



Ministero della Salute

SEZIONE SICUREZZA ALIMENTARE - CNSA (COMITATO NAZIONALE PER LA SICUREZZA ALIMENTARE)

PARERE DEL 24 FEBBRAIO 2021

Micotossine non regolamentate: Metaboliti dell'aflatossina B1 (aflatossina M1 e aflatossicolo) e sterigmatocistina in prodotti lattiero-caseari

Sommario/Abstract

L'aflatossina B1 (AFB1) e la sterigmatocistina sono prodotte dal fungo *Aspergillus* sp. L'AFB1, una volta ingerita, viene metabolizzata prevalentemente nel fegato; aflatossina M1 e aflatossicolo sono i suoi principali metaboliti. La sterigmatocistina, prodotta in oltre 55 generi di funghi, è strutturalmente simile alla AFB1 e alcuni autori la considerano un suo precursore, diretto o indiretto. Sia i metaboliti di AFB1 sia la sterigmatocistina sono considerati come cancerogeni genotossici, anche se meno potenti di AFB1. E' pertanto importante valutare i possibili rischi per la salute dell'esposizione attraverso specifiche filiere alimentari. Sulla base delle conoscenze attuali e dei dati disponibili, è stata effettuata una valutazione del rischio di esposizione del consumatore ad aflatossina M1, aflatossicolo e sterigmatocistina, attraverso il consumo di latte e prodotti lattiero-caseari. L'aflatossina M1 è il metabolita principale della AFB1 nel latte dei mammiferi, ruminanti e non: i numerosi dati disponibili per il latte italiano non evidenziano particolari problemi, mentre i dati relativi ai formaggi sono molto variabili e legati al fattore di concentrazione e alla ripartizione fra proteine del siero e caseine. Per quanto riguarda l'aflatossicolo e la sterigmatocistina in latte e derivati, i dati disponibili sono molto limitati. La presenza nei latticini può originare da mangimi contaminati con AFB1 (aspetto predominante per la AFM1) oppure da infestazioni fungine incontrollate durante i processi di maturazione.

Considerate le preoccupanti caratteristiche delle micotossine in esame, il CNSA raccomanda di mantenere e rafforzare le misure di controllo e prevenzione già in atto per le filiere lattiero-casearie; e di effettuare studi specifici per i metaboliti dell'aflatossina B1 in questione e per la sterigmatocistina



Ministero della Salute

sul latte di tutte le specie e sui suoi derivati per una più accurata valutazione dell'esposizione attraverso il consumo di questi alimenti e dei potenziali rischi per la salute, anche ai fini di un eventuale valutazione di estensione delle misure di controllo.

Parole chiave

Aflatossina M1, Aflatossicolo, Sterigmatocistina, Valutazione del rischio di esposizione, Prodotti lattiero-caseari

Introduzione

I cambiamenti climatici in atto possono portare ad un incremento della contaminazione delle filiere alimentari da funghi micotossigeni, tra cui i funghi produttori di aflatossine inclusa la aflatossina B1. In particolare, maggiori livelli di aflatossina B1 potranno causare un incremento di aflatossina M1 ed aflatossicolo, suoi metaboliti, nel latte. Per quanto manchino studi *ad hoc*, è del tutto plausibile che analoghe considerazioni valgano per la sterigmatocistina, in quanto può essere prodotta dai medesimi ceppi fungini su analoghi substrati.

Per l'importanza dell'argomento, la valutazione del rischio di esposizione del consumatore alle micotossine è stata inserita nella "Programmazione delle attività del CNSA in materia di valutazione e comunicazione del rischio in sicurezza alimentare", predisposta dalla Direzione generale degli Organi collegiali per la tutela della salute, in coordinamento con altre Direzioni generali del Ministero della salute e con la Sezione consultiva delle associazioni dei consumatori e dei produttori in materia di sicurezza alimentare del CNSA.

In considerazione della vastità dell'argomento, che comprende contesti diversi e diverse problematiche, è apparso opportuno procedere per fasi successive.

In particolare, il presente parere, elaborato sulla base della Relazione tecnica predisposta in collaborazione con il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Micotossine, è relativo alle informazioni disponibili sui metaboliti dell'aflatossina B1 (aflatossina M1 e aflatossicolo) e sulla sterigmatocistina nei prodotti lattiero-caseari.



Ministero della Salute

Basi normative

Il Regolamento (CE), n. 1881/2006 e s.m., che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari, nell'Allegato - Tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari, Parte 2 - Micotossine, individua i tenori massimi di aflatossina M1 nel latte crudo, nel latte trattato termicamente e nel latte destinato alla fabbricazione di prodotti a base di latte. Ad oggi non sono stati stabiliti limiti di riferimento per aflatossicolo e sterigmatocistina.

Per la valutazione dei tenori di aflatossina M1 nei formaggi a base di latte vaccino, il Ministero della salute, con Circolare n.70600 del 23/12/2019, ha adottato i seguenti Fattori di concentrazione (FC), individuati da un gruppo di lavoro *ad hoc* coordinato dal LNR per le Micotossine:

Categoria di formaggi	FC
Formaggi a pasta molle (MFFB \geq 68%)	3
Formaggi a pasta semi-molle ($62 \leq$ MFFB<68%)	4
Formaggi a pasta semi-dura ($55 \leq$ MFFB<62%) e a pasta dura ($47 \leq$ MFFB<55%)	5
Formaggi a pasta extra-dura (MFFB<47)	6

Per l'aflatossina M1 in formaggi ottenuti da latte non bovino e per i prodotti derivati dal siero si continuano ad applicare i fattori di concentrazione adottati con Circolare del Ministero della salute n.28454 del 3/7/2013, stabiliti con Parere CNSA n. 13 del 10 giugno 2013 (3,0 per i formaggi a pasta tenera e prodotti derivati dal siero; 5,5 per i formaggi a pasta dura).

Analisi delle conoscenze attuali

L'aflatossina B1 (AFB1) e la sterigmatocistina (STC) sono prodotte dal fungo *Aspergillus* sp e la loro presenza negli alimenti è il risultato della contaminazione fungina, prevalentemente nei cereali. L'AFB1, una volta ingerita, viene metabolizzata prevalentemente nel fegato; aflatossina M1 (AFM1) e aflatossicolo (AFL) sono i suoi principali metaboliti. La formazione dell'aflatossicolo avviene attraverso una reazione reversibile; pertanto l'aflatossicolo può essere considerato un composto di



Ministero della Salute

riserva dell'AFB1, prolungando la permanenza del composto parentale nell'organismo.

La sterigmatocistina (STC), prodotta in oltre 55 generi di funghi, è strutturalmente simile alla AFB1 e alcuni autori la considerano un suo precursore, diretto o indiretto.

Essendo analoghi dell'AFB1, AFM1, AFL e STC possono andare incontro a reazioni di epossidazione dando luogo a composti altamente reattivi che si possono legare al DNA promuovendo l'attività cancerogena. Gli epossidi possono legarsi al glutatione e all'acido glucuronico ed essere eliminati dall'organismo attraverso le urine, il latte e le feci.

Aflatossina M1

Il latte è una delle principali vie di escrezione di AFM1; inoltre, data la sua capacità di legarsi alle proteine del latte, si ritrova anche nei prodotti lattiero-caseari ottenuti dal latte di bestiame che ha ingerito mangime contaminato. La contaminazione del latte e dei prodotti derivati deriva principalmente dalla contaminazione del mangime e i dati disponibili mostrano una diretta correlazione tra la contaminazione da AFM1 nel latte e le quantità di AFB1 nel mangime. I mangimi maggiormente contaminati sono risultati quelli contenenti le farine di arachidi, di semi di cotone e il mais. Tuttavia, il mais, per i volumi consumati a livello mondiale e le particolari condizioni di crescita, risulta essere il maggior responsabile della contaminazione da AFB1.

Per quanto concerne lo scenario italiano, uno studio condotto su un ampio numero di campioni di latte vaccino nel periodo 2013-2018 ha individuato valori medi di AFM1 compresi fra 0,0099 e 0,0136 µg/kg, con una percentuale di campioni oltre il limite di 0,050 µg/kg dello 0,20%. I dati relativi al 2019 mostrano valori compresi fra 0,0066-0,0088 µg/kg, in netto calo rispetto ai valori riscontrati nei periodi precedenti. Queste concentrazioni sono almeno 3,6 volte inferiori al limite indicato nel Reg CE 1881/2006. I dati sul latte ovicaprino italiano hanno mostrato valori generalmente inferiori al limite di determinazione analitica (LOD) di 5 ng/L. Solo limitate informazioni sui livelli di contaminazione su latte di bufala sono riportati in letteratura nonostante il ruolo significativo nell'industria casearia italiana.

Durante il processo di caseificazione, l'AFM1 si ripartisce tra le proteine della cagliata (caseine) e del siero. La presenza di AFM1 nei formaggi varia sensibilmente in funzione di diversi fattori quali:



Ministero della Salute

il tipo di formaggio, la tecnologia, la quantità di acqua rimossa nella lavorazione, il pH della salamoia, il grado di contaminazione del latte. Sperimentazioni effettuate su diversi tipi di formaggio a pasta molle e dura dicono che la quantità di AFM1 nella cagliata costituisce il 40-60% di quella presente nel latte, mentre la restante quota rimane nel siero. Al di là della quantità totale riscontrata, la concentrazione di AFM1 nella cagliata è estremamente variabile. Analisi effettuate su Grana Padano e Parmigiano Reggiano (12 mesi di stagionatura) hanno mostrato livelli di contaminazione inferiori al limite di rivelabilità del metodo analitico (LOD uguale a 0,030 µg/kg) nel 67% dei campioni, mentre i restanti avevano concentrazioni di AFM1 compresi fra 0,035 e 0,090 µg/kg, ben lontane dal valore di 0,25 µg/kg, che si ottiene considerando il fattore di concentrazione per i formaggi a pasta dura di 5 (v. sopra, Circolare Min. Salute n.70600 del 23/12/2019). I dati su latte e formaggi ovini riportati per Pecorino Romano (8 mesi di stagionatura), pecorino a pasta semicotta e pecorino a pasta cruda hanno mostrato una tendenza simile ai formaggi bovini, con valori di AFM1 inferiori ai 0,275 µg/kg, concentrazione che si ottiene utilizzando il fattore di concentrazione 5.5 (Circolare del Ministero della salute n.28454 del 3/7/2013). In generale, le analisi condotte su formaggi ottenuti da differenti specie di animali lattiferi quali bovini, bufalo, pecora, capra, e misto capra-pecora hanno mostrato in tutti i casi valori di AFM1 inferiori a quelli massimi derivati dai rispettivi fattori di concentrazione (v. sopra, Circolari Min. Salute n.70600 del 23/12/2019 per i formaggi da latte bovino e n.28454 del 3/7/2013 per i formaggi da latte di altre specie). Mentre questi dati mostrano che in Italia vi è un buon controllo di filiera, la capacità della AFM1 di concentrarsi significativamente nei formaggi rispetto al latte di partenza è reale e indica la necessità di continuare a tenere alta la guardia. Per quanto riguarda gli altri derivati lattiero caseari (ricotta, yogurt e altri prodotti fermentati) la contaminazione è correlata alla percentuale di micotossine che non si sono legate alla caseina e rimangono nel siero. In particolare, per la ricotta, evidenze sperimentali hanno chiarito che il trattamento con il calore con conseguente denaturazione delle proteine inibisce il legame con le micotossine, che durante il processo tecnologico rimangono nel siero. Invece la contaminazione dello yogurt e prodotti simili quali il kefir è direttamente proporzionale al loro contenuto nel latte di partenza; tuttavia, numerosi studi hanno messo in evidenza la capacità detossificante di alcuni batteri e lieviti nei confronti di AFM1.



Ministero della Salute

Aflatossicolo

L'aflatossicolo è un metabolita idrossilato di AFB1, che può essere coniugato all'acido glucuronico ed escreto attraverso le urine e il latte e trasformato in epossido nel fegato e nei reni formando addotti al DNA. AFL ha una potenza genotossica di circa il 70% rispetto a AFB1. Secondo la valutazione di EFSA (2020), la scala della potenza genotossica delle aflatossine, basata su cellule epatiche umane, indica che AFL ha una potenza inferiore a AFB1 ma superiore a AFM1. È plausibile che AFL sia genotossico e cancerogeno *in vivo*, anche se mancano studi specifici in tal senso. Altri effetti tossici dovuti a AFL appaiono analoghi a quelli della AFB1 e riguardano immunodepressione, epatotossicità, cirrosi, epatiti, effetti teratogeni e aborto.

Oltre che in uova, cereali, frutta secca, pollame, AFL è stato ritrovato in campioni di latte, bovino e caprino, e di formaggio, sebbene la letteratura in merito sia molto limitata. Come per AFM1 la contaminazione del latte da AFL è in relazione al consumo di mangimi contaminati. Nel latte e nel formaggio, AFL si lega alle proteine in particolare alla caseina e non è dipendente dalla concentrazione del grasso. La pastorizzazione del latte non modifica il contenuto di AFL come pure i processi di fermentazione e di lavorazione del latte.

Sterigmatocistina

I limitati dati tossicologici *in vivo* indicano che i bersagli principali della STC sono il fegato e il rene. In termini di potenza di dose, l'epatotossicità è stimata 1/10 di quella dell'AFB1. La STC è un composto genotossico, in grado di indurre danni cromosomici sia *in vitro* che *in vivo*; inoltre, la STC mostra una spiccata citotossicità in cellule di diversa origine con induzione dell'apoptosi. In accordo con gli effetti osservati *in vitro*, STC è riconosciuta come un cancerogeno *in vivo* in diverse specie animali ed un possibile agente cancerogeno per gli esseri umani, classificato come appartenente al gruppo 2B, dalla "International Agency for Research on Cancer" (IARC). EFSA considera che l'effetto cancerogeno *in vivo* della STC abbia una potenza di circa tre ordini di grandezza inferiore rispetto a AFB1.

Sebbene i funghi produttori di STC siano ampiamente diffusi in natura, pochi sono i lavori che



Ministero della Salute

riportano contaminazioni legate alla presenza di questa micotossina in latte e derivati. La maggior parte riportano dati su cereali, avena, mais, riso e soia e in misura minore nel formaggio, mentre non si hanno dati sulla contaminazione ambientale. Per quanto riguarda il latte, nel 2013 EFSA ha evidenziato la mancanza di dati sufficienti per valutare il tasso di trasferimento di STC nel latte di ruminanti alimentati con mangimi contaminati. Ad oggi la disponibilità di dati è troppo ridotta per valutare se STC passi dal mangime al latte e da questo ai latticini. Per quanto riguarda il formaggio i dati disponibili suggeriscono che la contaminazione si verifichi in particolare in superficie, nei primi 2 cm di strato esterno, a seguito dell'infestazione da muffe durante la maturazione e lo stoccaggio. Non sono disponibili in letteratura dati italiani sulla presenza di STC nel latte o nei formaggi. Indagini effettuate contaminando sperimentalmente forme di grana con diverse tipologie di funghi, incubati fra i 10 e 30°C per 14 giorni, hanno messo in evidenza la produzione di diverse micotossine fra le quali la STC, che, assieme all'ocratossina A, migrava dal micelio nella crosta del formaggio.

Valutazione del rischio di esposizione

La presente valutazione del rischio di esposizione del consumatore ad aflatossina M1, aflatossicolo e sterigmatocistina, attraverso il consumo di latte e prodotti lattiero-caseari è stata effettuata sulla base dei dati sui consumi dello studio INRAN-SCAI condotto nel 2005-2006 dall'ex Istituto Nazionale per la Ricerca degli Alimenti e Nutrizione (INRAN; oggi CREA), disponibili sul Comprehensive European Database di EFSA (<https://www.efsa.europa.eu/it/food-consumption/comprehensive-database>) e sul database FAO/WHO GIFT | Global Individual Food consumption data Tool (<http://www.fao.org/gift-individual-food-consumption/en/>).

Aflatossina M1

Secondo il parere EFSA 2020, il latte e i prodotti a base di latte fermentato sono i principali contributori all'esposizione media complessiva di AFM1 in tutte le fasce d'età. In particolare, il latte e i prodotti liquidi contribuiscono per l'87-89% alla esposizione nei bambini e nei ragazzi, il formaggio per il 72% negli adulti.

EFSA ha stimato per AFM1 una benchmark dose (BMDL10) pari a 0,4 µg/kg/day e una potenza



Ministero della Salute

cancerogena pari a 0,1 rispetto alla AFB1. La valutazione del rischio ha messo in evidenza che in alcuni scenari per la sola AFM1, i valori di MOE (margine di esposizione) erano inferiori al valore di 10.000, considerandoli pertanto indicativi di un possibile rischio per la salute; pertanto, EFSA raccomanda di alzare l'attenzione nei confronti dell'esposizione a AFM1, soprattutto delle fasce più giovani.

Nonostante le concentrazioni di AFM1 trovate in campioni di latte in Italia siano 3,6 volte inferiori al limite indicato nel Reg CE 1881/2006, se utilizzate per la stima dell'esposizione di bambini di età compresa tra 1-3 anni e 3-10 anni, considerando i consumi medi per l'Italia, evidenziano un'assunzione giornaliera di AFM1 attraverso il latte di 0,3 e 0,10 ng/kg p.c. die. Questi valori di esposizione sono comparabili con i valori minimi calcolati da EFSA per le stesse classi di età. Per gli adulti, considerando un consumo di latte pari a 95,6 ml si ottiene un'esposizione di 0,02ng/kg p.c. die. Le fasce di età maggiormente esposte e dunque con rischio più elevato sono rappresentate dalla prima infanzia (0-1 anni) e dai bambini piccoli (1-3 anni) e non la fascia degli adulti.

Per quanto riguarda i formaggi, i valori di AFM1 ritrovati in Italia in campioni di Parmigiano e pecorino variavano da 30 a 90 ng/kg. Nei bambini di età compresa tra 3 e 10 anni il consumo di Parmigiano rappresenta il 13% del consumo totale di formaggio secondo solo alla mozzarella (54%). La possibile esposizione giornaliera dei bambini a AFM1 attraverso il consumo di Parmigiano, valutato in 6g/die, considerando i livelli di AFM1 di 30 e 90 ng/Kg come valori estremi misurati, può essere stimata intorno ai 7 pg/kg p.c. Per gli adulti invece, considerando un consumo di 7g/die di Parmigiano Reggiano, si ottiene un'esposizione di 3 pg/kg p.c. die. Confrontando i valori di esposizione attraverso formaggi tipici italiani con i dati di esposizione attraverso la dieta totale riportati da EFSA (2020), si osserva che l'esposizione è un millesimo della dieta totale. EFSA ha calcolato il valore di Margine di Esposizione (MOE) per AFM1 per i bambini delle varie fasce di età compresa tra 1 e 10 anni, sulla base dei valori di esposizione a AFM1 attraverso la dieta totale nei paesi europei compresa tra 0,45 e 1,8 ng/kg p.c. die. I valori di MOE così ottenuti sono risultati inferiori a 10.000 indicando un potenziale rischio di salute per i bambini ancorché non per gli adulti.



Ministero della Salute

Aflatossicolo

Il pH sembra avere un ruolo nel processo di conversione da aflatossina B1 ad aflatossicolo e viceversa, dunque tale processo potrebbe essere favorito durante la digestione del latte da parte dell'uomo dove la pepsina abbassa il pH.

Sebbene i dati di presenza in latte e formaggi siano limitati ad una realtà extraeuropea, un tentativo di stima dell'esposizione di bambini e adulti può essere fatto utilizzando i livelli di AFL disponibili e i dati sui consumi di latte e formaggio in Italia. In questo quadro, i bambini (3-10 anni, 25 kg di peso medio), andrebbero incontro a un'esposizione rispettivamente di 1,99 ng/kg pc e di 10,4 ng/kg pc, al giorno, considerato un consumo di latte pari a 178 ml di latte/die e formaggio di 20 g/die e con riferimento alla concentrazione media di 0,28 ng/ml e di 13 ng/g di AFL.

Gli adulti (18-65 anni, 70 kg peso medio) avrebbero un'esposizione di 0,38 e 5,57 ng/kg pc attraverso il consumo di latte e di formaggio, rispettivamente, sulla base di un consumo di 95,6 ml/die di latte e di 30 g/die di formaggio e considerate le concentrazioni in matrice riportate sopra.

Il valore dell'esposizione dei bambini attraverso il consumo di latte così calcolato è comparabile ai valori massimi di esposizione attraverso la dieta riportati da EFSA, pari a 1.8 ng/kg pc per die (LB) e 7.0 ng/kg pc per die (UB) per AFB1 e pari a 1.6/2.0 ng/kg pc per day (LB/UB) e 6.2/7.9 ng/kg pc per day, al 95°th, per AFM1. EFSA ha calcolato che per questi valori di esposizione il MOE risultava essere inferiore al valore di 10.000 e dunque tale esposizione comporta un problema di salute.

Supponendo che l'AFL presente possa essere interamente convertito a AFB1 e sapendo che il suo potenziale genotossico è intermedio tra quello di AFB1 e AFM1, si può sostenere che le concentrazioni di AFL riportate per latte e formaggio possano rappresentare un rischio per la salute, e dunque si rende necessaria un'indagine conoscitiva dei livelli di esposizione della popolazione infantile e adulta in Italia.

Sterigmatocistina

Sulla base dei limitati dati disponibili, EFSA ha definito nel 2013 una Benchmark Dose 10% (limite di confidenza inferiore 95% BMDL10) di 0,16 mg/kg p.c. EFSA notava, in aggiunta, che l'effetto cancerogeno *in vivo* della STC ha una potenza di circa tre ordini di grandezza inferiore rispetto a



Ministero della Salute

AFB1. Poiché i dati sulla presenza di STC negli alimenti, compresi i latticini, erano limitati, nel suo parere del 2013, EFSA non ha ritenuto di poter effettuare una adeguata valutazione dell'esposizione umana.

Nel presente parere, volendo fornire un'indicazione sui possibili livelli di esposizione attraverso i formaggi - che rappresentano il prodotto della filiera lattiero-casearia più vulnerabile alla STC - si è considerato come caso "ragionevolmente peggiore" e a titolo *meramente indicativo* il valore di 0.87µg/kg riportato in letteratura. Sulla base dei consumi in Italia, si è calcolato per la fascia di età dei bambini tra i 3 e i 10 anni un'esposizione al giorno pari a 0,70 ng/kg p.c. die di STC attraverso il consumo di formaggio a pasta dura di 20g/die e per gli adulti tra i 18 e i 65 anni un'esposizione di 0,37 ng/kg p.c. die, per un consumo di formaggi a pasta dura di 30g/die.

Considerando la BMDL10 di 0,16 mg/kg p.c. (vale a dire 160 microgrammi/kg), il MOE sarebbe superiore a 100.000, indicando un basso rischio per la salute.

Tuttavia, non essendo disponibili dati nazionali sistematici e verificati sui contenuti di STC negli alimenti, questo calcolo intende fornire solo un'indicazione della possibile esposizione alla STC attraverso i latticini nella popolazione italiana.

Conclusioni

I numerosi dati disponibili per aflatossina M1 nel latte italiano non evidenziano particolari problemi per la popolazione adulta, infatti i programmi di controllo evidenziano che le concentrazioni nel latte sono in massima parte entro i limiti legali; tuttavia, ai fini di una più accurata valutazione del rischio, il CNSA raccomanda una maggiore attenzione all'esposizione della fascia di popolazione da 1 a 10 anni per la quale maggiore è il consumo di latte e prodotti derivati.

Per contro, i dati relativi ai formaggi sono scarsi, molto variabili e legati al fattore di concentrazione e alla ripartizione fra proteine del siero e caseine. Pertanto, il CNSA raccomanda la raccolta di ulteriori dati relativi alla possibile contaminazione delle filiere casearie, in quanto i livelli di aflatossina M1 potrebbero andare incontro ad un significativo incremento dovuto al fattore di concentrazione in specifici prodotti.

Per quanto riguarda l'aflatossicolo, i pochi dati disponibili convergono nel dimostrare la sua presenza



Ministero della Salute

nel latte e nei formaggi. La tossicità, il potenziale genotossico e la possibilità di riconversione di aflatossicolo in aflatossina B1 nell'organismo rendono necessari studi sulla presenza di aflatossicolo negli alimenti e sull'esposizione del consumatore, anche attraverso studi di biomonitoraggio. Inoltre, la determinazione di aflatossicolo nel latte materno permetterebbe una valutazione dell'esposizione dei bambini entro il primo anno di vita.

Le conoscenze attuali sulla sterigmatocistina in latte e derivati non sono sufficienti per una valutazione del rischio. Sulla base dei dati disponibili, si può ritenere che i formaggi rappresentino il prodotto della filiera lattiero-casearia più vulnerabile alla sterigmatocistina ed è plausibile che ciò avvenga principalmente per contaminazione diretta dei prodotti durante la maturazione. Tuttavia, i dati sono insufficienti per quantificare il ruolo dei formaggi nel quadro della esposizione alimentare complessiva a sterigmatocistina. Inoltre, i dati disponibili non consentono di trarre conclusioni sulla possibilità che la sterigmatocistina presente nei mangimi venga trasferita al latte.

In considerazione della rilevanza del latte e dei prodotti lattiero caseari nella dieta, la Sezione sicurezza alimentare rileva la necessità di ulteriori studi:

- ❖ per la determinazione dei livelli di aflatossicolo e aflatossina M1 in latte e prodotti lattiero-caseari italiani - comprese le filiere del latte ovino, caprino e bufalino - al fine di disporre di elementi utili per una più accurata valutazione dell'esposizione attraverso il consumo di questi alimenti;
- ❖ per la valutazione della contaminazione da sterigmatocistina in diversi tipi di formaggi, soprattutto stagionati e sottoposti a condizioni di maturazione particolari, al fine di disporre di dati significativi per la valutazione della possibile esposizione attraverso la dieta;
- ❖ per la valutazione della possibile contaminazione del latte da sterigmatocistina a partire dai mangimi, anche al fine di identificare le migliori strategie di prevenzione.

In attesa delle risultanze dei citati studi scientifici, la Sezione raccomanda di porre particolare attenzione alle attività di prevenzione delle contaminazioni fungine di alimenti per l'uomo e per gli animali.

Per quanto riguarda aflatossina M1 e aflatossicolo, possono essere applicate misure preventive per il controllo della contaminazione dei mangimi da aflatossina B1 nelle fasi di Pre-raccolta, Raccolta e



Ministero della Salute

Post-raccolta:

- ❖ Pre-raccolta: scelta di varietà di foraggi resistenti alla colonizzazione da parte di funghi produttori di micotossine e allo stress idrico; applicazione di idonee pratiche agronomiche di avvicendamenti colturali, fertilizzazione, contrasto alle infestanti, trattamenti antiparassitari;
- ❖ Raccolta: anticipare le condizioni ambientali favorevoli alla produzione di micotossine (es. temperatura superiori a 30°C);
- ❖ Post-raccolta: corretto stoccaggio in ambienti di conservazione in cui le concentrazioni di ossigeno risultino inferiori all'1% e rapida essiccazione.

Per quanto riguarda la sterigmatocistina, possono essere adottate misure preventive negli stabilimenti di produzione dei formaggi per sfavorire la crescita dei funghi micotossigeni.

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE 1 - CNSA
*F.to Prof Giorgio CALABRESE

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE
Direttore Ufficio 2 - DGOCTS
*F.to Dott.ssa Rossana VALENTINI

* Firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art.3, comma 2, del D.lgs.39/1993



Ministero della Salute

Riferimenti bibliografici e link utili

- Abd Alla, E.A.M., Metwally, M.M., Mehriz, A.M., Abu Sree, Y.H. 1996. Sterigmatocystin : Incidence, fate and production by *Aspergillus versicolor* in Ras cheese. *Nahrung* 40, 6, S. 310-313.
- Aguilera-Luiz, M. M., Plaza-Bolaños, P., Romero-González, R., Martínez Vidal J. L., Garrido Frenich, A. 2011. Comparison of the efficiency of different extraction methods for the simultaneous determination of mycotoxins and pesticides in milk samples by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* volume 399, pages 2863–2875.
- Akkaya, L., Birdane, Y.O., Oguz, H., Cemek, M. 2006. Occurrence of aflatoxin M1 in yogurt samples from Afyonkarahisar, Turkey. *Bull Vet Inst Pulawy* 50, 517-519.
- Awaisheh, S.S., Rahahleh, R.J., Algroom, R.M., Al-Bakheit, A.A., Al-Khaza'leh, J.M., Al-Dababseh, B.A. 2019. Contamination level and exposure assessment to Aflatoxin M1 in Jordanian infant milk formulas. *Italian Journal of Food Safety*. 8, 8263.
- Battacone, G., Palomba, M., Usai, M.G., Pulina, G. 2003. Transfer of Aflatoxin from Feed to Milk and Curd and Sarda Ewes with different milk production level. *Italian Journal of Animal Science*. 2. 530-532.
- Battacone, G., Nudda, A., Palomba, M., Pascale, M., Nicolussi, P., Pulina, G. 2005. Transfer of Aflatoxin B1 from Feed to Milk and from Milk to Curd and Whey in Dairy Sheep Fed Artificially Contaminated Concentrates. *Journal of dairy science*. 88. 3063-9. 10.3168/jds.S0022-0302(05)72987-8.
- Battilani, P., Costa, L.G., Dossena, A., Gullino, M.L., Marchelli, R., Galaverna, G., Pietri, A., Dall'Asta, C., Giorni, P., Spadaro, D., Gualla, A. 2009. Scientific/Technical Report submitted to EFSA CFP/EFSA/CONTAM/2008/01 Scientific information on mycotoxins and natural plant toxicants. <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/24e.pdf>
- Bertuzzi, T., Romani, M., Rastelli, S., Mulazzi, A., Pietri, A. 2017. Sterigmatocystin Occurrence in Paddy and Processed Rice Produced in Italy in the Years 2014-2015 and Distribution in Milled Rice Fractions. *Toxins* 9(3):86 DOI:10.3390/toxins9030086
- Bhatnagar, D., McCormick S.P., Lee, L.S., Hill, R.A. 1987. Identification of O-



Ministero della Salute

Methylsterigmatocystin as an Aflatoxin B1 and G, Precursor in *Aspergillus parasiticus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 53,5:1028-1033.

-Bogalho, F., Duarte, S., Cardoso, M., Almeida, A., Cabeças, R., Lino, C., Pena, A. 2018. Exposure assessment of Portuguese infants to aflatoxin M1 in breast milk and maternal social-demographical and food consumption determinants. *Food Control* 90, 140–145. doi: 10.1016/j.foodcont.2018.02.043

-Böhm, J., De Saeger, S., Edler, L. 2013. Scientific Opinion on the risk for public and animal health related to the presence of sterigmatocystin in food and feed. *EFSA J.* 11: 1–81.

-Bünger, J., Westphal, G., Mönnich, A., Hinnendahl, B., Hallier, E., Müller, M. 2004. Cytotoxicity of occupationally and environmentally relevant mycotoxins *Toxicology* 202, 199–211 DOI: 10.1016/j.tox.2004.05.007

-Carvajal-Moreno, M., Vargas-Ortiz, M., Hernández-Camarillo, E., Ruiz-Velasco, S., Rojo-Callejas, F. 2019. Presence of unreported carcinogens, Aflatoxins and their hydroxylated metabolites, in industrialized Oaxaca cheese from Mexico City. *Food and Chemical Toxicology* 124, 128–138.

-Carvajal, M., Rojo, F., Méndez, I., Bolaños, A. 2003. Aflatoxin B1 and its interconverting metabolite Aflatoxicol in milk. Situation in Mexico. *Food Addit. Contam.* 20, 1077–1086.

-Gruber-Dorninger, C., Novak, B., Nagl, V., Berthiller, F. 2017. Emerging Mycotoxins: Beyond Traditionally Determined Food Contaminants *J.Agric. Food Chem.* 2017, 65, 33, 7052–7070 <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03413>

-Cole, R.J., Cox, R.H. 1981. *Handbook of Toxic Fungal Metabolites*. New York, Academic Press, 1-66.

-Cossu, F., Scarano, C., Moniello, G., Spanu, C., Pittau, D., Viridis, S., De Santis, EPL. 2011. Determinazione dell'alflatossina M1 nel latte e nei formaggi ovini. *A.I.V.I online* Giugno 2011, vol. 1 n. 0.

-Costamagna, D., Gaggiotti, M., Chiericatti, C.A., Costabel, L., Audero, G.M.L., Taverna M., Signorini M.L. 2019. Quantification of aflatoxin M1 carry-over rate from feed to soft cheese. *Tox. Rep.* 6, 782–787. doi: 10.1016/j.toxrep.2019.07.004.

-Creppy, E.E. 2002. Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicol. Lett.* 127: 19-28.

Decontardi, S., Soares, C., Lima, N., Battilani, P. 2018. Polyphasic identification of *Penicillia* and



Ministero della Salute

Aspergilli isolated from Italian grana cheese. Food Microbiology. 73, 137-149.

-De Roma, A., Rossini, C., Ritieni, A., Gallo, P. 2017. A survey on the Aflatoxin M1 occurrence and seasonal variation in buffalo and cow milk from Southern Italy. Food Control 81:30-33.

Dobson, A.D.W. 2017. Cheese (Fourth edition), Chemistry, Physics and Microbiology. Chapter 23 - Mycotoxins in Cheese. Pages 595-601.

-EFSA 2013. Scientific opinion on the risk for public and animal health related to the presence of sterigmatocystin in food and feed. EFSA J. 11:3254. doi:10.2903/j.efsa.2013.3254

-EFSA 2020 CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain) Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, Grasl-Kraupp B, Hogstrand C, Hoogenboom LR, Leblanc J-C, Nebbia CS, Nielsen E, Ntzani E, Petersen A, Sand S, Schwerdtle T, Vleminckx C, Marko D, Oswald IP, Piersma A, Routledge M, Schlatter J, Baert K, Gergelova P and Wallace H, 2020. Scientific opinion – Risk assessment of aflatoxins in food. EFSA Journal 2020;18(3):6040, 112 pp. <https://doi.org/10.2903/j>.

-El Khoury, A., Atoui, A., Yaghi, J. 2011. Analysis of aflatoxin M1 in milk and yogurt and AFM1 reduction by lactic acid bacteria used in Lebanese industry. Food Control 22:1695-1699.

Engel, G., Teuber, M. 1980. Formation and distribution of sterigmatocystin in cheese after inoculation with *Aspergillus versicolor* and *A. nidulans*. Milchwissenschaft. 35:721-724.

-Er, B., Demirhan, B., Yentür, G. 2014. Short communication: Investigation of aflatoxin M1 levels in infant follow-on milks and infant formulas sold in the markets of Ankara, Turkey. J. Dairy Sci. 97 :3328–3331 <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2013-7831>

- FAO/WHO Safety evaluation of certain contaminants in food: prepared by the eighty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2018 (WHO Food Additives Series, No. 74; FAO JECFA Monographs 19 bis) <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=6458>.

-Fernandes, A.M., Corrêa, B., Rosim, R.E., Kobashigawa, E., Oliveira, C.A.F. 2012. Distribution and stability of aflatoxin M1 during processing and storage of Minas Frescal cheese. Food Control. 24:104-108.

-Ferri, F., Brera, C., De Santis, B., Fedrizzi, G., Bacci, T., Bedogni, L., Capanni, S., Collini, G., Crespi,



Ministero della Salute

E., Debegnach, F., Ferdenzi, P., Gargano, A., Gattei, D., Luberto, F., Magnani, I., Magnani, M.G., Mancuso, P., Menotta, S., Mozzanica, S., Olmi, M., Ombrini, G., Sala, O., Soricelli, S., Vicentini, M., Rossi, P.G. 2017. Survey on Urinary Levels of Aflatoxins in Professionally Exposed Workers. *Toxins*, 9, 117; doi:10.3390/toxins9040117

-Flores-Flores, M.E., González-Peñas, E. 2018, Short communication: Analysis of mycotoxins in Spanish milk. American Dairy Science Association. *J. Dairy Sci.* 101:113–117. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13290>.

-Gallo, P., Salzillo, A., Rossini, C., Urbani, V., Serpe, L. 2006. Aflatoxin M1 determination in milk: method validation and contamination levels in samples from southern Italy. *Ital. J. Food Scie.* 3,18:251-351.

-Gao, W., Jiang, L., Ge, L., Chen, M., Geng, C., Yang, G., Li, Q., Ji, F., Yan, Q., Zou, Y., Zhong, L., Liu, X. 2015. Sterigmatocystin-induced oxidative DNA damage in human liver-derived cell line through lysosomal damage *Toxicol. In Vitro* 29, 1–7 DOI: 10.1016/j.tiv.2014.08.007

-Gruber-Dorninger, C., Novak, B., Nagl V Franz Berthiller, F. 2017 Emerging Mycotoxins: Beyond Traditionally Determined Food Contaminants *J.Agric. Food Chem.* 65, 33, 7052–7070 <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03413>

-Gui, L., Wang, Y., Fei, P., Liu, J., Ren, D. 2019. A Survey on the aflatoxin M1 occurrence in raw milk and dairy products from water buffalo in South China. *Food Control* 105:159-163.

-Hayes, J. R., C. E. Polan, and T. C. Campbell. 1977. Bovine liver metabolism and tissue distribution of aflatoxin B1. *J. Agric. Food Chem.* 25:1189

-Haouet, M.N., Altissimi, M.S. 2003. Micotossine negli alimenti e micotossicosi animale e umana. *Webzine Sanità Pubblica Veterinaria*, numero 18, <http://www.pg.izs.it/webzine.html>

-Helferich, W.G., Baldwin, R.L., Hsieh, D.P. 1986. [14C]-aflatoxin B1 metabolism in lactating goats and rats. *J Anim Sci.* 62(3):697-705. doi: 10.2527/jas1986.623697x.

-Hernandez-Rauda R., Martinez-Lopez R., Peña-Rodas O. 2019. Validation and Seasonal Variation on Mean Levels and Prevalence of AFM1 in White Hard Cheeses Made in El Salvador and Nicaragua, *Mendeley Data*, v3.

-IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, (Multivolume work).



Ministero della Salute

Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>, p. S7 72 (1987)

-Iqbal, S.Z., Asi, M.R., Arino, A. 2011. Aflatoxin M1 contamination in cow and buffalo milk samples from North west Frontier Province (NWFP) and Punjab provinces of Pakistan. *Food Additives and Contaminants: Part B Surveillance* 4,4:282-288.

-IZSLER. Aflatossina M1. Aggiornamento Dicembre 2019. Centro di Referenza Nazionale per la qualità del latte Bovino. Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna. Feb. 2020.

-Jonsyn-Ellis, F.E. 2001. Seasonal variation in exposure frequency and concentration levels of aflatoxins and ochratoxins in urine samples of boys and girls. *Mycopathologia*;152(1):35-40. doi: 10.1023/a:1011950512675

-Kara, R., Ince, S. 2014. Aflatoxin M1 in Buffalo and in cow milk in Afoyonkarahisar, Turkey. *Food Additives and Contaminants: Part B. Surveillance*. 7,1:7-10.

-Karabulut, S., Paytakov, G., Leszczynski, J. 2014. Reduction of aflatoxin B1 to aflatoxicol: a comprehensive DFT study provides clues to its toxicity. *J Sci Food Agric*. 94(15):3134-40. doi: 10.1002/jsfa.6663. Epub 2014 Apr 15.

-Kobayashi, N., Kubosaki, A., Takahashi, Y., Yanai, M., Konuma, R., Uehara, S., Chiba, T., Watanabe, M., Terajima, J., Sugita-Konishi, Y., 2018. Distribution of Sterigmatocystin-producing *Aspergilli* in Japan. *Food Saf (Tokyo)*. 6(2): 67–73. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.2018001

-Kunter, I., Hürer, N., Gülcan, H. O., Öztürk, B., Dogan, I., and Sahin, G. 2017. Assessment of Aflatoxin M1 and heavy metal levels in mothers breast milk in Famagusta. Cyprus. *Biol. Trace Elem. Res.* 175, 42–49. doi: 10.1007/s12011-016-0750-z

Lafont, P., Siriwaranda, M.G., Lafont, J. 1979. Contamination de fromage par des metabolites fongiques. *Med. Nutr.* 15:257-262.

Leggieri, M.C., Pietri, A., Battilani, P. 2020. Modelling Fungal Growth, Mycotoxin Production and Release in Grana Cheese. *Microorganisms*. 8:69, 2-14.

-Liu, Y., Du, M. Zhang, G. 2014. Proapoptotic activity of aflatoxin B1 and sterigmatocystin in HepG2 cells *Toxicol. Rep.* 1, 1076-1086 DOI: 10.1016/j.toxrep.2014.10.016

-Maggiore, A., Afonso, A., Barrucci, F., De Sanctis, G. 2020. Climate change as a driver of emerging risks for food and feed safety, plant, animal health and nutritional quality. EFSA-Q-2020-00075,



Ministero della Salute

doi:10.2903/sp.efsa.2020.EN-1881

-Manetta, A.C., Giammarco, M., Di Giuseppe, L., Fusaro, I., Gramenzi, A., Formigoni, A., Vignola, G., Lambertini, L. 2009. Distribution of aflatoxin M1 during Grana Padano cheese production from naturally contaminated milk. *Food Chemistry* 113 (2009) 595–599.

- McConnell IR, Garner RC. 1994. DNA adducts of aflatoxins, sterigmatocystin and other mycotoxins. In: IARC scientific publications. (125):49–55.

Megalla, S.E., Mohran, M.A. 1984. Fate of aflatoxin B-1 in fermented dairy products. *Mycopathologia*. Oct 30;88(1):27-9. doi: 10.1007/BF00439291.

-Milićević, D., Petronijević, R., Petrović, Z., Đjinović-Stojanović, J., Jovanović, J., Baltić, T., Janković, S. 2019. Impact of climate change on aflatoxin M1 contamination of raw milk with special focus on climate conditions in Serbia – *J Sci Food Agric*. 99 (11). 5202-5210

Minervini, F., Visconti, A., Bottalico, A., Montagna, M.T. 2001. On the occurrence of aflatoxin M1 in cheeses in some southern Italian areas. *Industrie Alimentari*. 40. 513-516.

-Mohammedi-Ameur, S., Dahmane, M., Brera, C., Kardjadj, M., Ben-Mahdi, M.B. 2020. Occurrence and seasonal variation of aflatoxin M1 in raw cow milk collected from different regions of Algeria. *Veterinary World*, 13(3): 433-439. www.doi.org/10.14202/vetworld.2020.433-439

-Mohammedi, H. 2011. A Review of Aflatoxin M1, Milk, and Milk Products. *Aflatoxins – Biochemistry and Molecular Biology*. www.interchopen.com. DOI: 10.5772/24353

-Mol, H.G.J., Pietri, A., MacDonald, S.J., Anagnostopoulos, C., Spanjere, M. 2015. Survey on sterigmatocystin in food. External Scientific Report. EFSA supporting publication. 2015:EN-774, 2015; 12: 1–56. www.efsa.europa.eu/publications

Montagna, M., Napoli, C., Giglio, O., Iatta, R., Barbuti, G. 2009. Occurrence of Aflatoxin M1 in Dairy Products in Southern Italy. *International journal of molecular sciences*. 9. 2614-21. 10.3390/ijms9122614.

-Motawee, M.M. 2013. Reduction of Aflatoxin M1 Content during Manufacture and Storage of Egyptian Domaiti Cheese. *International Journal of Veterinary Medicine: Research & Reports* <http://www.ibimapublishing.com/journals/IJVMR/ijvrm>. Vol. 2013 (2013), Article ID 207299, 11 pages DOI: 10.5171/2013.207299

-Nakazato, M., Morozumi, S., Saito, K., Fujinuma, K., Nishima, T., et al. 1990. Interconversion of



Ministero della Salute

aflatoxin B1 and aflatoxicol by several fungi. *Appl Environ*

-Nomura, M., Aoyama, K., Ishibashi, T., Sterigmatocystin and aflatoxin B 1 contamination of corn, soybean meal, and formula feed in Japan. 2018, *Mycotoxin Res Mar*;34(1):21-27. doi: 10.1007/s12550-017-0295-9. Epub 2017 Sep 23.

-Nieto Díaz C. H., Granero, A. M., Zon, M. A., and Fernández, H. 2018. Sterigmatocystin: a mycotoxin to be seriously considered. *Food Chem. Toxicol.*118, 460–470. doi: 10.1016/J.FCT.2018.05.057

-Northolt, M.D., van Egmond, H.P., Soentoro, P., Deijll, E. 1980. Fungal growth and the presence of sterigmatocystin in hard cheese, in *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 63, 1, 115-119.

-Partanen, H. A. 2010. Aflatoxin B1 Transfer and Metabolism in Human Placenta *TOXICOLOGICAL SCIENCES* 113(1), 216–225 (2010)

-Peña-Rodas, O., Martínez-Lopez, R., Pineda-Rivas, M., Hernández-Rauda, R. Aflatoxin M1 in Nicaraguan and locally made hard white cheeses marketed in El Salvador.

Pereira, V.L., Fernandes, J.O., Cunha, S.C. 2014. Mycotoxins in cereals and related foodstuffs: a review on occurrence and recent methods of analysis. *Trends in Food Science & Technology*, 36 (2014), pp. 96-136.

-Puga-Torres, B., Salazar, D., Cachiguango, M., Cisneros, G., Gómez-Bravo, C. 2020. Determination of Aflatoxin M1 in Raw Milk from Different Provinces of Ecuador. *Toxins* 12, 498; doi:10.3390/toxins12080498

-Purchase, I.F.H., Van der Watt, J.J. 1969. Acute toxicity of sterigmatocystin to rats. *Food Cosmet Toxicol.* 7:135–139. doi:10.1016/S0015-6264(69)80295

-Purchase, I.F.H., Van der Watt, J.J. 1970 Carcinogenicity of sterigmatocystin. *Food Cosmet Toxicol.* 8:289–295. doi:10.1016/S0015-6264(70)80004-9

-Radonić, J. R., Kocić Tanackov, S. D., Mihajlović, I. J., Grujić, Z. S., Vojinović Miloradov, M. B., Škrinjar, M. M., et al. 2017. Occurrence of aflatoxin M1 in human milk samples in Vojvodina, Serbia: estimation of average daily intake by babies. *J. Environ. Sci. Heal. Part B* 52, 59–63. doi: 10.1080/03601234.2016.1229454

-Rahimirad, A., Malekinejad, H., Ostadi, A., Yeganeh, S., Fahimi, S. 2014. Aflatoxin M1 Concentration in Various Dairy Products: Evidence for Biologically Reduced Amount of AFM1 in



Ministero della Salute

Yoghurt. Iranian J Publ Health, 43:8, 1139-1144.

-Rank, C., Nielsen, K.F., Larsen, T.O., Varga, J., Samson, R.A., Frisvad, J.C. 2011. Distribution of sterigmatocystin in filamentous fungi Fungal Biol - Apr-May115(4-5):406-20. doi: 10.1016/j.funbio.2011.02.013.

-Sani, A.M., Marhamati, Z., Marhamatizade, M.H. 2014. Bio-detoxification of aflatoxin M1 in kefir using Lactobacillus casei. BTAIJ, 9,6:219-224.

-Schaafsma, A.W., Hooker, D.C. 2007. Climatic models to predict occurrence of Fusarium toxins in wheat and maize – Int J Food Microbiol. 119 (1-2), 116-125.

-Scott, P.M., Van Walbeek, W., Kennedy, B., Anyeti, D. 1972. Mycotoxins (ochratoxin A, [[citrinina|citrinin]], and sterigmatocystin) and toxigenic fungi in grains and other agricultural products, in J. Agric. Food Chem. 20,6:1103-1109. DOI:10.1021/jf60184a010

-Serraino, A., Bonilauri, P., Kerekes, K., Farkas, Z., Giacometti, F., Canever, A., Zambrini, A.V., Ambrus, A. 2019. Occurrence of Aflatoxin M1 in Raw Milk Marketed in Italy: Exposure Assessment and Risk Characterization. Front. Microbiol., 08 November <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02516>

-Sharaf, O. 2013. Aflatoxin M1 in raw, pasteurized and baby infant formula milk available in Jordanian market. J Nutr Food Sci 3:4 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9600.S1.010>

-Stětina, R. 1986. Induction of DNA single-strand breaks and DNA synthesis inhibition in CHO and AWRP cells after exposure to sterigmatocystin and penicillic acid Folia Biol. 32, 406– 413

-Storvik, M. 2011. Aflatoxin B1 – a potential endocrine disruptor – up-regulates CYP19A1 in JEG-3 cells Toxicology Letters 202, 161–167.

-Sun, X.M. Zhang, X.H., Wang, H.Y., Cao, W.J., Yan, X., Zuo, L.F., Wang, J.L., Wang, F. 2002. Effects of sterigmatocystin, deoxynivalenol and aflatoxin G1 on apoptosis of human peripheral blood lymphocytes *in vitro* Biomed. Environ. Sci. 15, 145– 152

-Tabata, S. 2011. Yeasts and Molds | Mycotoxins: Aflatoxins and Related Compounds. Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition). Pages 801-811.

-Terao, K. 1983. Sterigmatocystin - A masked potent carcinogenic mycotoxin. J Toxicol Toxin Rev 2:77–110

-Theumer, M.G.Y. 2018. Genotoxicity of aflatoxins and their precursors in human cells. Toxicology



Ministero della Salute

Letters 287, 100–107.

-Trucksess, M.W. 1983. Absorption and distribution patterns of aflatoxicol and aflatoxins B1 and M1 in blood and milk of cows given aflatoxin B1. *Am J Vet Res.* 44(9):1753-6.

-Valitutti, F., De Santis, B., Trovato, C. M., Montuori, M., Gatti, S., Oliva, S., et al. (2018). Assessment of mycotoxin exposure in breastfeeding mothers with celiac disease. *Nutrients.* 10:336. doi: 10.3390/nu10030336

Van Egmonton, H.P., Northolt, M.D., Paulsh, W.E., 1981. Distribution and stability of sterigmatocystin in hard cheese. *Proceedings 4th Meeting on Mycotoxins in Animal Disease, Great Britain, Weybridge, ADAS, 1-3 April 1981, 1982, pp. 87-89.*

-Van der Fels-Klerx H. J., Olesen J. E., Naustvoll L. J., Friocourt Y., Mengelers M. J., Christensen J. H. 2012. Food Addit Contam Part A – Chem. Anal. Control Expo Risk Assess. 29 (10),1647-1659

-Van der Fels-Klerx, H. J., Vermeulen, L. C., Gavai, A. K., Liu C. 2019. Climate change impacts on aflatoxin B1 in maize and aflatoxin M1 in milk: A case study of maize grown in Eastern Europe and imported to the Netherlands – *Plos One*

-Vargas-Ortiz, M., Carvajal-Moreno, M., Hernández-Camarillo, E., Rojo-Callejas, F., Ruiz-Velasco, S., 2017. Unreported aflatoxins and hydroxylate metabolites in artisanal Oaxaca cheese from Veracruz, Mexico. *Biochem. Anal. Biochem.* 6, 322.

Veringa, H.A., Van de Berg, G., Daamen, C.B.G., Factors affecting the growth of *Aspergillus versicolor* and the production of sterigmatocystin on cheese. *Neth. Milk Dairy J.* 43:311-326.

-Veršilovskis A., Van Peteghem C., De Saeger S. 2009. Determination of sterigmatocystin in cheese by high-performance liquid chromatography- tandem mass spectrometry. *Food Additives & Contaminants: Part A.* 26(1):127–133.

-Vesonder, R.F., Horn, B.W. 1985. Sterigmatocystin in dairy cattle feed contaminated with *Aspergillus versicolor* *Appl. Environ. Microbiol.* 49, 234– 235.

-Viridis, S., Scarano, C., Spanu, C., Piras, F., Mocci, A.M., Murittu, G., Ibba, I., Desogus, M., De Santis, E.P.L. 2018. Determination of aflatoxin M1 in long ripened pecorino romano, grana Padano and parmigiano reggiano. *Proceedings of 72nd Convegno Sisvet.* 293.

-Wang, J., Huang, S., Xing, L., Cui, J., Tian, Z., Shen, H., Jiang, X., Yan, X., Wang, J., Zhang, X. 2015. Sterigmatocystin induces G1 arrest in primary human esophageal epithelial cells but induces



Ministero della Salute

G2 arrest in immortalized cells: key mechanistic differences in these two models Arch. Toxicol. 89, 2015–2025 DOI: 10.1007/s00204-014-1362-z

-Wang, J.S., Groopman, J. D. 1999. DNA damage by mycotoxins Mutat. Res., Fundam. Mol. Mech. Mutagen. 424, 167–181. DOI:10.1016/S0027-5107(99)00017-2

-Zhang, G., Li, J., Lv, J., Liu, L., Li, C., Liu, L. 2019. Decontamination of aflatoxin M1 in yogurt using *Lactobacillus rhamnosus* LC-4. J. Food Safety. 39:12673.

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02652030310001594478>.

Microbiol 56:1465–1470.