelium of laying hens. *Poult Sci* 2007;86(1):15-20.
51. Yunus AW, Blajet-Kosicka A, Kosicky R, Khan MZ, Rehman H, Böhm J. Deoxynivalenol as a contaminant of broiler feed: Intestinal development, absorptive functionality, and metabolism of the mycotoxin. *Poult Sci* 2012;91(4):852-861.
52. Pinton P, Oswald IP. Effect of deoxynivalenol and other Type B trichothecenes on the intestine: A review. *Toxins* 2014;6(5):1615-1643.
53. Pinton P, Nougayréde JP, Del Río JC, Moreno C, Marin DE, Ferrier L, Bracarense AP, Kolf-Clauw M, Oswald IP. The food contaminant deoxynivalenol, decreases intestinal barrier permeability and reduces claudin expression. *Toxicol. Appl Pharmacol* 2009;237(1):41-48.
54. Ghareeb K, Awad WA, Böhm J. Ameliorative effect of a microbial feed additive on infectious bronchitis virus antibody titer and stress index in broiler chicks fed deoxynivalenol. *Poult Sci* 2012;91(4):800-807.
55. Dersjant-Li Y, Verstegen MW, Gerrits WJ. The impact of low concentrations of aflatoxin, deoxynivalenol or fumonisin in diets on growing pigs and poultry. *Nutr Res Rev* 2003;16(2):223-239.

56. Awad WA, Böhm J, Razzazi- Fazeli E, Zentek J. Effects of feeding deoxynivalenol contaminated wheat on growth performance, organ weights and histological parameters of the intestine of broiler chickens. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2006;90(1-2):32-37.
57. Gimeno A, Martins ML. *Mycotoxins and mycotoxicosis in animals and humans*. 2a ed. Miami, Florida USA: Special Nutrients; 2011.
58. Kamle M, Mahato DK, Devi S, Lee KE, Kang SG, Kumar P. Fumonisin: Impact on agriculture, food, and human health and their management strategies. *Toxins* 2019;11(6):328.
59. Marin S, Magan N, Belli N, Ramos AJ, Canela R, Sanchis V. Two-dimensional profiles of fumonisin B1 production by *Fusarium moniliforme* and *Fusarium proliferatum* in relation to environmental factors and potential for modelling toxin formation in maize grain. *Int J Food Microbiol* 1999;51(2-3):159-167.
60. Samapundo S, Devlieghere F, De Meulenaer B, Debevere J. Effect of water activity and temperature on growth and the relationship between fumonisin production and the radial growth of *Fusarium verticillioides* and *Fusarium proliferatum* on corn. *J Food Prot* 2005; 68(5):1054-1059.
61. Todorova KS, Krill AI, Dimitrov PS, Gardeva EG, Toshkova RA, Tasheva YR, *et al*. Effect of fumonisin B1 on lymphatic organs in broiler chickens-pathomorphology. *Bull Vet Inst Pulawy* 2011;55:801-805.
62. Masching S, Naehrer K, Schawartz-Zimmermann HE, Sárándan M, Schaumberger S, Dohnal I, Nagl V, Schatzmayr. Gastrointestinal degradation of fumonisin B1 by carboxylesterase FumD prevents fumonisin induced alteration of sphingolipid metabolism in turkey and swine. *Toxins* 2016;8(3):84.
63. Gu MJ, Han SE, Hwang K, Mayer E, Reisinger N, Schatzmayr D, Park BC, Han SH, Yun CH. Hydrolyzed fumonisin B1 induces less inflammatory responses than fumonisin B1 in the co-culture model of porcine intestinal epithelial and immune cells. *Toxicol Lett* 2019;305:110-116.
64. Grenier B, Schwartz- Zimmermann, HE, Gruber-Dorninger C, Dohnal I, Aleschko M, Schatzmayr G, Moll WD, Applegate TJ. Enzymatic hydrolysis of fumonisins in the gastrointestinal tract of broiler chickens. *Poult Sci* 2017;96(12):4342-4351.
65. Antonissen G, De Baere S, Novak B, Schatzmayr D, Den Hollader D, Devreese M, Croubels S. Toxicokinetics of hydrolyzed fumonisin B1 after single oral or intravenous bolus to broiler chickens fed a control or a fumonisins-contaminated diet. *Toxins* 2020;12(6):413.

66. Voss K, Smith G, Haschek W. Fumonisin: toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. *Anim Feed Sci Technol* 2007;137(3-4):299-325.
67. Desai K, Sullards MC, Allegood J, Wang E, Schmelz EM. Fumonisin and fumonisin analogs as inhibitors of ceramide synthase and inducers of apoptosis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2002;1585(2-3):188-192.
68. Wang GH, Xue CY, Chen F, Ma YL, Zhang XB, Bi YZ, Cao YC. Effects of combinations of ochratoxin A and T-2 toxin on immune function of yellow-feathered broiler chickens. *Poult Sci* 2009;88(3):504-510.
69. Futerman AH, Hannun YA. The complex life of simple sphingolipids. *EMBO Rep* 2004;5(8):777-782.
70. Wangia-Dixon RN, Nishimwe K. Molecular toxicology and carcinogenesis of fumonisins: A review. *J Environ Sci Health Toxicol* 2020;39(1):44-67.
71. Weibking TS, Ledoux DR, Brown TP, Rottinghaus GE. Fumonisin toxicity in turkey poults. *J Vet Diagn Invest* 1993;5(1):75-83.
72. Riley RT, Voss KA. Differential sensitivity of rat kidney and liver to fumonisin toxicity: organ-specific differences in toxin accumulation and sphingoid base metabolism. *Toxicol Sci* 2006;92(1):335-345.
73. Enongene EN, Sharma RP, Bhandari N, Voss KA, Riley RT. Disruption of sphingolipid metabolism in small intestines, liver and kidney of mice dosed subcutaneously with fumonisin B1. *Food Chem Toxicol* 2000;38(9):793-799.
74. Guerre P, Gilleron C, Matard-Mann M, Nyvall-Collén P. Targeted sphingolipid analysis in heart, gizzard, and breast muscle in chickens reveals possible new target organs of fumonisins. *Toxins* 2022;14(12):828.
75. Uribe J. Efecto de la fumonisin B1 sobre la respuesta inmune celular y variables productivas en el pollo de engorda. [Tesis Licenciatura]. Estado de México, México. Universidad Nacional Autónoma de México; 2015.
76. Miazzo R, Peralta MF, Magnoli C, Salvano M, Ferrero S, Chiacchiera SM, *et al.* Efficacy of sodium bentonite as a detoxifier of broiler feed contaminated with aflatoxin and fumonisin. *Poult Sci* 2005;84(1):1-8.
77. Tessari ENC, Oliveira CAFD, Cardoso ALSP, Ledoux DR, Rottinghaus GE. Effects of aflatoxin B1 and fumonisin B1 on body weight, antibody titres and histology of broiler chicks. *Br Poult Sci* 2006;47(3):357-364.

78. Broomhead JN, Ledoux DR, Bermudez AJ, Rottinghaus GE. Chronic effects of fumonisin B1 in broilers and turkeys fed dietary treatments to market age. *Poult Sci* 2002;81(1):56-61.
79. Javed T, Bunte RM, Dombrink-Kutzman MA, Richard JL, Bennett GA, Côté LM, Buck WB. Comparative pathologic changes in broiler chicks on feed amended with *Fusarium proliferatum* culture material or purified fumonisin B1 and moniliformin. *Mycopathology* 2005;159:553-564.
80. Javed T, Dombrink-Kurtzman MA, Richard JL, Bennett GA, Côté LM, Buck WB. Serohematologic alterations in broiler chicks on feed amended with *Fusarium proliferatum* culture material or fumonisin B1 and moniliformin. *J Vet Diagn Invest* 1995;7(4):520-526.
81. Rauber RH, Oliveira MS, Mallmann AO, Dilkin P, Mallmann CA, Giacomini LZ, Nascimento VP. Effects of fumonisin B1 on selected biological responses and performance of broiler chickens. *Pesq Vet Bras* 2013;33:1081-1086.
82. Tardieu D, Travel A, Le Bourhis C, Metayer JP, Mika A, Cleva D, Boissieu C, Guerre P. Fumonisin and zearalenone fed at low levels can persist several days in the liver of turkeys and broiler chickens after exposure to the contaminated diet was stopped. *Food Chem Toxicol* 2021;148:111968.
83. Todorova KS, Kril AI, Dimitrov PS, Gardeva EG, Toshkova RA, Tasheva YR, Petrichev MH, Russev RV. Effect of fumonisin B1 on lymphatic organs in broiler chickens-pathomorphology. *Bull Vet Inst Pulawy* 2011;55:801-805.
84. Ledoux DR, Brown TP, Weibking TS, Rottinghaus GE. Fumonisin toxicity in broiler chicks. *J Vet Diagn Invest* 1992;4(3):330-333.
85. Weibking TS, et al. Effects of feeding *Fusarium moniliforme* culture material, containing known levels of fumonisin B1, on the young broiler chick. *Poult Sci* 1993;72(3):456-466.
86. Robledo-Marengo ML. Rojas-García AE, Medina-Díaz IM, Barrón-Vivanco BS, Romero-Bañuelos CA, Rodríguez-Cervantes CH, Girón-Pérez MI. Micotoxinas en Nayarit, México: Estudio de casos. *Rev Bio Cienc* 2013;2(1).
87. Zheng W, Feng N, Wang Y, Noll L, Xu S, Liu X, et al. Effects of zearalenone and its derivatives on the synthesis and secretion of mammalian sex steroid hormones: A review. *Food Chem Toxicol* 2019;126:262-276.
88. Liu J, Applegate T. Zearalenone (ZEN) in livestock and poultry: Dose, toxicokinetics, toxicity and estrogenicity. *Toxins* 2020;12(6):377.

89. Wu K, Ren C, Gong Y, Gao X, Rajput SA, Qi D, Wang S. The insensitive mechanism of poultry to zearalenone: A review. *Anim Nutr* 2021;7(3):587-594.
90. Yang S, Zhang H, Sun F, De Ruyck K, Zhang J, Jin Y, *et al.* Metabolic profile of zearalenone in liver microsomes from different species and its *in vivo* metabolism in rats and chickens using ultra high-pressure liquid chromatography-quadrupole/time-of-flight mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2017;65(51):11292-11303.
91. Osselaere A, Devreese M, Goossens J, Vandenbroucke V, De Baere S, De Backer P, Croubels S. Toxicokinetic study and absolute oral bioavailability of deoxynivalenol, T-2 toxin and zearalenone in broiler chickens. *Food Chem Toxicol* 2013;51:350-355.
92. Devreese M, Antonissen G, Broekaert N, De Baere S, Vanhaecke L, De Backer P, Croubels S. Comparative toxicokinetics, absolute oral bioavailability, and biotransformation of zearalenone in different poultry species. *J Agric Food Chem* 2015;63(20):5092-5098.
93. Guo S, Li C, Liu D, Guo Y. Inflammatory responses to a *Clostridium perfringens* type a strain and α -toxin in primary intestinal epithelial cells of chicken embryos. *Avian Pathol* 2015;44(2):81-91.
94. D'mello J, Placinta C, Macdonald A. *Fusarium* mycotoxins: A review of global implications for animal health, welfare and productivity. *Anim Feed Sci Technol* 1999;80(3-4):183-205.
95. Oswald IP, Marin DE, Bouhet S, Pinton P, Taranu I, Accensi FJFA. Immunotoxicological risk of mycotoxins for domestic animals. *Food Addit Contam* 2005;22(4):354-360.
96. Blackwell BA, Edwards OE, Fruchier A, ApSimon JW, Miller JD. NMR structural studies of fumonisin B1 and related compounds from *Fusarium moniliforme*. In: Jackson, LS, *et al*, editors. *Fumonisin in food. Advances in experimental medicine and biology*, Boston, USA: Springer; 1996;392:75-91.
97. Humpf HU, Voss KA. Effects of thermal food processing on the chemical structure and toxicity of fumonisin mycotoxins. *Mol Nutr Food Res* 2004;48(4):255-269.
98. Qu L, Wang L, Ji H, Fang Y, Lei P, Zhang X, Jin L, Sun D, Dong H. Toxic mechanism and biological detoxification of fumonisins. *Toxins* 2022;14(3):182.