

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Leticia Mingorance Crepaldi

Livia Terzenov Terciano

TA-38

**PAPEL EMBRIOTÓXICO DAS MICOTOXINAS NA PRÉ E PÓS-IMPLANTAÇÃO
EMBRIONÁRIA**

São Paulo

2024

Leticia Mingorance Crepaldi

Lívia Terzenov Terciano

**PAPEL EMBRIOTÓXICO DAS MICOTOXINAS NA PRÉ E PÓS-IMPLANTAÇÃO
EMBRIONÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Professor Mestre Rodrigo Alessandro Riemma Vela, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédico.

São Paulo

2024

RESUMO

Micotoxinas são metabólitos secundários tóxicos sintetizados e liberados por fungos que contaminam produtos agrícolas. Seus efeitos embriotóxicos são estudados em modelos experimentais, que indicam a influência das micotoxinas Aflatoxina, Alternariol, Deoxinivalenol, Fumonisina, Ocratoxina e Zearalenona na qualidade de gametas, pré e pós-implantação e desenvolvimento embrionário. O objetivo desta revisão é relacionar efeitos embriotóxicos à ação das micotoxinas que contaminam alimentos comuns mundialmente. Para isso, foi realizada uma busca de artigos publicados entre 2010 e 2024 nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar, apresentando informações sobre micotoxinas e seus efeitos embriotóxicos com as palavras-chave: *Mycotoxin*, *Embryotoxicity*, *Embryonic development*. Os artigos apresentaram efeitos das micotoxinas citadas nos fatores embrionários e reprodutivos em modelos animais. A Aflatoxina afeta maturação oocitária, gera efeito genotóxico em animais prenhes e expressão de genes pró-inflamatórios em embriões. O Alternariol gera estresse oxidativo e apoptose em blastocistos e redução de peso fetal. O Deoxinivalenol gera resposta pró-inflamatória pela indução de estresse oxidativo e malformações esqueléticas em fetos. A Fumonisina interfere na maturação oocitária e gera deficiência de folato, afetando desenvolvimento e fechamento de tubo neural. A Ocratoxina gera redução na taxa de maturação de oócitos, morte de embriões e anormalidades craniofaciais em animais. A Zearalenona gera alterações nos níveis de progesterona e estradiol, na taxa de clivagem de blastocistos, no desenvolvimento placentário e no peso fetal. Os resultados apresentados demonstram que micotoxinas causam efeitos embriotóxicos diversos em modelos animais, evidenciando a necessidade de mais estudos para compreender possíveis efeitos semelhantes em humanos.

PALAVRAS-CHAVE: Micotoxinas; Embriotoxicidade; Desenvolvimento embrionário.

ABSTRACT

Mycotoxins are toxic secondary metabolites synthesized and released by fungi that contaminate agricultural products. Its embryotoxic effects are studied in experimental models, which indicate the influence of the mycotoxins Aflatoxin, Alternariol, Deoxynivalenol, Fumonisin, Ochratoxin and Zearalenone on the quality of gametes, pre- and post-implantation

and embryonic development. The aim of this review is to relate embryotoxic effects to the action of mycotoxins that contaminate foods common worldwide. A search was conducted for articles published between 2010 and 2024 in the Pubmed, Scielo, and Google Scholar databases, presenting information on mycotoxins and their embryotoxic effects with the keywords: *Mycotoxin, Embryotoxicity, Embryonic development*. The articles presented effects of the mycotoxins mentioned on embryonic and reproductive factors in animal models. Aflatoxin affects oocyte maturation, generates genotoxic effect in pregnant animals and expression of pro-inflammatory genes in embryos. Alternariol generates oxidative stress and apoptosis in blastocysts and reduction of fetal weight. Deoxynivalenol generates a pro-inflammatory response by inducing oxidative stress and skeletal malformations in fetuses. Fumonisin interferes with oocyte maturation and generates folate deficiency, affecting neural tube development and closure. Ochratoxin causes a reduction in the rate of oocyte maturation, embryo death, and craniofacial abnormalities in animals. Zearalenone generates changes in progesterone and estradiol levels, blastocyst cleavage rate, placental development, and fetal weight. The results presented demonstrate that mycotoxins lead to numerous embryotoxic effects in animal models, highlighting the need for further studies to understand possible similar effects in humans.

Keywords: Mycotoxins; Embryotoxicity; Embryonic development.

INTRODUÇÃO

Micotoxinas são metabólitos secundários tóxicos sintetizados e liberados por fungos que contaminam plantações, principalmente de produtos agrícolas como cereais, grãos, milho, castanhas, entre outros (1). Sendo responsáveis pela perda anual de aproximadamente mil quilômetros quadrados de plantações, que equivale a um quarto da produção agrícola mundial, a contaminação alimentícia por micotoxinas é inevitável e natural (2).

Mesmo quando as condições de manejo e armazenamento são adequadas, micotoxinas possuem resistência contra altas temperaturas e tratamentos físicos e químicos realizados durante o processamento dos alimentos. Uma vez que as micotoxinas não podem

ser totalmente eliminadas, é necessário realizar o controle das taxas de concentração para que não atinjam limiares tóxicos (3).

O consumo de alimentos que podem estar contaminados por micotoxinas varia entre os continentes e, conseqüentemente, a exposição a elas também é distinta. Países desenvolvidos apresentam menores níveis de micotoxinas em alimentos devido a melhores condições de estocagem de produtos, não sendo necessárias várias etapas de processamento para diminuir a concentração delas no alimento, enquanto os níveis de micotoxinas se mantêm elevados mesmo em alimentos já processados em países em desenvolvimento. Em regiões africanas e asiáticas, onde a dieta é baseada em grãos como arroz e milho e o controle dos níveis das toxinas é menos rigoroso, existem mais casos de intoxicação por micotoxinas que em países com menor consumo e diretrizes de regulação mais eficazes (1,3).

São diversos os efeitos agudos e crônicos das micotoxinas na saúde humana e animal, mesmo em baixas concentrações, como neurotoxicidade, hematotoxicidade, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, dermatotoxicidade, imunotoxicidade, entre outros (4). Micotoxinas como Aflatoxina, produzida por fungos do gênero *Aspergillus*, Ocratoxina, liberada por *Aspergillus* e *Penicillium*, Zearalenona, Fumonisina e Deoxinivalenol, encontradas em fungos *Fusarium*, e Alternariol, proveniente de fungos *Alternaria*, foram identificadas em fluido amniótico humano e seus efeitos embriotóxicos vem sendo estudados em modelos experimentais, que indicam a influência dessas toxinas na qualidade de gametas femininos e masculinos, na pré e pós-implantação e no desenvolvimento embrionário.

Para realizar esta revisão bibliográfica narrativa sobre a ação de micotoxinas na embriotoxicidade foram consultados artigos publicados em português e inglês entre os anos de 2010 e 2024 nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar, apresentando informações recentes sobre Micotoxinas e efeitos embriotóxicos utilizando as seguintes palavras-chave: Mycotoxin, embryotoxicity, embryonic development. De 321 artigos encontrados, foram selecionados 46 artigos sobre micotoxinas de forma individual e de forma geral para aprofundamento em cada uma que foi considerada importante de acordo com levantamento realizado de micotoxinas mais recorrentes e com maiores efeitos embriotóxicos já bem estabelecidos. Foram excluídos 10 artigos sobre micotoxinas que são importantes, mas não apresentaram ou apresentaram de forma pouco aprofundada efeitos embriotóxicos significativos.

OBJETIVO

Objetivo geral

Relacionar efeitos embriotóxicos à micotoxinas liberadas por fungos patogênicos em alimentos agrícolas comuns na dieta da população mundial.

Objetivos específicos

1. Revisar as principais micotoxinas que apresentam efeitos embriotóxicos e suas características gerais;
2. Compreender os mecanismos de ação das micotoxinas descritos em modelos animais como rato, camundongo, zebrafish, porco e galinha;
3. Compreender os efeitos tóxicos das micotoxinas relacionados aos gametas e como isso afeta a pré-implantação embrionária;
4. Compreender os efeitos diretos e/ou indiretos das micotoxinas na formação e desenvolvimento embrionário pós-implantação.

REVISÃO DE LITERATURA

O metabolismo celular é crucial para que eventos importantes como a proliferação e regulação de funções celulares aconteçam. As micotoxinas agem, principalmente, afetando processos de manutenção e reparo, incluindo o de DNA, fazendo com que esse metabolismo seja interrompido ou encerrado. Isso garante a elas a característica de citotoxicidade. Cada micotoxina apresenta um ou mais órgãos-alvo e podem desencadear diferentes doenças, além de alguns tipos apresentarem alto potencial carcinogênico (5,1).

Foi descrito em estudo, realizado em animais, que há uma possível interação das micotoxinas com o desenvolvimento de embriões mediante a contaminação via materna (4). Por esse motivo, reunimos neste artigo de revisão, informações sobre os efeitos de algumas das principais toxinas nos fatores embrionários e reprodutivos.

Aflatoxina

O grupo de micotoxinas Aflatoxinas é composto por metabólitos secundários produzidos pelas espécies de fungos filamentosos *Aspergillus flavus*, que produz apenas os tipos B1 e B2, e *Aspergillus parasiticus*, que produz os tipos B1, B2, G1 e G2, sendo a Aflatoxina B1 (AFB1) a mais recorrente e que apresenta maior toxicidade dentre o grupo. Conhecidas por serem altamente carcinogênicas, hepatotóxicas, imunossupressoras, mutagênicas e teratogênicas, as aflatoxinas são encontradas em amendoins, milho e cereais em plantações espalhadas pelo mundo inteiro, sendo que 33% de amostras dos alimentos citados apresentaram mais de 2,454 µg/kg de aflatoxinas em uma pesquisa intercontinental. É descrito que a AFB1 ultrapassa a barreira placentária e sua ação embriotóxica é estudada em diversos modelos animais, contribuindo assim para o melhor entendimento e compreensão dos mecanismos e efeitos desempenhados (3,6,7).

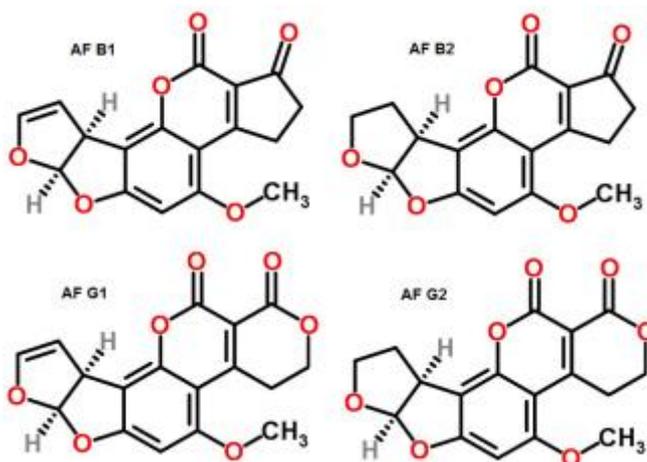


Figura 1: Diferenças moleculares nas estruturas dos tipos de Aflatoxina B1, B2, G1 e G2. Castro et al., 2013 (37).

O mecanismo de ação da aflatoxina é bem descrito na literatura. Em ratos, o metabolismo da AFB1 ocorre no fígado e apresenta duas fases, onde a primeira é orquestrada pela ação de enzimas como citocromos P450 1A2 e 3A4, onde ocorre bioativação da micotoxina, enquanto a segunda fase apresenta a enzima GSTA3 como responsável. Na primeira etapa do metabolismo hepático da micotoxina, a conversão de AFB1 no altamente reativo AFB1-8,9-epóxido faz com que a estrutura seja atraída pelas bases do DNA a partir da densidade eletrônica e elas se ligam, formando adutos AFB1-DNA. O principal aduto é o AFB1-Guanina, que pode ser convertido por hidrólise em AFB1-Formamidopirimidina (FAPY), uma estrutura que é descrita como a responsável pelos efeitos genotóxicos e mutagênicos da

micotoxina, sendo que a mutação de transversão Guanina:Citosina em Timina:Adenina é a mais encontrada em tumores hepáticos ocasionados pela AFB1 (7,8,9).

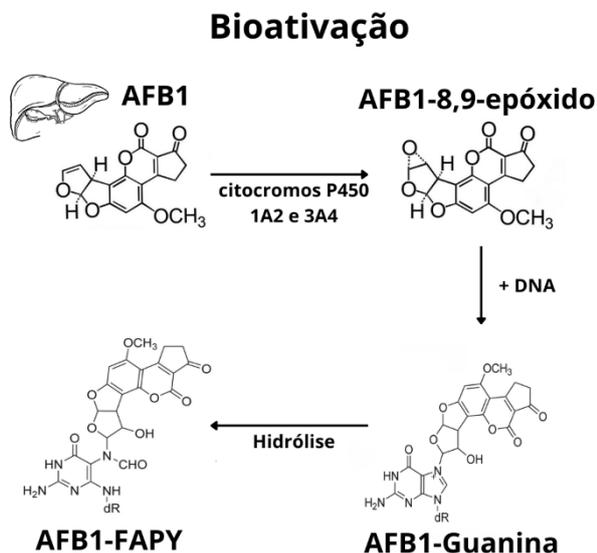


Figura 1: Bioativação da micotoxina Aflatoxina B1. Adaptado de Sriwattanapong et al., 2017 e Lin et al., 2014 (7,10).

A gestação, principalmente o primeiro trimestre, é apontada como fator crucial para o nível de genotoxicidade da AFB1, por conta da alteração na transcrição dessas enzimas envolvidas no metabolismo da micotoxina (7). Em uma pesquisa realizada para comparação de ratas prenhes e não prenhes após 6 horas da exposição a aflatoxina, foi observado que a presença do aduto AFB1-Guanina estava duas vezes maior no fígado das ratas prenhes que nas não prenhes, o que pode ter sido ocasionado pela presença elevada de enzimas relacionadas com a fase 1 do metabolismo observada nas ratas prenhes (8).

Em embriões de zebrafish (*Danio rerio*), doses subletais de 0,1mg/L de AFB1 ocasionaram menor tamanho corporal; indução da expressão de genes envolvidos em respostas inflamatórias, gerando aumento no número e migração de neutrófilos para a região de administração de AFB1, e diminuição da expressão gênica de componentes responsáveis por atividades oxidorrredutoras (11).

Os efeitos da AFB1 em oócitos foram pesquisados na cultura e tratamento das células de suínos *in vitro*. Foi demonstrado que a exposição à micotoxina resulta na menor expansão e diferenciação das células do cumulus, fator importante para a maturação oocitária, além de bloquear a progressão de ciclos celulares. A excessiva autofagia também foi observada na

pesquisa. Apesar de ser um mecanismo de reparo em situações extremas por meio da reciclagem de componentes celulares, a indução de autofagia de forma exacerbada leva a morte celular (12).

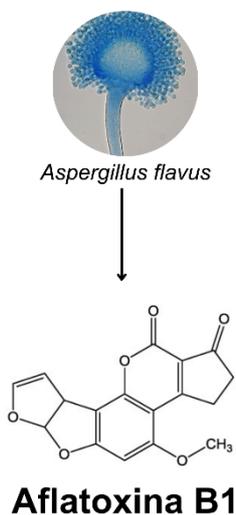


Figura 22: Estrutura química e agente produtor da Aflatoxina B1; Adaptado de Marchese et al., 2018 e Pickova et al., 2021 (13) (14).

Alternariol

Alternariol é uma benzocromenona e membro dos fenóis, encontrada em fungos pertencentes ao gênero *Alternaria* como por exemplo: *Alternaria porri*, *Sonneratia alba* e outros, que infectam principalmente grãos, frutas e vegetais. Tem a função de metabólito secundário, micotoxina e inibidor da colinesterase, enzima responsável pela hidrólise de Acetilcolina (15).

Em adultos europeus com exposição alimentar crônica à micotoxina, foi determinada uma faixa de concentrações aceitáveis da substância no organismo de 1,0-15,2 ng/kg de peso corporal, que acaba sendo superior ao limiar de preocupação toxicológica de compostos genotóxicos (2,5 ng/kg por dia) (16). Por isso, fazem-se importantes seu controle e investigação de possíveis efeitos tóxicos em seres vivos e seus descendentes.

Na literatura, foram relatados efeitos embriotóxicos e imunotóxicos em blastocistos de camundongos através da liberação de espécies reativas de oxigênio e apoptose, o que levou à redução de peso fetal e degradação embrionária entre as fases de zigoto a blastocisto. Além

da expressão de genes codificantes de proteínas antioxidantes e aumento do estresse oxidativo, há também uma redução no potencial de implantação embrionário (17).

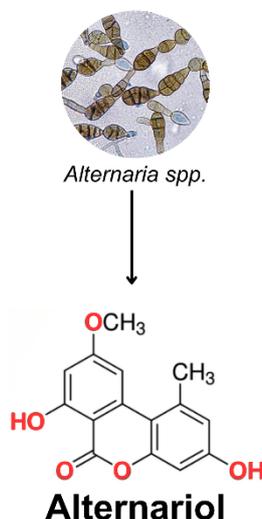


Figura 33: Estrutura química e agente produtor da micotoxina Alternariol; Adaptado de Solhaug et al., 2016 (18).

Deoxinivalenol

A micotoxina Deoxinivalenol (DON) pertence à família dos Tricotecenos, produzidos principalmente pela espécie *Fusarium* spp., e é a micotoxina mais comum dentre a família, sendo altamente encontrada em milho, trigo, cevada e arroz. O Deoxinivalenol age induzindo estresse oxidativo e fragmentação do DNA em células de diversos órgãos, ocasionando em respostas pró-inflamatórias e apoptose (3,19).

Os efeitos da micotoxina na placenta estão diretamente relacionados com a embriotoxicidade nela, uma vez que ela estabelece relação entre a circulação materno-fetal. A estrutura placentária e sua ação protetora são prejudicadas pela menor produção e expressão de proteínas de adesão epiteliais como a E-caderina, pela alteração de níveis de mRNA causada por DON pela ação citotóxica de inibição da síntese proteica e acúmulo de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) na placenta, resultando na falta de eficiência da barreira placentária, que deveria impedir a passagem de metabólitos não necessários para o feto (19,20,21).

A exposição fetal via placenta resultou em menor taxa de sobrevivência de fetos e maior reabsorção embrionária no sítio de implantação em camundongos, mediada principalmente pela alteração no sistema imune materno. O equilíbrio entre a população

materna de células T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2) é essencial para uma gravidez bem-sucedida, e estudos mostraram que as células Th1, que liberam citocinas pró-inflamatórias, estavam em maior concentração que as do tipo Th2 nos camundongos que receberam dieta rica em DON (6.25mg/kg ou 12.5mg/kg), em comparação com o grupo controle. Com o sistema imune respondendo de forma negativa ao feto, pode ser explicada a ocorrência de reabsorção embrionária e morte fetal ocasionadas pela exposição a micotoxina, mesmo que em doses pequenas (1mg/kg/dia) na circulação materna (19,21).

Em embriões que obtiveram implantação bem-sucedida e início do desenvolvimento, o principal efeito de DON se dá pelo excesso de EROs, que é apontado como responsável pela presença de malformações esqueléticas, observada mesmo quando o sistema esquelético não está completamente desenvolvido (19,21).

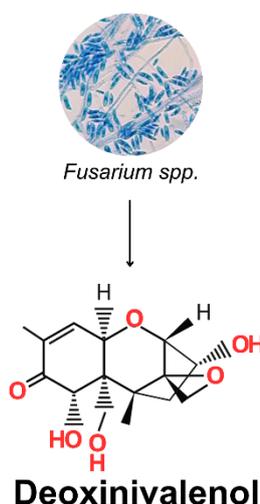


Figura 44: Estrutura química e agente produtor da micotoxina Deoxinivalenol; Adaptado de Sobrova et al., 2010 (22).

Fumonisina

A Fumonisina (FB) é um metabólito secundário produzido pelos fungos *Fusarium verticillioides* e *F. proliferatum* que tem como característica a hidrofilia, podendo ser dissolvida em solventes orgânicos. No Brasil, todas as amostras de milho analisadas para controle de contaminação apresentaram resultados de 1.310 a 19.230 µg/kg de FBs, enquanto o limite imposto por órgãos internacionais (U.S. Food and Drug Administration e EU – Commission Regulation 1881/2006/EC) foi de 2000 µg/kg de FBs. Existem 6 tipos de fumonisinas (FA1, FA2,

FB1, FB2 e FB4), sendo a Fumonisina B1 (FB1) a mais comum e mais tóxica dentre elas, e está envolvida com a contaminação de milho e produtos à base dele, majoritariamente. A FB1 é responsável por induzir doenças em diversos animais, atingindo principalmente os rins e pulmões (23,24).

A FB1 induz diversas doenças em animais, ao atingir rins e pulmões. Apesar de apresentar difícil absorção e rápida excreção, ainda é possível detectar a micotoxina no fígado, rins e na circulação. Quanto a transferência para o feto via placenta, estudos indicam que ela ocorre apenas no início da gestação, uma vez que a placenta ainda não está totalmente desenvolvida. Quando o desenvolvimento é visto, a FB1 não prejudica diretamente a evolução do embrião (24).

A toxicidade gerada pela micotoxina está envolvida com o metabolismo de esfingolipídios, responsáveis por funções celulares como proliferação celular e apoptose, ao concorrer com eles pela ligação a enzimas. Pode também se ligar a transportadores de folato e ocasionar na deficiência dele, que apresenta papel importante no desenvolvimento e fechamento do tubo neural durante a embriogênese. Apresentando seus efeitos de forma diferente as outras micotoxinas, os efeitos embriotóxicos da FB1 são secundários a intoxicação materna (24).

Os efeitos celulares da FB1 foram analisados em um estudo durante 24, 48 e 72 horas de exposição. Os achados mostraram que junções intercelulares de microfilamentos foram destruídas proporcionalmente ao tempo de exposição, além da inibição da expressão de ciclinas D1, E1 e CDK4, responsáveis pela transição das fases celulares onde ocorre proliferação e replicação de DNA (G1 e S), e aumento da presença de p21, 27 e 53, genes supressores de crescimento celular (5).

Em camundongos, a maturação oocitária foi afetada pela exposição a FB1. Em comparação com o grupo controle, os oócitos apresentaram mudanças morfológicas no citoesqueleto e desalinhamento de cromossomos, além de efeitos citotóxicos ocasionados pelos defeitos mitocondriais resultantes do tratamento com FB1. Com as funções da mitocôndria prejudicadas, há aumento de níveis de EROs, que, por sua vez, induz estresse oxidativo em células. Isso indica que a exposição a FB1 pode desencadear a apoptose de oócitos (25).

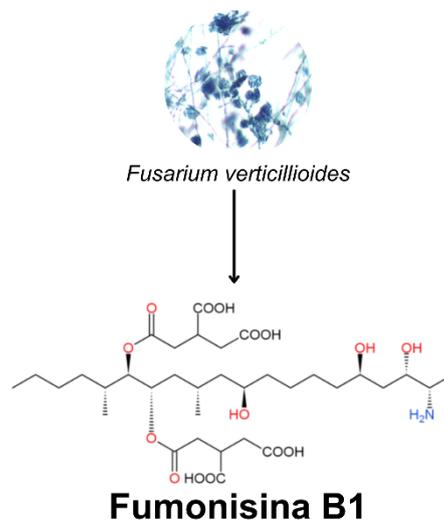


Figura 55: Estrutura Química e agente produtor da Fumonisina B1; Adaptado de Arruda et al., 2020 (26).

Ocratoxina

A Ocratoxina (OT) é metabolizada por fungos dos gêneros *Aspergillus* e *Penicillium*, subdivide-se em três grupos: A, B e C, quimicamente distintas umas das outras (27). A Ocratoxina A (OTA) possui uma molécula de cloro em sua estrutura molecular, sendo a de maior toxicidade e prevalência entre a família das OTs (27,28). Entre os muitos efeitos toxicológicos gerados pela OTA, como por exemplo: nefrotoxicidade, genotoxicidade com capacidade de gerar mutações, imunotoxicidade, potencial carcinogênico, entre outros (29), destacaremos os que têm potencial embriotóxico.

A OTA é um contaminante de grãos, carnes e frutas e, quando ingerida, tem elevado tempo de meia-vida em humanos, capacidade de passar pela barreira placentária e contaminar o leite materno (29). Um estudo utilizando camundongos relata que muitos dos efeitos da OTA observados nas proles também são observados em humanos, embora não se saiba os mecanismos exatos. Nesses camundongos, foram vistas anormalidades craniais provavelmente ocasionadas quando o período de exposição à micotoxina coincidiu com o de neurulação, como microcefalia, microftalmia, exencefalia, além de fissuras faciais e mandíbulas hipoplásicas (30).

Oócitos de porcos e camundongos são suscetíveis aos efeitos da OTA, gerando redução em sua taxa de maturação, alterações moleculares na expressão de genes oocitários, alterações epigenéticas e geração de estresse oxidativo, que leva à apoptose e autofagia

precipitadas (29). Mesmo em baixas concentrações, os efeitos ainda podem ser observados. Em 10 $\mu\text{mol/L}$ houve redução na expansão do cumulus e nas taxas de maturação nuclear, além de maior índice de apoptose das células do cumulus. Na dose de 1 $\mu\text{mol/L}$ também foi observada redução na taxa expansional do cumulus, mas sem apoptose, reduzindo a maturação e aumentando a porcentagem de oócitos imaturos (29). A qualidade do espermatozoides de camundongos também foi afetada pela OTA, havendo uma redução da motilidade dos gametas *in vitro* e uma redução ainda maior após 24 horas de exposição (31).

Em embriões de zebrafish, deformidades morfológicas e craniofaciais, baixo crescimento, edemas e alterações na curvatura do eixo corporal apareceram quando estes são expostos a doses de 0,05 μM de OTA. Já nas doses de 0,6 μM e 0,2 μM houve aparecimento de edemas e má-formação de nadadeiras e olhos (28). Foram observadas mortes precoces e tardias de embriões de galinhas expostos à OTA levando a uma menor taxa de eclodibilidade independentemente da dose da toxina (32).

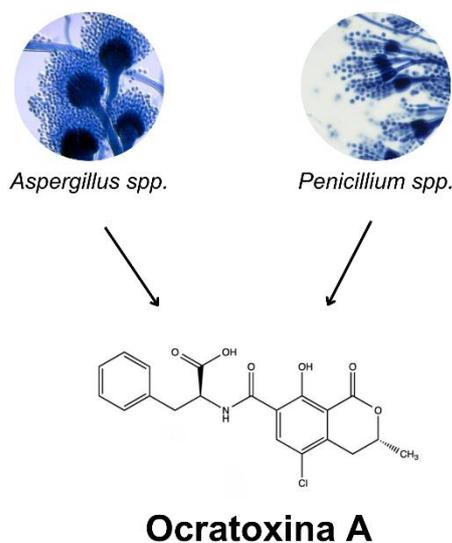


Figura 66: Estrutura química e agentes produtores da ocratoxina A; Adaptado de Haq et al., 2016 (28).

Zearalenona

Sintetizada por fungos do gênero *Fusarium*, como *Fusarium graminearum*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium equisetum* e *Fusarium nivalis*, a Zearalenona (ZEA) é majoritariamente encontrada em milho, trigo e outros cereais, devido aos problemas de estocagem, sendo a maior concentração encontrada em alimentos equivalente a 600ppm. A estrutura química da ZEA se assemelha à do estrógeno, sendo considerada um micoestrógeno. Dentro do organismo

de mamíferos, a ZEA sofre redução em α -zearalenol (maior atividade estrogênica) e β -zearalenol, ambas capazes de interagir com receptores estrogênicos, receptor estrogênico- α e receptor estrogênico- β , respectivamente, e competem com 17- β -estradiol (33,34,35).

Além de mimetizar o hormônio, a ZEA pode diminuir os níveis de progesterona e estradiol. Afeta principalmente o período inicial do desenvolvimento do embrião de porcos, fazendo com que haja diminuição na taxa de clivagens. Ademais, neste mesmo estudo, foi relatado um aumento da expressão dos genes BAX e BCL2L1, o que sugere que os blastocistos estejam progredindo para apoptose e, sendo assim, encontrados em menores quantidades (33).

Outro estudo experimental envolvendo embriões de camundongos relata que a ZEA tem efeitos adversos no desenvolvimento placentário, causando consequências pós-implantacionais, além de reabsorção de sítios de implantação, aumento de hemorragia placentária, diminuição de peso fetal e placentário, diminuição no número de camadas da placenta, desorganização do labirinto vascular e acúmulo de lipídeos. Todos esses efeitos foram observados, principalmente, na concentração de 40ppm (34).

Em relação às espécies reativas de oxigênio, estudos com zebrafish indicaram elevados níveis de estresse oxidativo, peroxidação de óxido nítrico e níveis reduzidos de biomarcadores antioxidantes, pois os níveis de glicina e glutatona, envolvidas na defesa celular e consequentemente no estresse oxidativo, estavam alterados. A Acetilcolina esterase foi inibida nos embriões dos peixes, gerando um potencial neurotóxico e houve alterações nos genes de reparo do DNA, controle do ciclo celular, glicólise, coagulação sanguínea e nas estruturas do citoesqueleto (36).

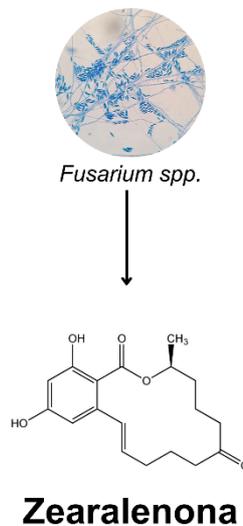


Figura 77: Estrutura química e agente produtor da Zearalenona; Adaptado de Annunziato et al., 2023 (36).

CONCLUSÃO

Diante de todos os artigos utilizados para construir essa revisão, a tabela a seguir resume os achados sobre os efeitos tóxicos causados pela exposição às micotoxinas selecionadas, sendo eles gerais e específicos na pré e pós-implantação embrionária.

Tabela 1: Resumo das respectivas micotoxinas e seus principais efeitos gerais e embriotóxicos na pré e pós-implantação; criada pelos autores (2024).

Micotoxina	Efeitos gerais	Efeitos na pré-implantação	Efeitos na pós-implantação
Aflatoxina	Hepatotoxicidade, carcinogênese, imunossupressão, teratogênese, embriotoxicidade.	Redução na expansão e diferenciação das células do cumulus e aumento da autofagia.	Redução do peso fetal.
Alternariol	Genotoxicidade, imunotoxicidade e embriotoxicidade.	Degradação embrionária e redução do potencial de implantação embrionário.	Redução do peso fetal.

Deoxinivalenol	Genotoxicidade, embriotoxicidade e imunotoxicidade.	Aumento da reabsorção embrionária.	Redução da taxa de sobrevivência fetal, malformações esqueléticas e acúmulo de EROs na placenta.
Fumonisina	Nefrotoxicidade, toxicidade pulmonar, citotoxicidade e embriotoxicidade.	Maturação oocitária prejudicada.	Alteração na concentração de folato.
Ocratoxina	Nefrotoxicidade, neurotoxicidade, genotoxicidade, imunotoxicidade, carcinogênese e embriotoxicidade.	Redução na taxa de maturação de oócitos, alterações no cumulus, redução da qualidade dos gametas.	Anormalidades craniais, fissuras faciais e mandíbulas hipoplásicas, edemas, má-formação de nadadeiras e olhos de zebrafish e menor taxa de eclodibilidade em galinhas.
Zearalenona	Genotoxicidade, citotoxicidade, neurotoxicidade e embriotoxicidade.	Diminuição na taxa de clivagens do embrião, menor quantidade de blastocistos.	Aumento de hemorragia placentária, diminuição de peso fetal e placentário, diminuição no número de camadas da placenta, desorganização do labirinto vascular e acúmulo de lipídeos.

Nesta revisão bibliográfica, foram abordadas características gerais de micotoxinas que contaminam produtos agrícolas e são ingeridas diariamente na dieta da população mundial. Os resultados apresentados em modelos experimentais demonstraram efeitos embriotóxicos diversos, que abrangem desde a maturação de gametas até fases pré e pós-implantacionais. Perante a presença dessas micotoxinas em fluido amniótico humano, apresentada em um estudo (4), levanta-se a hipótese de efeitos embriotóxicos similares aos observados em animais nos seres humanos. Além da necessidade de controle na taxa de contaminação de

alimentos por micotoxinas em países em desenvolvimento, destaca-se a importância de mais estudos para compreender efeitos embriotóxicos causados pelas micotoxinas em humanos.

REFERÊNCIAS

1. Yu J, Pedroso IR. Mycotoxins in Cereal-Based Products and Their Impacts on the Health of Humans, Livestock Animals and Pets. *Toxins*. 2023 Agosto: p. 480.
2. Yang C, Song G, Lim W. Effects of mycotoxin-contaminated feed on farm animals. *Journal of Hazardous Materials*. 2020 Maio: p. 122087.
3. Alshannaq A, Yu JH. Occurrence, Toxicity, and Analysis of Major Mycotoxins in Food. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017 Junho: p. 632.
4. Gromadzka C, Pankiewicz J, Beszterda M, Paczkowska M, Nowakowska B, Kocylowski R. The Presence of Mycotoxins in Human Amniotic Fluid. *Toxins*. 2021 Junho: p. 409.
5. Li Q, Yuan Q, Wang T, Zhan Y, Yang L, Fan Y, Lei H, Su J. Fumonisin B1 Inhibits Cell Proliferation and Decreases Barrier Function of Swine Umbilical Vein Endothelial Cells. *Toxins*. 2021 Dezembro: p. 863-863.
6. Jiang Y, Hansen PJ, Xiao J, Amaral TF, Vyas D, Adesogan AT. Aflatoxin compromises development of the preimplantation bovine embryo through mechanisms independent of reactive oxygen production. *Journal of Dairy Science*. 2019 Novembro: p. 10506-10513.
7. Sriwattanapong K, Slocum SL, Chawanthayatham S, Fedeles BI, Egner PA, Groopman JD. Editor's Highlight: Pregnancy Alters Aflatoxin B1 Metabolism and Increases DNA Damage in Mouse Liver. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*. 2017 Novembro: p. 173-179.
8. Chawanthayatham S, Thiantanawat A, Egner PA, Groopman JD, Wogan GN, Croy RG. Prenatal exposure of mice to the human liver carcinogen aflatoxin B1 reveals a critical window of susceptibility to genetic change. *International Journal of Cancer*. 2014 Agosto: p. 1254-1262.
9. Hartwig A, Arand M, Epe B, Guth S, Jahnke G, Lampen A. Mode of action-based risk assessment of genotoxic carcinogens. *Archives of Toxicology*. 2020 Junho: p. 1787-1877.
10. Lin YC, Li L, Makarova AV, Burgers PM, Stone MP, Lloyd RS. Error-prone Replication Bypass of the Primary Aflatoxin B1 DNA Adduct, AFB1-N7-Gua. 2014 Junho: p. 18497-18506.
11. Ivanovics B, Gazsi G, Reining M, Berta I, Poliska S, Toth M. Embryonic exposure to low concentrations of aflatoxin B1 triggers global transcriptomic changes, defective yolk lipid mobilization, abnormal gastrointestinal tract development and inflammation in zebrafish. *Journal of Hazardous Materials*. 2021 Agosto: p. 125788.

12. Liu J, Wang QC, Han J, Xiong B, Sun SC. Aflatoxin B1 is toxic to porcine oocyte maturation. *Mutagenesis*. 2015 Março: p. 527-535.
13. Marchese S, Polo A, Ariano A, Velotto S, Costantini S, Severino L. Aflatoxin B1 and M1: Biological Properties and Their Involvement in Cancer Development. *Toxins*. 2018 Maio.
14. Pickova D, Ostry V, Toman J, Malir F. Aflatoxins: History, Significant Milestones, Recent Data on Their Toxicity and Ways to Mitigation. *Toxins*. 2021 Junho: p. 399.
15. PubChem. PubChem. [Online].; 2023 [cited 2024 junho 14. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alternariol>.
16. Arcella D, Eskola M, Gómez RJA. Dietary exposure assessment to Alternaria toxins in the European population. *EFSA Journal*. 2016 Dezembro.
17. Huang C, Wang F, Chan W. Alternariol exerts embryotoxic and immunotoxic effects on mouse blastocysts through ROS-mediated apoptotic processes. *Toxicology Research*. 2021 Junho: p. 719-732.
18. Solhaug A, Eriksen GS, Holme JA. Mechanisms of Action and Toxicity of the Mycotoxin Alternariol: A Review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2016 Agosto: p. 533-539.
19. Toutouchi NS, Braber S, Land BV, Thijssen S, Garssen J, Folkerts G. Deoxynivalenol exposure during pregnancy has adverse effects on placental structure and immunity in mice model. *Reproductive Toxicology*. 2022 Setembro: p. 109-118.
20. Yu M, Chen L, Peng Z, Wang D, Song Y, Wang H. Embryotoxicity Caused by DON-Induced Oxidative Stress Mediated by Nrf2/HO-1 Pathway. *Toxins*. 2017 Junho: p. 188-188.
21. Yu M, Wei ZY, Xu ZH, Pan JQ, Chen JH. Oxidative Damage and Nrf2 Translocation Induced by Toxicities of Deoxynivalenol on the Placental and Embryo on Gestation Day 12.5 d and 18.5 d. *Toxins*. 2018 Setembro: p. 370-370.
22. Sobrova P, Adam V, Vasatkova A, Beklova M, Zeman L, Kizek R. Deoxynivalenol and its toxicity. *Interdisciplinary Toxicology*. 2010 Janeiro: p. 94-99.
23. Lumsangkul C, Chiang HI, Lo NW, Fan YK, Ju JC. Developmental Toxicity of Mycotoxin Fumonisin B1 in Animal Embryogenesis: An Overview. *Toxins*. 2019 Fevereiro: p. 114.
24. Zsolt C, Bartók T, Bock I, Horváth L, Lemli B, Zsidó BZ. Interaction of Fumonisin B1, N-Palmitoyl-Fumonisin B1, 5-O-Palmitoyl-Fumonisin B1, and Fumonisin B4 Mycotoxins with Human Serum Albumin and Their Toxic Impacts on Zebrafish Embryos. *Biomolecules*. 2023 Abril: p. 755-755.

25. Wang Y, Xu Y, Ju JQ, Liu JC, Sun SC. Fumonisin B1 exposure deteriorates oocyte quality by inducing organelle dysfunction and DNA damage in mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021 Outubro: p. 112598.
26. Chen J, Wen J, Tang Y, Shi J, Mu G, Yan R. Research Progress on Fumonisin B1 Contamination and Toxicity: A Review. *Molecules*. 2021 Agosto: p. 5238.
27. Arruda AD, Beretta A. Micotoxinas e seus efeitos à saúde humana: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2020.
28. Haq M, Gonzalez N, Mintz K, Jaja-Chimedza A, Jesus CLD, Lydon C. Teratogenicity of Ochratoxin A and the Degradation Product, Ochratoxin α , in the Zebrafish (*Danio rerio*) Embryo Model of Vertebrate Development. *Toxins*. 2016 Fevereiro: p. 40.
29. Dell'Aquila M, Asif S, Temerario L, Mastrorocco A, Marzano G, Martino NA. Ochratoxin A affects oocyte maturation and subsequent embryo. *Mycotoxin Research*. 2021 Setembro: p. 23-37.
30. Napoletano M, Pennino D, Izzo G, Maria SD, Ottaviano R, Ricciardi M. Ochratoxin A induces craniofacial malformation in mice acting on Dlx5 gene expression. *Frontiers in bioscience*. 2010 Janeiro: p. 133-142.
31. Zhang T, Wu RY, Zhao Y, Xu CS, Zhang WD, Ge W. Ochratoxin A exposure decreased sperm motility via the AMPK and PTEN signaling pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2018 Fevereiro: p. 49-57.
32. Bryla M, Damaziak K, Twarużek M, Waśkiewicz A, Stępień L, Roszko M. Toxicopathological effects of ochratoxin A and its diastereoisomer under in ovo conditions and in vitro evaluation of the toxicity of these toxins against the embryo *Gallus gallus* fibroblast cell line. *Poultry Science*. 2023 Fevereiro: p. 102413.
33. Wang H, Camargo Rodriguez O, Memili E. Mycotoxin Alpha-Zearalenol Impairs the Quality of Preimplantation Porcine Embryos. *Journal of Reproduction and Development*. 2012: p. 338-343.
34. Li R, Andersen CL, Hu L, Wang Z, Li Y, Nagy T. Dietary exposure to mycotoxin zearalenone (ZEA) during post-implantation adversely affects placental development in mice. *Reproductive toxicology*. 2019 Abril: p. 42-50.
35. Han X, Huangfu B, Xu T, Xu W, Asakiya C, Huang K. Research Progress of Safety of Zearalenone: A Review. *Toxins*. 2022 Junho: p. 386.
36. Annunziato M, Bashirova N, Eeza MNH, Lawson A, Benetti D, Stieglitz JD. High-Resolution Magic Angle Spinning (HRMAS) NMR Identifies Oxidative Stress and Impairment of Energy

Metabolism by Zearalenone in Embryonic Stages of Zebrafish (*Danio rerio*), Olive Flounder (*Paralichthys olivaceus*) and Yellowtail Snapper (*Ocyurus chrysur*). *Toxins*. 2023 Junho: p. 397–397.

37. Miranda De Castro I, Ramos Dos Anjos M, Da A, Teixeira S. Análise de Aflatoxinas B1, G1, B2 e G2 em Castanha-do-Brasil, Milho e Amendoim Utilizando Derivatização Pós-Coluna no Sistema Cromatográfico CLAE/ Kobra-Cell[®] /DFL [Internet]. Available from: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/977550/1/2013CTE0198.pdf>

AGRADECIMENTOS

Aos nossos pais, Patricia e Roberto, Tânia e Claudio, irmãos, Felipe e Guilherme, e familiares, agradecemos o apoio durante toda a graduação e antes disso também. Ao respeitarem nossas escolhas e sonharem conosco, vocês nos deram asas para voar ainda mais alto. Sem vocês, essa conquista não seria possível.

Às nossas amigas, Giulia, Mariana e Rafaela, que nos acompanharam nessa jornada, os últimos quatro anos não teriam sido tão especiais e engraçados, apesar dos altos e baixos, sem nossos almoços, partidas de UNO e fofocas na escada.

Ao nosso orientador e professor, Rodrigo Alessandro Riemma Vela, agradecemos a ajuda e os ensinamentos que tornaram esse projeto o que ele é. Sua colaboração foi imprescindível para finalizarmos mais essa etapa em nossas vidas.

À Lívia, que é uma presença constante nos meus dias desde 2008. Entramos lado a lado no nosso primeiro dia de aula na escola e agora, 16 anos depois, estamos realizando algo grandioso do mesmo jeito que começamos: juntas. Desejo que seu futuro seja brilhante e que nossa amizade continue crescendo.

À Leticia, que esteve comigo desde que me entendo por gente, não poderia ter tido uma melhor parceira para trilhar essa jornada incrível. Hoje encerramos mais um ciclo juntas, que venham muitos outros. Desejo-te muito sucesso e conquistas dignas da pessoa brilhante que você é.