

**AFLATOXINAS, UN RIESGO REAL****AFLATOXINS, A REAL RISK**ANDREA ALEJANDRA ARRÚA ALVARENGA<sup>1\*</sup>; JULIANA MOURA MÉNDEZ<sup>1</sup> & DANILO FERNÁNDEZ RÍOS<sup>2</sup><sup>1</sup>Centro Multidisciplinario de Investigaciones Tecnológicas (CEMIT), Dirección General de Investigación Científica y Tecnológica (DGICT), Universidad Nacional de Asunción (UNA).<sup>2</sup>Biotecnología, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FACEN), Universidad Nacional de Asunción (UNA).

\*Correspondencia: aaarrua@gmail.com

**Resumen:** Las micotoxinas más estudiadas hasta hoy son las aflatoxinas (AFs). Son las sustancias carcinógenas naturales más potentes hasta ahora conocidas; y son además teratogénicas y mutagénicas. Producen daño hepático y afecciones de los pulmones, inducen tumores, y disminuyen la eficiencia del sistema inmunitario. Se acumulan en los tejidos y se excretan por la leche. Debido a esto, plantean un problema especial para la inocuidad de los alimentos.

**Palabras clave:** Aflatoxinas, hongos, intoxicación humana, carcinogénesis, bioacumulación.

**Abstract:** Aflatoxins (AFs) are the most studied mycotoxins to this day. They are the most potent natural carcinogenic substances known; and they are also teratogenic and mutagenic. They cause damage to the liver and lungs, induce tumors and decrease the efficiency of the immune system. They accumulate in tissues and are excreted in human breast milk. Due to this, they pose a special threat to food safety.

**Keywords:** Aflatoxins, fungi, human intoxication, carcinogenesis, bioaccumulation.

**INTRODUCCIÓN**

Las micotoxinas son metabolitos secundarios tóxicos producidos por ciertos hongos en productos agrícolas expuestos a su infestación. Su producción es inevitable e imprevisible, y depende de diferentes factores ambientales en el campo y/o durante el almacenamiento, por lo que plantean un problema especial para la inocuidad de los alimentos (Nava *et al.*, 2009).

Micotoxina deriva de las palabras griegas *Mikes*, hongo y *toxina*, veneno (del Castillo, 2007). Su formación tiene lugar al final de la fase de crecimiento micelial, durante la fase estacionaria, estando a menudo asociada con la diferenciación y la esporulación (Atanda, Aina, Agoda, Usanga & Pessu, 2012; Leo A. Goldblatt, 1972; Santini & Ritieni, 2013).

Las micotoxinas originan una serie de trastornos denominados micotoxicosis, que se presentan con una sintomatología variada. Las intoxicaciones pueden ser agudas o crónicas, y llevar a la muerte en casos extremos. Otro punto importante es que la presencia de micotoxinas puede darse en forma

individual o simultánea; este hecho posibilita efectos sinérgicos en el organismo, aumentando así su toxicidad (Atanda *et al.*, 2012).

Las micotoxinas son moléculas pequeñas, de peso molecular menor a 700 kDa. La mayor parte de ellas se origina en la ruta policetónica, aunque existen otras vías biosintéticas más complejas que están relacionadas con un menor número de especies fúngicas productoras de la toxina (Moss, 1991; Zain, 2011; Zaki *et al.*, 2012). Actualmente se tienen identificadas más de 300 micotoxinas diferentes producidas por unas 350 especies de hongos, pero la mayoría de las toxinas de importancia agrícola son producidas por hongos de tres géneros: *Aspergillus*, *Penicillium* y *Fusarium* (Bauza, 2007; M. Larrañana & Navarro, 2007).

**Aflatoxinas**

Las micotoxinas más estudiadas hasta hoy son las aflatoxinas (AFs), producidas por los hongos *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus* y *A. nomius*. Han sido reportados también como productores de AFs *A. pseudotamarii* (Ito *et al.*, 2001) y *A. bombycis*

**Tabla 1.** Especies productoras de AFs y micotoxinas relacionadas a la misma vía biosintética.

| Sección        | Organismo                             | Nro. de Accesoión Mycobank | Micotoxinas reportadas  | Fuente |
|----------------|---------------------------------------|----------------------------|---|--------|
| Flavi          | <i>Aspergillus flavus</i>             | MB#209842                  | 3-nitropropionico Ácido; AFB <sub>1</sub> ; AFB <sub>2</sub> ; AFB <sub>2</sub> a; AFG <sub>1</sub> ; AFG <sub>2</sub> ; AFM <sub>1</sub> ; Aflatrem; Asper toxina; Ácido ciclopiazónico; Gliotoxina; O-Metil-Sterigmatocistina; Sterigmatocistina; Versicolorina A | (22)*  |
| Flavi          | <i>Aspergillus parasiticus</i>        | MB#191085                  | AFB <sub>1</sub> ; AFB <sub>2</sub> ; AFG <sub>1</sub> ; AFG <sub>2</sub> ; AFM <sub>1</sub> ; O-Metil-Sterigmatocistina; Sterigmatocistina   | (23)*  |
| Flavi          | <i>Aspergillus nomius</i>             | MB#133392                  | AFB <sub>1</sub> ; AFB <sub>2</sub> ; AFG <sub>1</sub> ; AFG <sub>2</sub> ;   | (12)*  |
| Flavi          | <i>Aspergillus arachidicola</i>       | MB#505189                  | AFB <sub>1</sub> ; AFB <sub>2</sub> ; AFG <sub>1</sub> ; AFG <sub>2</sub> ;   | (24)   |
| Flavi          | <i>Aspergillus minisclerotigenes</i>  | MB#505188                  | AFB <sub>1</sub> ; AFB <sub>2</sub> ; AFG <sub>1</sub> ; AFG <sub>2</sub> ; Ácido ciclopiazónico; Parasiticolides; Paspalina; Aflavinina; Aflatrem; Aflavarina; Ácido kójico;   | (24)   |
| Flavi          | <i>Aspergillus bombycis</i>           | MB#474687                  | AFB <sub>1</sub>  | (12)*  |
| Ochraceo-rosei | <i>Aspergillus ochraceoroseus</i>     | MB#309233                  | AFB <sub>1</sub>  | (25)*  |
| Flavi          | <i>Aspergillus pseudotamarii</i>      | MB#466527                  | AFB <sub>1</sub> ; Ácido ciclopiazónico   | (11)*  |
| Ochraceo-rosei | <i>Aspergillus rambellii</i>          | MB#501209                  | AFB <sub>1</sub> ; Metil-Sterigmatocistina; Sterigmatocistina   | (26)   |
| Nidulantes     | <i>Emericella venezuelensis</i>       | MB#368546                  | AFB <sub>1</sub> ; Sterigmatocistina; Terreina  | (27)*  |
| Nidulantes     | <i>Emericella astellata</i>           | MB#110628                  | AFB <sub>1</sub>  | (26)   |
| Nidulantes     | <i>Apergillus zhaoqingensis</i>       | MB#130300                  | AFB <sub>1</sub>  | (28)   |
| Flavi          | <i>Aspergillus parvisclerotigenus</i> | MB#500166                  | AFB <sub>1</sub> ; AFG <sub>1</sub> ; Ácido ciclopiazónico; Ácido kójico; Ácido aspergílico   | (26)   |
| Flavi          | <i>Aspergillus toxicarius</i>         | MB#309247                  | AFB <sub>1</sub> ; AFG <sub>1</sub> ; Ácido kójico; Ácido aspergílico   | (26)   |

\*Listado de metabolitos secundarios por especie, disponible en <http://www.aspergillus.uk/metabolites/list>.

(Peterson *et al.*, 2001), aunque con resultados contradictorios (Cabañes *et al.*, 2007).

El estudio de las AFs se inició en 1960, debido a la muerte en Inglaterra de 100.000 pavos a causa de la que en su momento se llamó enfermedad X del pavo, que se manifestó como pérdida de apetito,

letargo y debilidad de los animales (Abbas *et al.*, 2011; Wogan *et al.*, 2012).

Cuando las aves estaban por morir el cuello se arqueaba, la cabeza se tiraba hacia atrás y las patas quedaban tendidas. Posteriormente se descubrió que la causa de la muerte de las aves se debió a una

intoxicación producida por alimento contaminado por un hongo, *A. flavus*, presente en pasta de maní importada de Brasil (Wogan *et al.*, 2012).

En forma natural se han encontrado más de 18 tipos distintos de AFs, las cuales son derivadas de la difuranocumarina. Pueden localizarse en el micelio de los hongos y en las esporas, o ser excretadas como exotoxinas que se liberan en el medio donde crece el hongo (Heathcote & Hibbert, 1978; Ortiz, 1992; Soriano & Burdaspal, 2007).

*Aspergillus flavus* produce únicamente AFB1, AFB2 y ácido ciclopiazónico; *A. parasiticus* y *A. nomius* producen aflatoxinas B1, B2, G1 y G2; *A. pseudotamarii* produce aflatoxinas B1, B2 y ácido ciclopiazónico; y *A. bombycis* produce AFB1, B2, G1 y G2 (Cabañes *et al.*, 2007; Pitt & Hocking, 2009; Rodrigues *et al.*, 2007; Vaamonde *et al.*, 1995). Sin embargo, se ha reportado la producción de AFs de tipo G por cepas identificadas morfológicamente como pertenecientes a *A. flavus* (Tabla 1).

Las AFs son las sustancias carcinógenas naturales más potentes hasta ahora conocidas. Son además teratogénicas y mutagénicas. El principal órgano diana es el hígado, donde producen daño hepático agudo y cirrosis. Inducen tumores, disminuyen la eficiencia del sistema inmunitario y producen afecciones de los pulmones. Se acumulan en los tejidos y se excretan por la leche. La AFB1 actúa también sobre el metabolismo de los lípidos y de los glúcidos. Se considera a la AFB1 como la de mayor riesgo (Raper & Fennell, 1965; Santini & Ritieni, 2013).

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasifica a las AFs dentro del grupo I en su sistema de clasificación como **agente altamente carcinogénico** en humanos (Bartoli & Maggi, 1978; Kurtzman *et al.*, 1987; Pildain *et al.*, 2008).

Por lo general la AFB1 es la que se encuentra en mayores concentraciones, además es la más potente de todas. Cuando los animales ingieren en sus alimentos AFB1 y AFB2 en lactancia, las mismas son excretadas por la leche en forma de AFM1 y AFM2, formas alteradas pero aun tóxicas (Frisvad & Samson, 2004; Frisvad *et al.*, 2005).

A pesar de que estos patógenos se consideran principalmente hongos de almacenamiento, las infecciones pueden iniciarse a nivel de campo. El inóculo primario en la primavera proviene de propágulos en el suelo, micelio que inverna en residuos vegetales, esclerocios, basura sobre el suelo e insectos (Sun & Qi, 1991).

La importancia de *Aspergillus* y las AFs radica en el riesgo que representan para la salud pública, así como en las pérdidas económicas por la baja calidad del grano, limitaciones en las exportaciones, costos de manejo, análisis y eliminación de material contaminado.

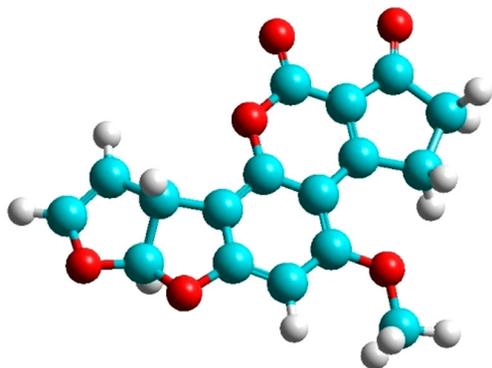
### Estructura molecular y propiedades

Las AFs están estructuralmente relacionadas; químicamente son cumarinas sustituidas que contienen anillos de bifurano y configuración tipo lactona (IARC, 1993) (Figura 1). Son ópticamente activas, fluorescentes bajo luz ultravioleta y sus pesos moleculares varían de 312 a 350 kD (Fisher & Henk, 2012; Soriano & Burdaspal, 2007). La mayoría son poco solubles en agua, pudiendo ser extraídas con solventes orgánicos moderadamente polares. Cuando se encuentran en estado puro en forma cristalina son termorresistentes, sus puntos de fusión alcanzan temperaturas superiores a 250 °C y rangos de pH entre 3 y 10 (Abbas *et al.*, 2009). Son fotosensibles y tienden a descomponerse cuando están en solución sobre todo acuosa o metanólica. Se descomponen bajo la acción de agentes oxidantes o álcalis fuertes e hipoclorito de sodio (Soriano & Burdaspal, 2007).

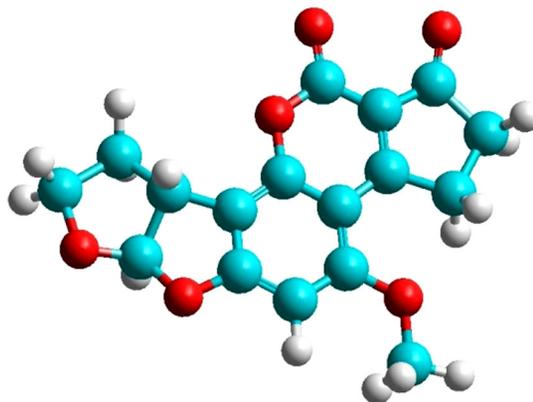
### Biosíntesis de las AFs

La biosíntesis de las AFs es un proceso complejo, en donde está involucrada la condensación de un acetil con tres o más unidades de malonil con la pérdida de CO<sub>2</sub> (Brechtbuehler-Bader *et al.*, 1967; Buchi & Rae, 1969).

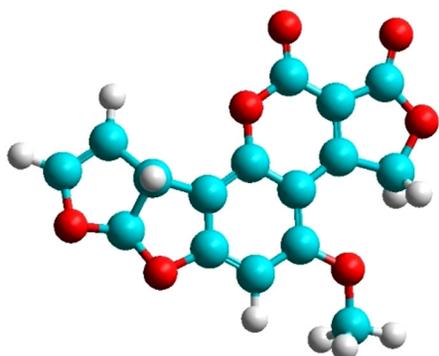
Se relaciona la biosíntesis de estas sustancias con la de los lípidos y se asume una disminución en la síntesis de proteínas en algunos casos. Al inicio del crecimiento del hongo la producción de AFs es baja o nula, pero a medida que los niveles de nitrógeno y fosfatos se reducen en el medio el meta-



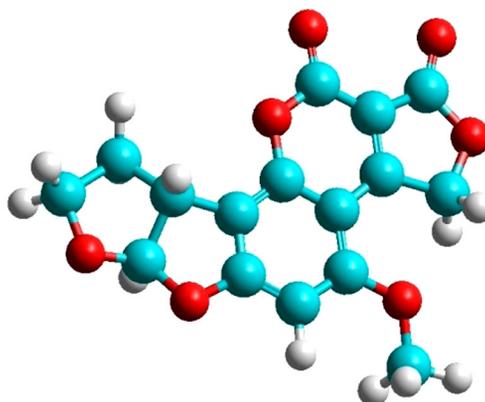
Aflatoxina B1



Aflatoxina B2



Aflatoxina G1



Aflatoxina G2

**Figura 1.** Estructuras químicas de AFs B1, B2, G1 y G2.

bolismo primario se desorganiza, produciéndose la acumulación de metabolitos primarios e iniciándose la producción de AFs (Brechtbuehler-Bader *et al.*, 1967; Wogan *et al.*, 2012).

Mediante estudios genéticos sobre el mecanismo molecular de biosíntesis de la AFB1 se ha descrito un fragmento de 70 pares de kb de longitud que contiene al menos 24 genes estructurales conocidos, incluyendo un gen de regulación positiva, aflR, como activador de transcripción (Bhatnagar, Ehrlich & Cleveland, 2003; Georgianna & Payne, 2009; Yu & Arora, 2004; Yu *et al.*, 2002).

Las AFs son sintetizadas extramitocondrialmente a partir de la acetil coenzima A, derivada del catabolismo de carbohidratos simples. Los intermedios glicolíticos estimulan la producción de AFs asociadas a la caída de niveles de piruvato y fosfoenolpiruvato, los cuales son precursores de tres carbonos del acetato y malonato (Eaton & Gallagher, 1994).

En la primera fase de la biosíntesis de estas micotoxinas, el acetato y la malonilCoA son convertidos a hexanoilo mediante una sintetasa de ácido graso. Este hexanoilo es extendido por una

policétidosintetasa hasta el decacétido ácido norsolorínico, primer precursor estable en la biosíntesis de las AFs. El policétido sufre posteriormente de 12 a 17 transformaciones enzimáticas a través de vías intermediarias que se resumen en la averantina, la hidroxiaverantina, la averufina, la hidroxi-versicolorina, el acetato hemiacetalversiconal, el versiconal, la versicolorina B, la versicolorina A, la dimetilesterigmatocistina, la esterigmatocistina, la orto-metilesterigmatocistina, AFB1 o B2, G1 o G2, al dividirse la vía en dos ramas (Bhatnagar, Yu & Ehrlich, 2002; Cary *et al.*, 2001; Dutton, 1988; Minto & Townsend, 1998; Moreno, 2004; Payne & Brown, 1998; Yu & Arora, 2004).

## Condiciones para la producción de AFs

### El hongo

La producción de AFs está condicionada por una serie de factores que incluyen: a) el hongo productor; b) el sustrato; c) el contenido de humedad del ambiente; d) el contenido de humedad del sustrato; e) la temperatura; f) la microbiota asociada; g) el oxígeno en la atmósfera de almacenamiento; h) el período de almacenamiento (Díaz, 1994, Trail *et al.*, 1995).

Es muy importante destacar que la sola presencia del hongo, aunque se trate de una cepa productora de toxinas, no implica la presencia de AFs o que las mismas vayan a producirse, ya que para que esto suceda deben darse una serie de condiciones específicas y coincidentes que permitan que ese potencial se exprese.

Bajo condiciones óptimas para el desarrollo de los hongos, la producción de AFs puede ser alta a las 24 horas. El máximo se alcanza entre los 7 y 10 días y posteriormente el nivel de AFs fluctúa con el tiempo; pero bajo las condiciones en que normalmente se manejan los productos agrícolas las mismas son muy estables, resistiendo las temperaturas de elaboración de los alimentos (Moreno Martínez & Ocampo, 1988).

Los hongos aflatoxigénicos producen esporas en gran número. Requieren para germinar una humedad relativa mínima de 83% y para establecerse humedad de 85% (actividad de agua de 0,80 a 0,85),

por lo que los granos de oleaginosas y cereales pueden ser invadidos por estas especies cuando el contenido de humedad de los mismos no sea menor al 8 y 16% respectivamente (Bauza, 2007; Larrañana & Navarro, 2012; Soriano & Burdaspal, 2007).

Los hongos micotoxigénicos son considerados parásitos débiles, ya que invaden con mayor facilidad plantas débiles, semillas débiles, y en general plantas sometidas a condiciones de estrés como sequías, altas temperaturas (32 a 38 °C), especialmente temperaturas nocturnas elevadas, ataques de insectos, etc. (Soriano & Burdaspal, 2007).

Se ha observado que ciertos aislamientos o cepas difieren en la cantidad de AFs producidas y el tipo de AFs, lo cual señala que existen diferencias genéticas y fisiológicas entre estos hongos (Horn & Dorner, 1999; Mauro *et al.*, 2013; Graciela Vaamonde, Patriarca, Fernández Pinto, Comerio & Degrossi, 2003). Esta característica ha sido utilizada en control biológico, utilizando cepas atoxigénicas como competidoras con cepas productoras de toxinas en cultivo de algodón en EE.UU. (Cotty & Bayman, 1993; Cotty & Bhatnagar, 1994).

El porcentaje de cepas productoras de AFs dependerá no sólo del genotipo del hongo, sino además de factores ambientales que ejercen su influencia sobre el metabolismo y crecimiento del mismo. Se ha reportado que en *A. flavus* el 40% de los aislamientos son aflatoxigénicos, pero existen importantes diferencias geográficas y estacionales; en cambio en *A. nomius* y *A. parasiticus* esto es mucho más elevado, alcanzando hasta 100% (Barros *et al.*, 2006; Cabañes *et al.*, 2007; Mauro *et al.*, 2013).

*A. flavus* presenta mayor actividad proteolítica y *A. parasiticus* mayor actividad lipolítica, por lo tanto se considera que *A. flavus* es más abundante en maíz y *A. parasiticus* en maní (Moreno, 2004; Moreno Martínez & Gutiérrez, 1991).

En la competencia con la microbiota se puede alterar el metabolismo del hongo aflatoxigénico, por competencia por el sustrato o por la alteración de las condiciones ambientales de crecimiento. Este efecto puede darse disminuyendo o inhibiendo la producción de AFs o produciendo un efecto sinérgico en su

producción (González, Resnik & Vaamonde, 1987; Karunaratne & Bullerman, 1990).

### El sustrato

Prácticamente cualquier sustrato que permita el crecimiento de las especies toxigénicas es apto para la producción de AFs, pero debido a condiciones ambientales externas o a respuestas fisiológicas de los hongos esta producción puede ser mayor o menor dependiendo del sustrato. En ciertas plantas las AFs se forman de manera natural, como en el cacahuete, coco, copra, semilla de algodón y en cereales en maíz y sorgo, en ciertas cantidades que pueden ser riesgosas para la salud humana y animal.

Los sustratos con altas concentraciones de carbohidratos y ácidos grasos aumentan la producción de AFs. Con incubación prolongada a 25 °C las proteínas son degradadas a aminoácidos por las proteasas de los hongos. Éstos pueden ser utilizados como fuente de nitrógeno o de carbono; cuando se usan como fuente de carbono se pueden producir grandes cantidades de amonio, y esto afecta a la producción de AFs (Moreno Martínez & Gutiérrez, 1991).

Los azúcares simples como glucosa, fructosa, maltosa y sacarosa son preferidos por *A. flavus* para la síntesis de AFs. También ciertos aminoácidos como glicina, glutamato, prolina, aspartato y glutamina estimulan la producción de AFs (Ahmad *et al.*, 2013; Giorni *et al.*, 2011; Mehl & Cotty, 2013).

Ácidos orgánicos y sus sales, como el ácido propiónico o el sórbico, son fungistáticos e inhiben el crecimiento de *A. flavus* y *A. parasiticus* y la producción de AFs (García-Camarillo *et al.*, 2006; Lahtinen *et al.*, 2011; Roze *et al.*, 2011).

### Temperatura y actividad del agua

La temperatura y la actividad del agua se encuentran relacionadas y son codependientes en cuanto a su efecto sobre el crecimiento de *Aspergillus* y la producción de AFs. Los *Aspergillus* pueden crecer a temperaturas de 8 a 55 °C, siendo de 36 a 38 °C las temperaturas óptimas de desarrollo y de 25 a 35 °C las temperaturas óptimas de producción de AFs. No se producen AFs por debajo de 10 °C y por

encima de 45 °C. El rango de producción es entre 12 y 40 °C. A bajas temperaturas las cantidades de AFB y AFG son aproximadamente iguales; a temperaturas más elevadas la producción de AFB es predominante (Moreno, 2004).

La humedad relativa mínima para el desarrollo de hongos aflatoxigénicos es de 85%. La misma representa contenidos de humedad en cereales como el maíz de 16,5 a 18%, no existiendo un límite superior de humedad para la producción de estas toxinas. La actividad del agua para producción de AFs varía de 0,82 a 0,99 (Abdel-Hadi *et al.*, 2012; Astoreca *et al.*, 2012; Gibson *et al.*, 1994; Jaime-García & Cotty, 2010; O'Brian *et al.*, 2007; Schmidt-Heydt *et al.*, 2009).

### La atmósfera

Las especies de *Aspergillus* son aerobias, y a niveles de 1% de oxígeno en el ambiente se detiene su desarrollo y por ende la producción de toxinas; concentraciones de CO<sub>2</sub> mayores a 20% inhiben la germinación de las esporas; concentraciones de 10% suprimen la producción de AFs; concentraciones de oxígeno menores a 20 y mayores a 90% también inhiben la concentración de AFs (Wilson & Jay, 1975).

### El pH y la luz

Por lo general las especies de *Aspergillus* toleran mal los valores de pH ácidos. Su crecimiento se ve menos afectado por pH alcalinos. La producción de AFG1 es más dependiente del pH que la B1, no produciéndose a valores de pH de 2,5. La relación entre la producción de AFB1/AFG1 es de 3,0 a pH de 3,5; mientras que a pH de 5,5 es de 0,5 (Keller *et al.*, 1997).

La luz afecta el desarrollo de los hongos aflatoxigénicos y por lo tanto la producción de AFs. La fotorrespuesta es además afectada por otros factores como la temperatura y el tipo de sustrato (Cabañes *et al.*, 2007).

### Mecanismo de acción de las AFs

Las AFs, al ser ingeridas con los alimentos, son absorbidas en la mucosa intestinal y pasan al tor-

rente circulatorio, a través del cual llegan al hígado, riñones, canales biliares y sistema nervioso, donde se acumulan.

La AFB1 se considera la más importante, no sólo porque aparece con más frecuencia y en mayor abundancia, sino también porque es la más tóxica. La contaminación puede iniciarse en el campo debido al ataque de insectos, enfermedades, estrés por sequía, etc. y posterior ataque del hongo; o durante la cosecha, transporte o almacenamiento como consecuencia de condiciones inadecuadas de temperatura, humedad, limpieza, presencia de insectos, etc. (Figura 2). Cuando los alimentos contaminados son ingeridos, la AFB1 es absorbida en el intestino delgado y es transportada por los glóbulos rojos y las proteínas hasta el hígado, mayoritariamente por la vía portal. La toxina entra en la célula y es metabolizada en el retículo endoplasmático para ser hidroxilada y transformarse en varios compuestos como AFP1, M1, Q1 (del Castillo, 2007).

También puede darse la formación de AFB1-8,9-epóxido, que puede ser eliminada por la orina. La AFB1-epóxido puede unirse a los aductos de DNA y producir mutaciones que dan como resultado la formación de hepatocarcinoma o la muerte celular y toxicidad como consecuencia de su unión a proteínas (Wild & Gong, 2010; Wogan *et al.*, 2012).

### Toxicología

Las AFs tienen efectos genotóxicos y citotóxicos, y la IARC clasifica a la AFB1 dentro de la categoría 1 a base de la existencia de suficientes evidencias acerca de su carácter carcinogénico para el hombre, tanto aisladamente como en mezclas naturales con otras AFs (IARC, 2006).

Los efectos tóxicos dependen de las dosis, duración de la ingestión, edad, especie, sexo y sobre todo del estado nutricional de la persona o animal (International Agency for Research on Cancer, 2004).

Las principales aflatoxicosis se han dado en países como India, China, países de África, Asia y algunas regiones de Sudamérica donde las condiciones son propicias (Katerere, Shephard & Faber,

2008; Krishnamachari *et al.*, 1975; Lewis *et al.*, 2005; Probst *et al.*, 2007; Shephard, 2008).

En la población infantil se ha relacionado epidemiológicamente la presencia de AFs con determinados síntomas y signos clínicos como: ictericia neonatal, encefalopatía y degeneración de la grasa visceral, kwashiorkor, o enfermedad del niño desplazado (Onyemelukwe *et al.*, 2012; Owaga *et al.*, 2011).

### Toxicidad aguda

Se produce cuando se ingieren grandes cantidades de AFs. La presencia de AFs en el hígado da lugar a una infiltración de lípidos que provoca necrosis celular hepática. En el hígado las oxidasas biotransforman las AFs en una serie de metabolitos, algunos altamente reactivos, que tienen la capacidad de unirse covalentemente al DNA, RNA y proteínas (Soriano & Burdaspal, 2007).

Los metabolitos originados reaccionan con diferentes proteínas celulares, lo cual origina la inhibición de la síntesis de proteínas, además de la inhibición de la síntesis de carbohidratos y lípidos. Esto produce anorexia, depresión, ictericia, diarrea, fotosensibilidad y muerte en un periodo de 12 a 27 días luego de la ingestión del alimento contaminado en animales (Kensler *et al.*, 2011).

La AFB1 puede inhibir la actividad de la fosfodiesterasa nucleótido cíclica en el cerebro, hígado, corazón y tejidos renales (Chatterjee & Ghosh, 2012; Ilic *et al.*, 2010; Kamel, 2013).

En 1974, en la India, 150 poblaciones de los estados de Gujarat y Rajastán se vieron afectadas por un brote epidémico. Ciento ochenta personas fallecieron, siendo 397 el total de intoxicados. Durante un mes, las personas consumieron maíz contaminado donde se encontraron niveles de entre 6250 y 15600 µg/kg de AFs (Reddy & Raghavender, 2007). En el año 2004, en Makueni y Kiyui, Kenia, fallecieron 125 personas de las 317 intoxicadas con maíz contaminado con AFs, donde se detectaron niveles que variaron de 20 a 8000 µg/kg (Giesecker & Centers for Disease Control and Prevention, 2004; Muture & Ogana, 2005).

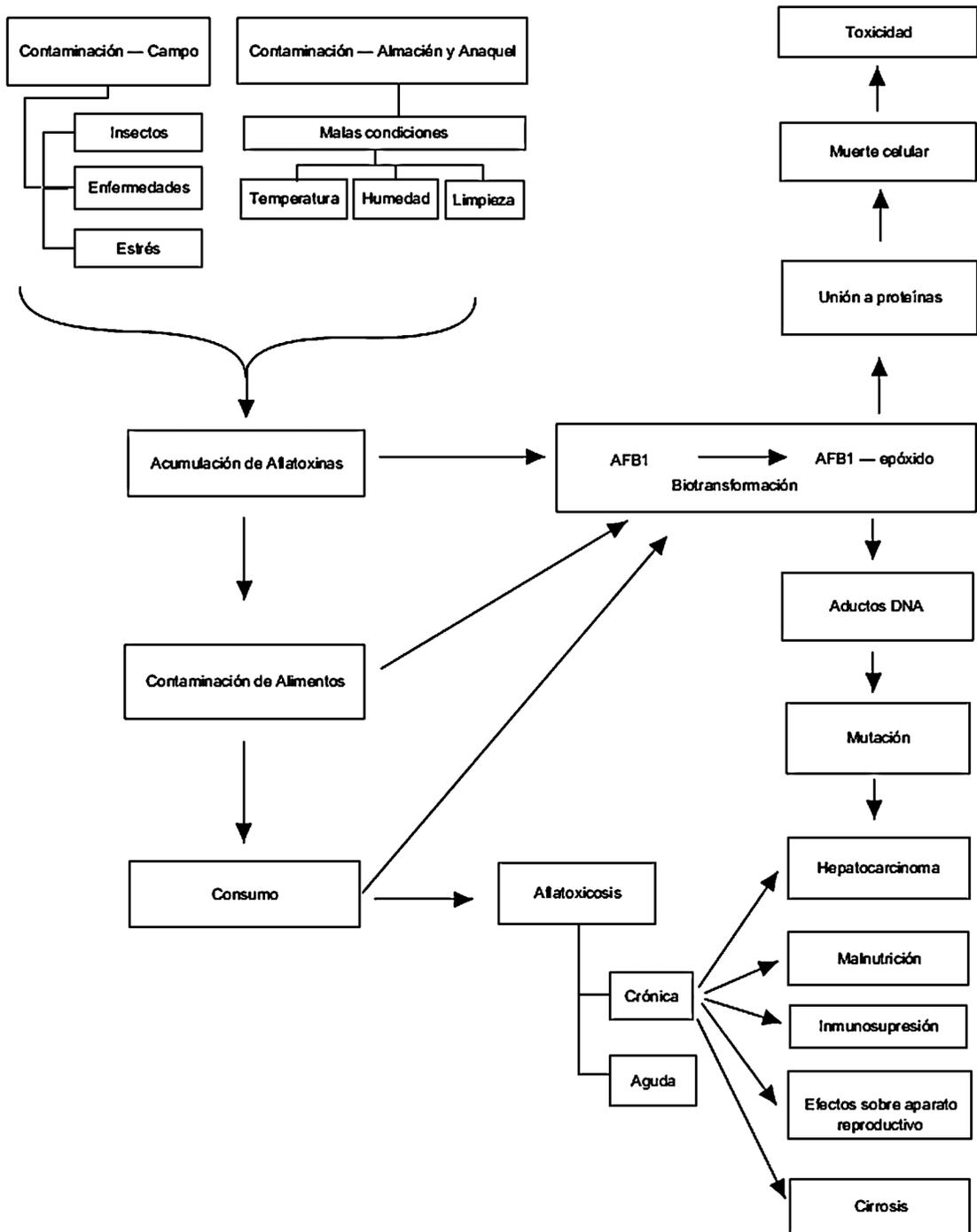


Figura 2. Mecanismo de acción de la AFB1.

### Toxicidad crónica

Se produce debido al consumo de alimentos contaminados con niveles bajos de AFs durante semanas o meses. Los síntomas no son muy específicos. En animales se observa reducción en la ganancia de peso, menor índice de conversión de alimento en carne, disminución en la producción de huevos y leche, y mayor susceptibilidad a ciertas enfermedades (Denli & Pérez, 2006; Gimeno & Martins, 2003; Robens & Richard, 1992).

El efecto crónico más severo se observa a nivel de DNA, y se puede subdividir en mutagénico, teratogénico y carcinogénico. A pesar de poder afectar prácticamente cualquier órgano, el principal afectado es el hígado, donde produce hígado graso, necrosis moderada y extensiva; puede también afectar a los pulmones, y ha sido asociada a desnutrición en niños (Chona, 1999).

### CONCLUSIÓN

Las AFs representan un serio y real riesgo no sólo económico, sino para la salud humana y animal debido a que cualquier alimento puede ser sustrato para su producción y que son responsables de pérdidas de vidas humanas. Por estas razones es importante concientizar a los sectores económicos, políticos, de salud y sociales sobre los riesgos que presenta el consumo de alimentos contaminados.

### AGRADECIMIENTOS

A Cinthia Cazal, Cristian Graboswki Ocampos, Christian Dujak, Lourdes Romero, Pablo David Arrúa y Lourdes Martínez por su colaboración en la redacción; a la Dra. Norma Caballero por el montaje de las estructuras moleculares y a Nidia Benítez por la revisión del manuscrito y preparación de los esquemas.

### BIBLIOGRAFÍA

ABBAS, H. K., WILKINSON, J. R., ZABLOTOWICZ, R. M., ACCINELLI, C., ABEL, C. A., BRUNS, H. A. & WEAVER, M. A. 2009. Ecology of *Aspergillus flavus*, regulation of aflatoxin production, and management strategies to reduce aflatoxin contamination

of corn.

- ABBAS, H. K., ZABLOTOWICZ, R. M., HORN, B. W., PHILLIPS, N. A., JOHNSON, B. J., JIN, X. & ABEL, C. A. 2011. Comparison of major biocontrol strains of non-aflatoxigenic *Aspergillus flavus* for the reduction of aflatoxins and cyclopiazonic acid in maize. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 28(2), 198–208.
- ABDEL-HADI, A., SCHMIDT-HEYDT, M., PARRA, R., GEISEN, R. & MAGAN, N. 2012. A systems approach to model the relationship between aflatoxin gene cluster expression, environmental factors, growth and toxin production by *Aspergillus flavus*. *Journal of The Royal Society Interface*, 9(69), 757–767.
- AHMAD, M., AHMAD, M. M., HAMID, R., ABDIN, M. Z. & JAVED, S. 2013. Use of response surface methodology to study the effect of media composition on aflatoxin production by *Aspergillus flavus*. *Mycotoxin Research*, 29(1), 39–45.
- ASTORECA, A., VAAMONDE, G., DALCERO, A., RAMOS, A. J. & MARÍN, S. 2012. Modelling the effect of temperature and water activity of *Aspergillus flavus* isolates from corn. *International Journal of Food Microbiology*, 156(1), 60–67.
- ATANDA, S. A., AINA, J. A., AGODA, S. A., USANGA, O. E. & PESSU, P. O. 2012. Mycotoxin management in agriculture: a review. *J Anim Sci Adv*, 2(Suppl 3.1), 250–260.
- BARROS, G. G., TORRES, A. M., RODRIGUEZ, M. I. & CHULZE, S. N. 2006. Genetic diversity within *Aspergillus flavus* strains isolated from peanut-cropped soils in Argentina. *Soil Biology and Biochemistry*, 38(1), 145–152.
- BARTOLI, A. & MAGGI, O. 1978. Four new species of *Aspergillus* from Ivory Coast soil. *Transactions of the British Mycological Society*, 71(3), 383–394.
- BAUZA, R. 2007. *Las micotoxinas, una amenaza constante en la alimentación animal*. Presented at the IX Encuentro de Nutrición y Producción en Animales Monogástricos,

Uruguay.

- BHATNAGAR, D., EHRLICH, K. C. & CLEVELAND, T. E. 2003. Molecular genetic analysis and regulation of aflatoxin biosynthesis. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 61(2), 83–93.
- BHATNAGAR, D., YU, J. & EHRLICH, K. C. 2002. Toxins of filamentous fungi. In M. Breitenbach, R. Cramer & S. B. Lehrer (Eds.), *Fungal allergy and pathogenicity* (Vol. 81, pp. 167–206). S Karger Ag.
- BRECHBUEHLER-BADER, S., BUECHI, G. & MILNE, G. 1967. The absolute configuration of the aflatoxins. *The Journal of Organic Chemistry*, 32(8), 2641–2642.
- BUCHI, G. & RAE, I. D. 1969. The structure and chemistry of the aflatoxins. In L. A. Goldblatt (Ed.), *Aflatoxin: Scientific Background, Control, and Implications* (p. 55). New York: Academic Press.
- CABAÑES, F., ABARCA, L., BRAGULAT, M. & CATELLÁ, G. 2007. Especies productoras de micotoxinas. In J. M. Soriano del Castillo (Ed.), *Micotoxinas en alimentos* (pp. 29–61). Ediciones Díaz de Santos.
- CARY, J. W., CHANG, P.-K. & BHATNAGAR, D. 2001. Clustered metabolic pathway genes in filamentous fungi. *Applied Mycology and Biotechnology*, 1, 165–198.
- CHATTERJEE, D. & GHOSH, P. 2012. Sub-cytotoxic Concentration of Aflatoxin B2 Prevents NO-Mediated Increased Mitochondrial Membrane Potential and Intracellular Killing of *Candida albicans* in Macrophages Running Title: Changes of Nitric Oxide and Mitochondrial Membrane Potential by Aflatoxin. *Advances in Life Sciences*, 2(3), 52–56.
- CHONA, O. M. S. 1999. Importancia y Efectos de la Aflatoxina en los Seres Humanos. *Medunab*, 2(6), 124–9.
- COTTY, P. J. & BAYMAN, P. 1993. Competitive exclusion of a toxigenic strain of *Aspergillus flavus* by an atoxigenic strain. *Phytopathology*, 83(12), 1283–1287.
- COTTY, P. J. & BHATNAGAR, D. 1994. Variability among atoxigenic *Aspergillus flavus* strains in ability to prevent aflatoxin contamination and production of aflatoxin biosynthetic pathway enzymes. *Applied and Environmental Microbiology*, 60(7), 2248–2251.
- DEL CASTILLO, J. M. S. 2007. *Micotoxinas en alimentos*. Ediciones Díaz de Santos.
- DENLI, M. & PÉREZ, J. F. 2006. Contaminación por micotoxinas en los piensos: efectos, tratamiento y prevención. In *FEDNA* (pp. 1–18).
- DÍAZ, A. 1994. Biosíntesis de aflatoxinas. In *Memoria: 1er Curso – Taller sobre aflatoxinas en maíz* (pp. 15–18). Tamaulipas, México.
- Dutton, M. F. 1988. Enzymes and aflatoxin biosynthesis. *Microbiological Reviews*, 52(2), 274.
- EATON, D. L. & GALLAGHER, E. P. 1994. Mechanisms of aflatoxin carcinogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 34(1), 135–172.
- FISHER, M. C. & HENK, D. A. 2012. Sex, drugs and recombination: the wild life of *Aspergillus*. *Molecular Ecology*, 21(6), 1305–1306.
- FRISVAD, J. C. & SAMSON, R. A. 2004. *Emericella venezuelensis*, a New Species With Stellate Ascospores Producing Sterigmatocystin and Aflatoxin B1. *Systematic and Applied Microbiology*, 27(6), 672–680.
- FRISVAD, J. C., SKOUBOE, P. & SAMSON, R. A. 2005. Taxonomic comparison of three different groups of aflatoxin producers and a new efficient producer of aflatoxin B1, sterigmatocystin and 3-O-methylsterigmatocystin, *Aspergillus rambellii* sp. nov. *Systematic and Applied Microbiology*, 28(5), 442–453.
- GARCÍA-CAMARILLO, E. A., QUEZADA-VIAY, M. Y., MORENO-LARA, J., SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, G., MORENO-MARTÍNEZ, E. & PÉREZ-REYES, M. C. J. 2006. Actividad antifúngica de aceites esenciales de canela (*Cinnamomum zeylanicum* Blume) y Orégano (*Origanum vulgare* L.) y su efecto sobre la producción de aflatoxinas en nuez pecanera. *Revista Mexicana de Fi-*

- topatología AC*, 24(001), 8–12.
- GEORGIANNA, D. R. & PAYNE, G. A. 2009. Genetic regulation of aflatoxin biosynthesis: From gene to genome. *Fungal Genetics and Biology*, 46(2), 113–125.
- GIBSON, A. M., BARANYI, J., PITT, J. I., EYLES, M. J. & ROBERTS, T. A. 1994. Predicting fungal growth: the effect of water activity on *Aspergillus flavus* and related species. *International Journal of Food Microbiology*, 23(3–4), 419–431.
- GIESEKER, K. E. & CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 2004. Outbreak of aflatoxin poisoning-eastern and central provinces, Kenya, January-July 2004. *Public Health Faculty Publications*, (Paper 3), 790–793.
- GIMENO, A. & MARTINS, M. L. 2003. *Micotoxinas y Micotoxicosis en Animales y Humanos*. Buenos Aires (Argentina): Talleres gráficos del SRL.
- GIORNI, P., MAGAN, N., PIETRI, A. & BATTILANI, P. 2011. Growth and aflatoxin production of an Italian strain of *Aspergillus flavus*: influence of ecological factors and nutritional substrates. *World Mycotoxin Journal*, 4(4), 425–432.
- GOLDBLATT, L. A. 1972. Implications of mycotoxins. *Clinical Toxicology*, 5(4), 453–464.
- GONZÁLEZ, H. H., RESNIK, S. L. & VAA-MONDE, G. 1987. Influence of inoculum size on growth rate and lag phase of fungi isolated from Argentine corn. *International Journal of Food Microbiology*, 4(2), 111–117.
- HEATHCOTE, J. G. & HIBBERT, J. R. 1978. Aflatoxins: chemical and biological aspects, ix + 212pp.
- HORN, B. W. & DORNER, J. W. 1999. Regional Differences in Production of Aflatoxin B1 and Cyclopiazonic Acid by Soil Isolates of *Aspergillus flavus* along a Transect within the United States. *Applied and Environmental Microbiology*, 65(4), 1444–1449.
- IARC. 1993. Toxins derived from *Fusarium moniliforme*: fumonisins B1 and B2 and fusarin C. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer*, 56, 445–466.
- IARC. 2006. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. WHO. Consultado el 24 de marzo 2013. Disponible en <http://www.iarc.fr/>
- ILIC, Z., CRAWFORD, D., EGNER, P. A. & SELL, S. 2010. Glutathione-S-transferase A3 knockout mice are sensitive to acute cytotoxic and genotoxic effects of aflatoxin B1. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 242(3), 241–246.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. 2004. IARC classifies formaldehyde as carcinogenic to humans. In *Biennial report*. The Agency.
- ITO, Y., PETERSON, S. W., WICKLOW, D. T. & GOTO, T. 2001. *Aspergillus pseudotamarii*, a new aflatoxin producing species in *Aspergillus* section Flavi. *Mycological Research*, 105(2), 233–239.
- JAIME-GARCIA, R. & COTTY, P. J. 2010. Crop rotation and soil temperature influence the community structure of *Aspergillus flavus* in soil. *Soil Biology and Biochemistry*, 42(10), 1842–1847.
- KAMEL, E. S. 2013. Histological study on the effect of aflatoxin B1 on the renal tubules of adult rats. *The Egyptian Journal of Histology*, 36(1), 246–252.
- KARUNARATNE, A. & BULLERMAN, L. B. 1990. Interactive effects of spore load and temperature on aflatoxin production. *Journal of Food Protection*, 53(3), 227–229.
- KATERERE, D. R., SHEPHARD, G. S. & FABER, M. 2008. Infant malnutrition and chronic aflatoxicosis in Southern Africa: is there a link? *International Journal of Food Safety, Nutrition and Public Health*, 1(2), 127–136.
- KELLER, N. P., NESBITT, C., SARR, B., PHILLIPS, T. D. & BUROW, G. B. 1997. pH Regulation of Sterigmatocystin and Aflatoxin

- Biosynthesis in *Aspergillus* spp. *Phytopathology*, 87(6), 643–648.
- KENSLER, T. W., ROEBUCK, B. D., WOGAN, G. N. & GROOPMAN, J. D. 2011. AFLATOXIN: A 50-YEAR ODYSSEY OF MEchanistic and Translational Toxicology. *Toxicological Sciences*, 120(suppl 1), S28–S48.
- Krishnamachari, K., Nagarajan, V., Bhat, R. & Tilak, T. B. G. 1975. Hepatitis due to aflatoxicosis: an outbreak in western India. *The Lancet*, 305(7915), 1061–1063.
- Kurtzman, C. P., Horn, B. W. & Hesseltine, C. W. 1987. *Aspergillus nomius*, a new aflatoxin-producing species related to *Aspergillus flavus* and *Aspergillus tamarii*. *Antonie van Leeuwenhoek*, 53(3), 147–158.
- LAHTINEN, S., SALMINEN, S., WRIGHT, A. V. & OUWEHAND, A. C. 2011. *Lactic Acid Bacteria: Microbiological and Functional Aspects*. CRC Press.
- LARRAÑANA, M. & NAVARRO, A. 2007. Micotoxinas: Toxicología alimentaria. In J. M. Soriano del Castillo (Ed.), *Micotoxinas en alimentos*. Ediciones Díaz de Santos.
- LARRAÑANA, M. R. M. & NAVARRO, A. A. 2012. *Micotoxinas: Toxicología alimentaria*. Ediciones Díaz de Santos.
- LEWIS, L., ONSONGO, M., NJAPAU, H., SCHURZ-ROGERS, H., LUBER, G., KIESZAK, S., NYAMONGO, J., BACKER, L., DAHIYE, A.M., MISORE, A., DECOCK, K. & RUBIN, C. 2005. Aflatoxin Contamination of Commercial Maize Products during an Outbreak of Acute Aflatoxicosis in Eastern and Central Kenya. *Environmental Health Perspectives*, 113(12), 1763–1767.
- MAURO, A., BATTILANI, P., CALLICOTT, K. A., GIORNI, P., PIETRI, A. & COTTY, P. J. 2013. Structure of an *Aspergillus flavus* population from maize kernels in northern Italy. *International Journal of Food Microbiology*, 162(1), 1–7.
- MEHL, H. L. & COTTY, P. J. 2013. Nutrient Environments Influence Competition among *Aspergillus flavus* Genotypes. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(5), 1473–1480.
- MINTO, R. E. & TOWNSEND, C. A. 1998. Enzymology and molecular biology of aflatoxin biosynthesis. *ChemInform*, 29(6).
- MORENO, J. 2004. *Estudio comparativo de Aspergillus flavus y Aspergillus parasiticus en la producción de aflatoxinas bajo diferentes condiciones de humedad y temperatura* (Magíster). Facultad de Estudios Superiores de Postgrado, Cuautitlán Izcali, Edo. de México.
- MORENO MARTÍNEZ, E. & GUTIÉRREZ, M. G. 1991. La biología de *Aspergillus flavus* y la producción de aflatoxinas. *Coordinación de La Investigación Científica. Programa Universitario de Alimentos, Universidad Nacional Autónoma de México, México, DF*.
- MORENO MARTÍNEZ, E. & OCAMPO, C. B. 1988. *Manual para la identificación de hongos en granos y sus derivados*. UNAM.
- MOSS, M. O. 1991. The environmental factors controlling mycotoxin formation. *Mycotoxins and Animal Foods, Smith, JE and Henderson, RS (Eds.) Pp*, 37–56.
- MUTURE, B. N. & OGANNA, G. 2005. Aflatoxin levels in maize and maize products during the 2004 food poisoning outbreak in eastern province of Kenya. *East African Medical Journal*, 82(6).
- NAVA, E., APODACA, M. & CAMACHO, J. 2009. Micotoxinas comunes en granos almacenados. In *Tecnología de Granos y Semillas* (pp. 28–53). México: Universidad Autónoma Indígena de México.
- O'BRIAN, G. R., GEORGIANNA, D. R., WILKINSON, J. R., YU, J., ABBAS, H. K., BHATNAGAR, D., CLEVELAND, T.E., NIERMAN, W. & PAYNE, G. A. 2007. The effect of elevated temperature on gene transcription and aflatoxin biosynthesis. *Mycologia*, 99(2), 232–239.
- ONYEMELUKWE, G. C., OGOINA, D., IBIAM, G. E. & OGBADU, G. H. 2012. Aflatoxins in body fluids and food of Nigerian children

- with protein- energy malnutrition. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development*, 12(5), 6553–6566.
- ORTIZ, C. A. 1992. Manual de procedimientos para el análisis de aflatoxinas. *Almacenes Nacionales de Depósito, México, DF*, 40–42.
- OWAGA, E., MUGA, R., MUMBO, H. & AILA, F. 2011. Chronic dietary aflatoxins exposure in Kenya and emerging public health concerns of impaired growth and immune suppression in children. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 5(3).
- PAYNE, G. A. & BROWN, M. P. 1998. Genetics and physiology of aflatoxin biosynthesis. *Annual Review of Phytopathology*, 36(1), 329–362.
- PETERSON, S. W., ITO, Y., HORN, B. W. & GOTO, T. 2001. *Aspergillus bombycis*, a new aflatoxigenic species and genetic variation in its sibling species, *A. nomius*. *Mycologia*, 689–703.
- PILDAIN, M. B., FRISVAD, J. C., VAAMONDE, G., CABRAL, D., VARGA, J. & SAMSON, R. A. 2008. Two novel aflatoxin-producing *Aspergillus* species from Argentinean peanuts. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 58(3), 725–735.
- PITT, J. I. & HOCKING, A. D. 2009. *Fungi and food spoilage*. Springer.
- PROBST, C., NJAPAU, H. & COTTY, P. J. 200). Outbreak of an Acute Aflatoxicosis in Kenya in 2004: Identification of the Causal Agent. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(8), 2762–2764.
- RAPER, K. B. & FENNELL, D. I. 1965. The genus *Aspergillus*, ix + 686 pp.
- REDDY, B. N. & RAGHAVENDER, C. R. 2007. Outbreaks of aflatoxicoses in India. *Afr J Food Agric Nutr Dev*, 7(5), 1–15.
- ROBENS, J. F. & RICHARD, J. L. 1992. Aflatoxins in Animal and Human Health. In G. W. Ware (Ed.), *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* (pp. 69–94). Springer US.
- RODRIGUES, P., SOARES, C., KOZAKIEWICZ, Z., PATERSON, R., LIMA, N. & VENÂNCIO, A. 2007. Identification and characterization of *Aspergillus flavus* and aflatoxins.
- ROZE, L. V., KOPTINA, A. V., LAIVENIEKS, M., BEAUDRY, R. M., JONES, D. A., KANARSKY, A. V. & LINZ, J. E. 2011. Willow volatiles influence growth, development, and secondary metabolism in *Aspergillus parasiticus*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 92(2), 359–370.
- SANTINI, A. & RITIENI, A. 2013. Aflatoxins: Risk, Exposure and Remediation. In M. Razzaghi-Abyaneh (Ed.), *Aflatoxins - Recent Advances and Future Prospects*. InTech.
- SCHMIDT-HEYDT, M., ABDEL-HADI, A., MAGAN, N. & GEISEN, R. 2009. Complex regulation of the aflatoxin biosynthesis gene cluster of *Aspergillus flavus* in relation to various combinations of water activity and temperature. *International Journal of Food Microbiology*, 135(3), 231–237.
- SHEPHARD, G. S. 2008. Risk assessment of aflatoxins in food in Africa. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 25(10), 1246–1256.
- SORIANO, C. J. & BURDASPAL, P. 2007. Aflatoxinas del grupo B y G. In C. J. Soriano (Ed.), *Micotoxinas en alimentos* (pp. 91–117). España: Díaz de Santos.
- SUN, Z. M. & QI, Z. T. 1991. A new aflatoxin producing species of sect. flavi of *Aspergillus*. *Acta Mycologica Sinica*, 10(1), 22–26.
- TRAIL, F., MAHANTI, N. & LINZ, J. 1995. Molecular biology of aflatoxin biosynthesis: Aflatoxins: Human and animal health; economic impact. *Microbiology*, 141(4), 755–765.
- VAAMONDE, G., DEGROSSI, C., COMERIO, R. & FERNANDEZ PINTO, V. 1995. *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus* en maní cultivado en la provincia de Córdoba (Argentina): Características diferenciales y capacidad aflatoxicogénica. *Boletín de La Sociedad Argentina de Botánica*, 30(3-4), 191–198.
- VAAMONDE, G., PATRIARCA, A., FERNÁNDEZ PINTO, V., COMERIO, R. & DE-

- GROSSI, C. 2003. Variability of aflatoxin and cyclopiazonic acid production by *Aspergillus* section *Flavi* from different substrates in Argentina. *International Journal of Food Microbiology*, 88(1), 79–84.
- WILD, C. P. & GONG, Y. Y. 2010. Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. *Carcinogenesis*, 31(1), 71–82.
- WILSON, D. M. & JAY, E. 1975. Influence of Modified Atmosphere Storage on Aflatoxin Production in High Moisture Corn. *Applied Microbiology*, 29(2), 224–228.
- WOGAN, G. N., KENSLER, T. W. & GROOPMAN, J. D. 2012. Present and future directions of translational research on aflatoxin and hepatocellular carcinoma. A review. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 29(2), 249–257.
- YU, J. & ARORA, D. K. 2004. Genetics and biochemistry of mycotoxin synthesis. *Fungal Biotechnology in Agricultural, Food, and Environmental Applications*, 21, 343–361.
- YU, J., BHATNAGAR, D. & EHRLICH, K. C. 2002. Aflatoxin biosynthesis. *Revista Iberoamericana de Micología*, 19(4), 191–200.
- ZAIN, M. E. 2011. Impact of mycotoxins on humans and animals. *Journal of Saudi Chemical Society*, 15(2), 129–144.
- ZAKI, M. M., EL-MIDANY, S. A., SHAHEEN, H. M. & RIZZI, L. 2012. Mycotoxins in animals: occurrence, effects, prevention and management. *J. Toxicol. Environ. Health Sci*, 4(1), 13–28.