



# *Ministero della Salute*

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

**PARERE DEL 11 MAGGIO 2021**

***Micotossine non regolamentate: Ocratossina A in formaggi e prodotti a base di carne suina***

## **Sommario/Abstract**

L'Ocratossina A (OTA) riveste particolare rilevanza sanitaria, in quanto ha spiccate proprietà tossiche, tra cui la cancerogenicità con potenziale meccanismo genotossico, ed è molto diffusa nei prodotti alimentari. Gli alimenti di origine vegetale sono le fonti principali di OTA nella dieta; tuttavia, essa è presente anche in alimenti di origine animale, soprattutto nei prodotti a base di carne suina e nei prodotti lattiero-caseari, nei quali è correlata principalmente alla proliferazione superficiale di funghi tossicogeni durante le fasi di stagionatura e stoccaggio dei prodotti.

Sulla base dei dati disponibili, è stato calcolato il livello di esposizione teorico del consumatore derivante dall'assunzione di prosciutto crudo e di formaggi. In base ai valori di riferimento tossicologici di EFSA, i livelli di esposizione stimati forniscono MOE inferiori a 10.000 per gli effetti neoplastici con meccanismo genotossico, indicativo di un rischio per la salute per i bambini e per i forti consumatori.

È importante ricordare che l'OTA è la micotossina maggiormente diffusa nei prodotti alimentari; pertanto, i dati di esposizione teorica qui riportati riguardano il solo consumo separato di prosciutto crudo e formaggi. Di conseguenza i MOE calcolati non riguardano l'assunzione giornaliera totale della OTA, cui contribuiscono in maniera importante anche alimenti vegetali.

A tutela della salute del consumatore, è opportuno adottare buone pratiche nella stagionatura di formaggi e salumi per prevenire e ridurre la contaminazione da OTA. Inoltre, è importante informare il consumatore che è necessario evitare il consumo di formaggi e salumi che presentino muffe potenzialmente tossigene e che non è sufficiente asportare le sole parti ammuffite, in quanto la micotossina può migrare in profondità.



# *Ministero della Salute*

## **Parole chiave**

*Ocratossina A, Valutazione del rischio di esposizione, Formaggi, Prodotti a base di carne suina*

## **Introduzione**

L'Ocratossina A (OTA) è prodotta da muffe del genere *Aspergillus* e *Penicillium* e riveste particolare rilevanza sanitaria, in quanto ha spiccate proprietà tossiche ed è molto diffusa nei prodotti alimentari. In generale, gli alimenti di origine vegetale (principalmente vino, birra, cereali, cacao e caffè) sono le fonti principali di OTA nella dieta, tuttavia essa è presente anche in alimenti di origine animale, soprattutto nei prodotti a base di carne suina e nei prodotti lattiero-caseari. I residui di OTA non sono influenzati dalle normali operazioni tecnologiche di lavorazione e dalla cottura degli alimenti.

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 differenti 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 sull'Ocratossina A in formaggi e prodotti a base di carne suina.

## **Basi normative**

Il Regolamento (CE) n. 1881/2006 e ss.mm. definisce tenori massimi per l'OTA in diversi alimenti di origine vegetale, in alimenti destinati a lattanti e bambini e in alimenti dietetici a fini medici speciali. Non individua, invece, tenori massimi per l'OTA in prodotti lattiero-caseari e in carne suina e i suoi derivati.

La Raccomandazione della Commissione europea 2006/576/CE "*sulla presenza di deossinivalenolo,*



# Ministero della Salute

zearalenone, ocratossina A, tossine T-2 e HT-2 e fumonisine in prodotti destinati all'alimentazione degli animali" definisce i seguenti limiti: 0,25 mg/kg per gli ingredienti mangimistici a base di cereali, 0,10 mg/kg per i mangimi destinati al pollame e 0,05 mg/kg per i mangimi destinati ai suini.

A livello nazionale, la Circolare del Ministero della salute n. 10 del 9 giugno 1999 individua un "valore guida" pari a 1 µg/kg per l'OTA nei prodotti a base di carne suina.

## **Analisi delle conoscenze attuali**

### **Aspetti tossicologici**

La grande affinità dell'Ocratossina per le proteine determina un lungo tempo di emivita e favorisce il bioaccumulo nei tessuti. L'OTA ha una riconosciuta attività nefrotossica ed è coinvolta come possibile agente eziologico dell'insorgenza di tumori del tratto urinario sia nei suini che nell'uomo. Studi tossicologici in vitro ed in vivo mostrano anche effetti neurotossici, immunotossici e teratogeni. Sulla base dell'attività cancerogena in due specie di roditori, la IARC ha classificato l'OTA come cancerogena del Gruppo 2b, ossia possibile agente cancerogeno per l'uomo. Nel parere EFSA del 2020 si evidenzia che i meccanismi molecolari alla base dell'azione genotossica dell'OTA in vivo non sono ancora del tutto chiariti e si conclude che non è appropriato stabilire un *Health-based guidance value* (HBGV) ma deve essere considerato l'approccio basato sui Margini di esposizione (MOE) rispetto a valori di riferimento tossicologici definiti per effetti non-neoplastici e neoplastici. Per la caratterizzazione degli effetti non-neoplastici, è stata individuata una *Benchmark Dose Lower bound* 10% (BMDL10) pari a 4,73 µg/kg peso corporeo al giorno. Per la caratterizzazione degli effetti neoplastici è stata, invece, calcolata una BMDL10 pari a 14,5 µg/kg peso corporeo al giorno. Fra gli animali da reddito, le specie monogastriche (soprattutto i suini) sono le più sensibili, in quanto i microrganismi presenti nel rumine possono degradare l'OTA in α-OTA, considerata non tossica.

### **Contaminazione dei prodotti a base di carne suina**

La contaminazione dei salumi può seguire due vie: 1) *carry-over* dai mangimi contaminati da Ocratossina A e 2) proliferazione fungina e tossinogenesi durante le fasi di stagionatura e/o di stoccaggio dei prodotti.



# Ministero della Salute

## **Carry-over dai mangimi contaminati da Ocratossina A**

I dati disponibili mostrano che il *carry-over* dai mangimi contaminati ai prodotti a base di carne suina può essere dell'ordine del 2-4%, vale a dire che concentrazioni di 25-50 µg/kg nel mangime possono portare a 1 µg/kg nei prodotti. La tossicocinetica dell'OTA indica che i prodotti più vulnerabili sono quelli che contengono polmoni, reni, fegato e/o sangue. Tuttavia, l'esposizione prolungata a OTA attraverso i mangimi può portare ad una presenza di residui nel grasso e tessuto muscolare, per cui tutti i salumi sono potenzialmente interessati, ivi compresi i prosciutti. Dalle evidenze scientifiche finora acquisite, la contaminazione da Ocratossina A dei prodotti a base di carne a seguito del *carry-over* della tossina da mangimi contaminati appare di minore importanza, per frequenza e condizioni causali. Va tuttavia considerato che la produzione dei prosciutti e dei salami di qualità richiede animali con un peso intorno ai 160 kg di circa nove mesi; pertanto, considerando la vita relativamente lunga, un consumo di mangimi contaminati potrebbe portare ad un accumulo della tossina nei tessuti edibili.

## **Proliferazione fungina e tossinogenesi durante le fasi di stagionatura e/o di stoccaggio dei prodotti**

I dati disponibili mostrano che la contaminazione da Ocratossina A avviene prevalentemente negli stabilimenti di produzione, durante la fase di maturazione dei prodotti a base di carne come i salami ed i prosciutti crudi, a seguito della proliferazione *in loco* di ceppi tossigeni di *Penicillium viridicatum* e *nordicum* e, in misura minore, di *Aspergillus ochraceus*. Questo scenario viene considerato come generalmente più importante rispetto al *carry-over* dai mangimi.

Vi sono due possibili vie di contaminazione, non necessariamente alternative. Nel caso della contaminazione durante la stagionatura, per errori nel controllo delle condizioni ambientali, la specie fungina dominante nella produzione dell'OTA è il *Penicillium nordicum*. Nel salame, inoltre, l'OTA può contaminare il budello all'inizio della stagionatura a causa dello sviluppo accidentale di alcuni ceppi di *Penicillium nordicum* dovuti a condizioni ambientali favorevoli alla crescita della specie fungina.

In Italia diversi lavori scientifici hanno documentato la contaminazione diretta negli stabilimenti di



# Ministero della Salute

lavorazione delle carni, durante le fasi di stagionatura e stoccaggio, dovuta alla crescita del micelio sulla superficie del prodotto finito. In base a tali studi, i prodotti a breve stagionatura come la salsiccia secca potrebbero essere più vulnerabili dei prosciutti, per i quali la lunga e complessa stagionatura potrebbe portare ad una parziale degradazione della OTA. Tuttavia, nei prosciutti occorre distinguere fra la contaminazione profonda e quella molto più frequente ed elevata degli strati superficiali. Inoltre, la disomogeneità della distribuzione dell'OTA in profondità comporta un'incertezza ai fini di una valutazione accurata dell'esposizione, in particolare per la definizione di un "valore medio" di concentrazione di OTA nel prodotto consumato. Va infine ricordato che un contributo significativo alla presenza di OTA nei salumi può essere dato dalla contaminazione delle spezie utilizzate come ingredienti.

Il parere EFSA del 2020 riporta che in 54 campioni di prosciutto crudo la contaminazione media era pari a 3,03  $\mu\text{g}/\text{kg}$  o 3,09  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (rispettivamente stima *lower bound*, LB o *upper bound*, UB). L'analisi di 112 campioni di prodotti di carne suina non processata mostrava livelli medi di contaminazione pressoché nulli (100% di *left censored data*), mentre in 2.327 campioni di reni di maiale la contaminazione media è risultata essere pari a 0,04  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (LB) e 5,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (UB).

È interessante notare che le indagini condotte a livello nazionale su prosciutti crudi e altri prodotti di salumeria hanno mostrato livelli di contaminazione media molto prossimi al livello guida (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), attualmente utilizzato in Italia.

## **Contaminazione dei prodotti lattiero-caseari**

I dati attualmente disponibili permettono di affermare che la contaminazione del latte dei ruminanti, in particolare bovini e ovini, è un aspetto trascurabile, a causa della degradazione dell'OTA da parte della microflora ruminale. Invece, la presenza di OTA può essere maggiore nei formaggi, soprattutto in quelli semistagionati, stagionati o sottoposti a particolari lavorazioni (erborinati, formaggi a crosta fiorita).

La ricerca italiana ha fornito risultati considerati importanti da EFSA. Dall'Asta et al. (2008) hanno riportato per la prima volta la presenza di OTA in campioni commerciali di formaggi stagionati a muffa blu a livelli compresi tra 0,25 e 3,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , dimostrando altresì che l'OTA non aveva origine da una contaminazione del latte ma si formava durante la stagionatura e conservazione del formaggio.



# Ministero della Salute

La possibile presenza di OTA nei formaggi stagionati è stata ulteriormente confermata da numerosi lavori pubblicati nell'ultimo decennio. Inoltre, secondo dati ottenuti su formaggi artigianali semiduri fatti a mano, l'OTA raggiunge picchi più elevati nella crosta (1-262  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) ma è comunque presente anche all'interno (18-146  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Uno studio condotto su un formaggio francese semiduro ha dimostrato la migrazione di OTA dalla crosta fino a 1,6 cm di profondità a seguito di inoculo artificiale con ceppi produttori di OTA.

La presenza di OTA nel formaggio è, pertanto, attribuibile a contaminazione ambientale durante i processi di maturazione, stagionatura e conservazione, con crescita di funghi sulla superficie del formaggio. Sebbene i funghi comuni che crescono sulla superficie del formaggio non siano considerati produttori di OTA, durante la stagionatura può verificarsi una crescita incontrollata di altre specie, con possibile produzione di micotossine. L'utilizzo di pratiche di contaminazione volontaria delle croste con funghi non micotossigeni può ridurre per effetto competitivo la crescita di specie potenzialmente pericolose. Non è noto, invece, se i funghi propri dei formaggi erborinati possano interferire o meno con i miceti produttori di OTA o di altre micotossine.

## Valutazione dell'esposizione

Sulla base delle informazioni disponibili, è stato calcolato il livello di esposizione teorico del consumatore derivante dall'assunzione di prosciutto crudo e di formaggi.

È importante considerare che l'elaborazione matematica qui riportata ha solo un valore di screening, per identificare l'esistenza di un possibile problema, in quanto non tiene conto dell'assunzione di OTA attraverso altri alimenti e segnatamente gli alimenti di origine vegetale, che ne rappresentano la principale fonte di esposizione.

## Valutazione teorica dell'esposizione per il prosciutto crudo

Sulla base dei dati sui consumi riportati nel Comprehensive European Database di EFSA (<https://www.efsa.europa.eu/it/food-consumption/comprehensive-database>) e considerando il valore di contaminazione medio 3,03  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (*Lower bound approach*), riportato dalla opinione EFSA del 2020, e i nuovi valori di riferimento tossicologici (BMDL<sub>10</sub> pari a 14,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc/giorno per gli effetti



# Ministero della Salute

neoplastici con potenziale meccanismo genotossico, e 4,73  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc/giorno per gli effetti non neoplastici), è stato calcolato il livello di esposizione teorico per quattro categorie di consumatori (bambini sopra i 3 anni, adolescenti, adulti, anziani) al fine di offrire un quadro indicativo del rischio. Per quanto riguarda gli effetti genotossici (MOE >10.000), i livelli di esposizione media portano a MOE superiori al valore soglia di 10.000 per adolescenti, adulti e anziani, mentre il MOE calcolato per i bambini da 3 a 10 anni risulta inferiore a 10.000. Tuttavia, per i "forti consumatori" (esposizione al 95° percentile) i MOE riscontrati sono risultati inferiori al valore soglia di 10.000 per tutte le fasce di età, comportando un elevato livello di preoccupazione per la salute dovuto alla sola esposizione attraverso il prosciutto crudo.

Per gli effetti non genotossici la soglia utilizzato da EFSA per identificare un possibile rischio è un valore di MOE inferiore a 200. Per tali effetti, sia i valori di esposizione media sia quelli di esposizione al 95° percentile sono risultati superiori di un ordine di grandezza al valore di 200 per tutte le fasce di età, attestando un livello di rischio non preoccupante, limitatamente all'esposizione attraverso i prosciutti crudi.

## **Valutazione teorica della esposizione per i prodotti lattiero-caseari**

Secondo la valutazione EFSA i contributi più importanti all'esposizione alimentare cronica all'OTA derivano da "Carni conservate", "Formaggi" e "Cereali e prodotti a base di cereali"; inoltre, il consumo di formaggi è considerata una delle principali determinanti di esposizione a OTA anche nei bambini. Tuttavia, l'entità del contributo dei formaggi all'esposizione complessiva a OTA è nettamente più variabile rispetto a cereali e relativi prodotti, in funzione delle differenze fra i Paesi UE riguardo alle quantità del consumo di formaggi e alle tipologie di formaggi principali.

Secondo le stime EFSA la concentrazione media di OTA nei formaggi da considerare per la valutazione dell'esposizione in UE è 1,68  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (LB) o 2,43  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (UB).

I formaggi stagionati sono maggiormente vulnerabili alla contaminazione con OTA durante la produzione o la conservazione; inoltre, la contaminazione insorge nella crosta ed è verosimile che in essa si ritrovino i residui più elevati. Di conseguenza, si presume che il principale contributo all'esposizione derivi dai formaggi a *crosta commestibile*, oltre a quelli *grattugiati*, ove il prodotto consumato includa anche la crosta. Tuttavia, la maggior parte dei dati disponibili sulla presenza di



# Ministero della Salute

OTA nei formaggi sono riferiti a formaggi "*non specificati*", pertanto, EFSA ritiene che l'esposizione a OTA derivante dal consumo di formaggio sia molto probabilmente sovrastimata.

Senza inficiare le considerazioni generali di EFSA sulla potenziale sovrastima dell'esposizione a OTA basata sul consumo di formaggi "*non specificati*" nella popolazione della UE, è però possibile che nello scenario italiano lo stesso tipo di calcolo porti - invece - ad una sottostima dell'esposizione a OTA in una nicchia di consumatori abituali di formaggi semistagionati e stagionati ovini e caprini.

Considerando un consumo medio giornaliero negli adulti di 61 g di formaggio/die (database dei consumi di EFSA, ove purtroppo i dati italiani risalgono al 2005) e un forte consumo (95°percentile) di 128 g/die e la contaminazione media dei formaggi stimata da EFSA, si ottengono MOE inferiori a 10.000. Per i bambini, la base di dati per valutare i consumi è molto più limitata che negli adulti: tuttavia, il calcolo basato sui livelli di consumo (27 g/die per i bambini sino a 3 anni e 44 g/die per quelli sino a 11 anni) indica MOE inferiori a 10.000. I MOE per gli effetti non neoplastici sono largamente superiori a 200 per tutte le fasce di età. Pur considerando che le informazioni non sono aggiornate e che occorrono dati più accurati sulle tipologie di formaggi effettivamente consumate, i dati disponibili non consentono di escludere un rischio, dovuto al solo consumo di formaggi, in relazione agli effetti neoplastici con possibile meccanismo genotossico dell'OTA.

## Conclusioni

- Dalla osservazione dei valori di esposizione stimati ed in base a nuovi valori di riferimento tossicologici di EFSA, una stima teorica dell'esposizione porta a MOE largamente superiore (di un ordine di grandezza) al valore di 200 per gli effetti non neoplastici, sia per il prosciutto crudo che per i prodotti lattiero-caseari. Per contro, per gli effetti neoplastici, si riscontra un MOE inferiore a 10.000, che pertanto indica un rischio per la salute per i bambini con livelli di esposizione media e per i forti consumatori di ogni età; pur con molte incertezze, un rischio non può essere escluso anche per livelli medi di consumo di formaggio.
- È importante sottolineare che l'OTA è la micotossina maggiormente diffusa nei prodotti alimentari; pertanto, i dati di esposizione teorica riportati riguardano il solo consumo separato di





# *Ministero della Salute*

prosciutto crudo e formaggi e i MOE calcolati non riguardano l'assunzione giornaliera totale dell'OTA, cui contribuiscono in maniera importante anche alimenti vegetali.

➤ Sulla base dei risultati ottenuti, si sottolinea l'importanza di continuare ed ampliare lo svolgimento di studi di monitoraggio finalizzati al mantenimento di un database aggiornato sui dati di incidenza di contaminazione da OTA nei prodotti a base di carne suina, utile per valutare il livello di esposizione del consumatore con particolare attenzione ai bambini, soprattutto la fascia di età inferiore ai 3 anni, quale classe di consumatori più vulnerabile. Tali studi dovranno essere finalizzati a identificare i fattori di rischio per la contaminazione lungo tutta la filiera, dagli ingredienti mangimistici allo stoccaggio, considerando le specificità delle produzioni tipiche e le strategie per la riduzione del rischio. A tale proposito il CNSA rileva che per la carne suina esiste un livello guida e un metodo di analisi di riferimento CEN, ma per il campionamento del prosciutto, pur essendo disponibili procedure sviluppate dal LNR, non esiste ad oggi una metodologia ufficiale.

➤ Analoghe considerazioni generali valgono per i formaggi, su cui il CNSA reitera le raccomandazioni di EFSA sulla necessità di sviluppare metodi di campionamento e analisi nel formaggio e procedere a monitoraggi scientifici dei prodotti lattiero-caseari. Nel raccomandare un ampliamento degli studi sui formaggi, il CNSA rileva la necessità di tener conto della complessità e varietà della produzione casearia italiana.

➤ Considerando la crosta come veicolo della presenza di OTA, il CNSA raccomanda che gli studi sulla OTA nei formaggi italiani vengano effettuati tenendo conto di una griglia di fattori che, oltre alla durata della maturazione, consideri: a) la edibilità della crosta; b) le lavorazioni effettuate durante la maturazione/stagionatura (es. spazzolature, copertura con oli, utilizzo di contaminazione volontaria con funghi non micotossicogeni); c) la possibile formazione di OTA nei formaggi ove la maturazione e lo sviluppo di muffe fa parte della tecnologia produttiva; d) le possibili differenze fra produzioni artigianali e industriali.

➤ Contestualmente, il CNSA raccomanda lo studio e lo sviluppo di buone pratiche nella stagionatura di formaggi e salumi, che individuino i punti critici e le misure idonee per prevenire



# *Ministero della Salute*

e ridurre la contaminazione da OTA.

➤ Infine, il CNSA raccomanda di fornire una corretta informazione al consumatore, con particolare riferimento alla necessità di evitare il consumo di formaggi e salumi in presenza di muffe potenzialmente tossicogene, avvertendo anche che la semplice toelettatura non è sufficiente a sanificare il prodotto, a causa della capacità della micotossina di migrare in profondità.

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**

- [1] M.D. Northolt, H.P. Van Egmond, W.E. Paulsch. 1979. Ochratoxin A Production by Some Fungal Species in Relation to Water Activity and Temperature *Journal of Food Protection*, 42(6), 485-490.
- [2] EFSA (European Food Safety Authority), 2020. Risk assessment of ochratoxin A in food *Efsa Journal*, Volume 18 issue 5 Maggio 2020. Consultabile al sito: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6113>
- [3] B.G. Egon Josefsson, T.E. Möller. 1980. Heat stability of ochratoxin A in pig products. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 31(12), 1313-1315.
- [4] M. Blanc, A. Pittet, R. Munoz, R. Viani. 1998. Behavior of ochratoxin a during green coffee roasting and soluble coffee manufacture. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46, 673–675.
- [5] B. Cramer, M. Keonig, H.U. Humpf. 2008. Identification and in vitro cytogenicity of ochratoxin A degradation products formed during coffee roasting. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 5673–5681.
- [6] B.G. Osborne. 1980. The occurrence of Ochratoxin A in mouldy bread and flour *Food and Cosmetics Toxicology*, 18, No.16, 615-617.
- [7] V.G. Curtui, M. Gareis. 2001. A simple HPLC method for the determination of the mycotoxin ochratoxins A and B in blood serum of swine. *Food Additives and Contaminants. Part A. Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment*, 18, 730-738.
- [8] N. Persi, J. Pleadin, D. Kovačević, G. Scortichini, S. Milone. 2014. Ochratoxin A in raw materials and cooked meat products made from OTA-treated pigs. *Meat Sci*, 96(1), 203-210.
- [9] Z. Han, Z. Zhao, J. Shi, Y. Liao, Z. Zhao, D. Zhang, Y. Wu, S. De Saeger, A. Wu. 2013. Combinatorial approach of LC-MS/MS and LC-TOF-MS for uncovering in vivo kinetics and biotransformation of ochratoxin A in rat. *Journal of Chromatography B*, 925, 46–53.
- [10] P.V. Bhat, M.D. Pandareesh, F. Khanum, A. Tamatam. 2016. Cytotoxic effects of ochratoxin A in Neuro-2a cells: Role of oxidative stress evidenced by N-acetylcysteine. *Front Microbiol*, 7, 1142.
- [11] J.S. Von Tobel, P. Antinori, M.G. Zurich, R. Rosset, M. Aschner, F. Glück, A. Scherl, F. Monnet-Tschudi. 2014. Repeated exposure to Ochratoxin A generates a neuroinflammatory response, characterized by neurodegenerative M1 microglial phenotype. *Neurotoxicology*, 44, 61-70.
- [12] NTP (National Toxicology Program). 1989. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ochratoxin A (CAS No. 3509 303-47-9) in F344/N Rats (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*, 358, pp. 1-142.
- [13] International Agency for Research on Cancer (IARC). Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 56 (1993).



# *Ministero della Salute*

- [14] EFSA (European Food Safety Authority), 2006. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food. Chain on a request from the Commission related to ochratoxin A in food, adopted on 4 April 2006, The 2961 EFSA Journal 365, 1-56 (2006). Available from: 2962 [http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/contam\\_opej365\\_ochratoxin\\_a\\_food\\_en.pdf](http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/contam_opej365_ochratoxin_a_food_en.pdf).
- [15] C. Merla, G. Andreoli, C. Garino, N. Vicari, G. Tosi, M.L. Guglielminetti, A. Moretti, A. Biancardi, M. Arlorio, M. Fabbi. 2018. Monitoring of ochratoxin A and ochratoxin-producing fungi in traditional salami manufactured in Northern Italy. *Mycotoxin Research*, 34, 107–116.
- [16] V. Hort, M. Nicolas, B. Minvielle, C. Maleix, C. Desbourdes, F. Hommet, S. Dragacci, G. Dervilly-Pinel, E. Engel, T. Guerin. 2018. Ochratoxin A determination in swine muscle and liver from French conventional or organic farming production systems. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1092, 131–137.
- [17] J. Pleadin, N. Persi, D. Kovacevic, A. Vulic, J. Frecec, K. Markovc. 2014. Ochratoxin A reduction in meat sausages using processing methods practiced in households. *Food Additives and Contaminants: Part B*, 7, 239–246.
- [18] T. Bertuzzi, A. Gualla, M. Morlacchini, A. Pietri. 2013. Direct and indirect contamination with ochratoxin A of ripened pork products. *Food Control*, 34(1), 79–8.
- [19] C. Dall'Asta, G. Galaverna, T. Bertuzzi, A. Moseriti, A. Pietri, A. Dossena, R. Marchelli. 2010. Occurrence of ochratoxin A in raw ham muscle, salami and dry-cured ham from pigs fed with contaminated diet. *Food Chemistry*, 120(4), 978-983.
- [20] A. Rodríguez, M. Rodríguez, A. Martín, J. Delgado, J.J. Córdoba. 2012. Presence of ochratoxin A on the surface of dry-cured Iberian ham after initial fungal growth in the drying stage. *Meat Science*, 92, 728–734.
- [21] A. Pietri, T. Bertuzzi, A. Gualla, G. Piva. 2006. Occurrence of ochratoxin a in raw ham muscles and in pork products from Northern Italy. *Italian Journal of Food Science*, 18, 99-106.
- [22] L. Malagutti, M. Zannotti, A. Scampini, F. Sciaraffia. 2005. Effects of Ochratoxin A on heavy pig production. *Anim. Res.*, 54, 179–184
- [23] L. Sánchez-Montero, J.J. Córdoba, B. Peromingo, M. Álvarez, F. Núñez. 2019. Effects of environmental conditions and substrate on growth and ochratoxin A production by *Penicillium verrucosum* and *Penicillium nordicum*: Relative risk assessment of OTA in dry-cured meat products. *Food Res Int.*, 121, 604-611.
- [24] A. Altafini, G. Fedrizzi, P. Roncada. 2019. Occurrence of ochratoxin A in typical salami produced in different regions of Italy. *Mycotoxin Research*, 35, 141–148 .
- [25] Y. Hashimoto, Y. Katsunuma, M. Nunokawa, H. Minato, C. Yonemochi. 2016. Influence of repeated ochratoxin A ingestion on milk production and its carry-over into the milk, blood and tissues of lactating cows. *Animal Science Journal*, 87, 541–546.
- [26] D. Pattono, P. Gallo, T. Civera. 2011. Detection and quantification of Ochratoxin A in milk produced in organic farms. *Food Chemistry - FOOD CHEM*, 127. 374-377.



# *Ministero della Salute*

[27] C. Dall'Asta, J. De Dea Lindner, G. Galaverna, A. Dossena, E. Neviani, R. Marchelli. 2008. The occurrence of ochratoxin A in blue cheese. *Food Chemistry*, 106, 729-734.

[28] D. Pattono, A. Grosso, P.P. Stocco, M. Pazzi, G. Zeppa. 2013. Survey of the presence of patulin and ochratoxin A in traditional semi-hard cheeses. *Food Control*, 33, 54-57.

[29] M. Coton, A. Auffret, E. Poirier, S. Debaets, E. Coton, P. Dantigny. 2019. Production and migration of ochratoxin A and citrinin in Comté cheese by an isolate of *Penicillium verrucosum* selected among *Penicillium* spp. mycotoxin producers in YES medium. *Food Microbiol*, 82, 551-559.

[30] REGOLAMENTO (CE) N. 1881/2006 DELLA COMMISSIONE del 19 dicembre 2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari.

[31] Circolare Ministeriale 9 giugno 1999, n 10 (Gazzetta Ufficiale n. 135 del 11/06/1999). Direttiva in materia di controllo ufficiale sui prodotti alimentari: valori massimi ammissibili di micotossine nelle derrate alimentari di origine nazionale, comunitaria e Paesi terzi.