



Deoxynivalenol Increases the Expression of Pro-Inflammatory Genes and Mediators Accompanied by NF- κ B Activation

Ilandarage M.N. MOLAGODA ¹, Yung H. CHOI ²,
Seunghun LEE ¹, Cheng-Yung JIN ³ & Gi-Young KIM ¹

¹ Department of Marine Life Sciences, Jeju National University, Jeju 63243, Republic of Korea

² Department of Biochemistry, College of Oriental Medicine,
Dong-Eui University, Busan 47227, Republic of Korea

³ School of Pharmaceutical Sciences, Institute of Drug Discovery and Development,
Key Laboratory of Advanced Pharmaceutical Technology, Ministry of Education of China,
Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, PR China

SUMMARY. The trichothecene toxin deoxynivalenol (DON) is one of the most prevalent and hazardous fungal secondary metabolites known to contaminate cereal-based foods and cause toxicity in humans. Previous studies have reported the presence of DON in foods; however, the influence of DON on deleterious effects, such as pro-inflammatory responses, at the cellular level has not been investigated. Therefore, we evaluated whether DON induces pro-inflammatory responses *in vitro* in murine RAW 264.7 cells. In the current study, low concentrations (below 1000 nM) of DON did not have a substantial influence on relative cell viability or cause the modification of cellular morphology. Nevertheless, concentrations equal to or above 400 nM DON led to a very slight increase in the sub-G1 population (increases of $4.65 \pm 0.26\%$ at 400 nM, $7.37 \pm 0.22\%$ at 800 nM, and $7.61 \pm 0.61\%$ at 1000 nM DON) compared with the untreated control ($1.96 \pm 0.64\%$). We found that DON upregulated both the transcription and translation of inducible nitric oxide (iNOS) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in a concentration-dependent manner, which subsequently increased nitric oxide (NO) and prostaglandin E2 production, respectively. DON also enhanced the expression of pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and IL-12, in a dose-dependent manner. In addition, DON significantly increased NF- κ B activity. Therefore, we suggested that DON could induce pro-inflammatory responses in macrophages and may therefore lead to inflammatory disorders in humans.

RESUMEN. La toxina tricoteceno desoxinivalenol (DON) es uno de los metabolitos secundarios fúngicos más prevalentes y peligrosos que se sabe que contaminan los alimentos a base de cereales y causan toxicidad en los seres humanos. Estudios previos han reportado la presencia de DON en alimentos; sin embargo, no se ha investigado la influencia del DON en los efectos perjudiciales, como las respuestas proinflamatorias, a nivel celular. Por lo tanto, evaluamos si el DON induce respuestas proinflamatorias *in vitro* en células RAW 264.7 murinas. En el estudio actual, las bajas concentraciones (por debajo de 1000 nM) de DON no tuvieron una influencia sustancial en la viabilidad celular relativa ni causaron la modificación de la morfología celular. Sin embargo, concentraciones iguales o superiores a 400 nM de DON llevaron a un aumento muy leve en la población sub-G1 (aumentos de $4.65 \pm 0.26\%$ a 400 nM, $7.37 \pm 0.22\%$ a 800 nM, y $7.61 \pm 0.61\%$ a 1000 nM DON) en comparación con el control no tratado ($1.96 \pm 0.64\%$). Encontramos que DON incrementó la transcripción y la traducción de óxido nítrico inducible (iNOS) y ciclooxygenasa-2 (COX-2) de una manera dependiente de la concentración, que posteriormente aumentó la producción de óxido nítrico (NO) y prostaglandina E2, respectivamente. El DON también mejoró la expresión de las citocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) y la IL-12 de una manera dependiente de la dosis. Además, DON aumentó significativamente la actividad NF- κ B. Por lo tanto, sugerimos que DON podría inducir respuestas proinflamatorias en los macrófagos y, por lo tanto, puede conducir a trastornos inflamatorios en los seres humanos.

KEY WORDS: deoxynivalenol, inflammation, NF- κ B.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: immunkim@jeju.ac.kr