



# Nefrotoxinas y especies nefrotóxicas del género *Penicillium* Link

Ricardo Mario Comerio

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

## Resumen

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica sobre las especies nefrotóxicas de *Penicillium* Link. Se presenta información sobre aspectos químicos y toxicológicos de las nefrotoxinas producidas. Asimismo, se consideran distintas opiniones sobre la clasificación de las especies nefrotóxicas del género; se presta especial atención al vínculo existente entre las toxinas producidas y las especies productoras. Se presenta una clave para identificar distintas especies nefrotóxicas. Aunque los diversos taxones discutidos en el presente artículo han sido, en general, muy estudiados, existen especies que aún suscitan opiniones divergentes en cuanto a su delimitación, clasificación y producción de toxinas.

## Palabras clave

Micotoxinas, *Penicillium*, Nefrotoxinas

## Nephrotoxins and nephrotoxic species of the genus *Penicillium* Link

## Summary

The present article is a review about the nephrotoxic species of *Penicillium* Link. Some chemical and toxicological information in connection with the nephrotoxins produced is presented. Besides, different opinions about the *Penicillium* nephrotoxic species classification are considered; particular attention is given to the toxin produced-producing species linkage. A key for the determination of the nephrotoxic *Penicillium* species is presented. Generally, the taxa considered in the present work have been treated in several surveys. However, some diverse opinions about its delimitation, classification and toxin production still remain.

## Key words

Mycotoxins, *Penicillium*, Nephrotoxins

Las especies del género *Penicillium* Link pueden caracterizarse como ubicuas con toda propiedad. Algunas habitan el suelo, otras prefieren la vegetación en descomposición, otras crecen bien en sustratos como frutos de cereales y madera. Su acción en relación con los procesos naturales de reciclado de materiales biológicos es muy importante. Abundante y característico, el género *Penicillium* con sus colores verdosos y azulados, sin duda forma parte importante del concepto primario de moho que todo ser humano posee [1,2].

El nombre genérico *Penicillium*, del latín *penicillus* (el pincelito), fue publicado por primera vez en la obra de Link "Observationes in Ordines Plantarum Naturales" en 1809. El mismo hace referencia a la morfología de la

estructura conidiógena característica del género, que se asemeja a un pequeño pincel [1,3]. Dicha estructura conidiógena se denomina "penicilio". El penicilio, que puede presentar distintos grados de complejidad, se sustenta sobre el pie del conidióforo, y este último surge de una hifa fértil. El pie del conidióforo junto con el penicilio constituyen el conidióforo [2].

Entre las monografías más importantes de los últimos cincuenta años sobre el género *Penicillium* merecen destacarse los trabajos de Raper & Thom [1], Samson *et al.* [4], Pitt [3] y Ramirez [5]. Todos estos trabajos han reconocido a las características morfológicas del conidióforo como carácter taxonómico primario. La monografía de Raper & Thom [1] "A Manual of the Penicillia" es una obra clásica sobre el género. Los autores consideraron la textura de las colonias como un carácter taxonómico importante. Asimismo se puso mucho énfasis sobre la practicidad en la determinación de las especies. Según la opinión de Pitt [3], Raper y Thom en estrecha colaboración con Fennell, produjeron el primer sistema de clasificación realmente práctico y manejable sobre el género *Penicillium*, que fue usado casi universalmente durante más de dos décadas. Samson *et al.* [4] revisaron las especies ubicadas por Raper & Thom [1] en las subsecciones *Fasciculata*, *Lanata* y *Funiculosa*. Su aporte más importante fue una nueva clasificación fundamentada principalmente en la morfología de las estructuras conidiógenas lo que redujo a sinonimia muchas especies aceptadas por Raper & Thom [1]. Pitt [3], publicó una revisión completa

### Dirección para correspondencia:

Departamento de Química Orgánica,  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales,  
Universidad de Buenos Aires,  
Ciudad Universitaria, Pabellón II, Piso 3,  
1428 - Buenos Aires, Argentina  
Tel. / Fax: +54 11 45763346  
E-mail: comerio@qo.fcen.uba.ar

Aceptado para publicación el 18 de mayo de 2000

del género. Basó su sistema de clasificación en los conceptos de Raper & Thom [1]; introdujo la clasificación en subgéneros, relativizó la importancia de la textura de la colonia como criterio taxonómico, reorganizó ciertos grupos taxonómicos y tipificó las especies que aceptó. La monografía de Ramirez [5] respetó básicamente la clasificación de Raper & Thom [1]; no obstante, tuvo en cuenta las consideraciones de Samson *et al.* [4]. Podría considerársela como una actualización de la obra clásica editada en 1949.

La interacción de *Penicillium* con el hombre origina diversos efectos, algunos beneficiosos como la producción de antibióticos, la realización de modificaciones químicas en moléculas biológicas, etc.; otros perjudiciales, como el deterioro de varios tipos de manufacturas y la producción de metabolitos secundarios tóxicos (micotoxinas) en alimentos y piensos [2]. La producción de micotoxinas por especies de *Penicillium* constituye un serio problema que pone en riesgo la salud humana y animal. Esto se conoce desde 1891 cuando Sakaki, en Japón, demostró que un extracto alcohólico de arroz enmohecido (arroz amarillo) resultaba fatal para perros, conejos y cobayos, cuyos síntomas indicaban parálisis del sistema nervioso central [6]. Las especies del género sintetizan un amplio espectro de micotoxinas con estructuras químicas muy diversas. Sin embargo, en función de su acción biológica pueden clasificarse en dos grandes grupos: las que alteran las funciones renal y hepática y aquellas que son neurotóxicas. La producción de micotoxinas en el género observa cierta tendencia inespecífica, es decir, suelen ser varias las especies que producen la misma toxina [7].

Las nefrotoxinas de *Penicillium* son, a grandes rasgos, asintomáticas o causantes de debilidad generalizada en humanos y animales [6]. La producción de nefrotoxinas fue adjudicada en varias oportunidades a especies erróneas. Así se generó, en el curso del tiempo, una gran confusión. A esto se sumó el efecto de los cambios naturales en la taxonomía del género a medida que el conocimiento relacionado con los taxones que lo componen se profundizó y amplió. De este modo, trabajos muy depurados y concebidos para contribuir a esclarecer la relación entre las toxinas producidas y las especies productoras brindaron información que no coincidió en todos sus aspectos [8-11].

Las especies nefrotóxicas del género *Penicillium* fueron contempladas por los diferentes tratamientos taxonómicos citados previamente, como así también por distintos estudios fisiológicos. Estos últimos, a su vez, influyeron notablemente sobre la ubicación taxonómica que diversos autores otorgaron a los taxones que estudiaron. En este sentido el trabajo de Ciegler *et al.* [12] reviste carácter fundacional. Estos autores consideraron aspectos bioquímicos, morfológicos y ecológicos de las cepas que estudiaron. Sin embargo, su clasificación se fundamentó esencialmente en la producción diferencial de metabolitos secundarios tóxicos. De este modo, propusieron la clasificación de *P. viridicatum* Westling en distintos subgrupos, especialmente en función de los diferentes patrones de micotoxinas observados. Se trató básicamente de una clasificación en quimiogrupos.

Los distintos pigmentos producidos en cultivo puro, utilizados tradicionalmente como criterio taxonómico secundario, constituyen mezclas en las que habitualmente participan micotoxinas [13]. Más aún, varios de estos pigmentos son micotoxinas. Así los metabolitos secundarios tóxicos, detectados a través de métodos más sensibles que el ojo desnudo, revisten análoga importancia taxonómica que los pigmentos observables a simple vista. Con este criterio Frisvad & Filtenborg [13,14] profundiza-

ron el trabajo iniciado por Ciegler *et al.* [12] y lo extendieron a todas las especies triverticiladas del género. Sus resultados tuvieron una decisiva influencia en los cambios observados en la taxonomía y afectaron la clasificación de los distintos taxones nefrotóxicos.

La correcta asociación entre las especies productoras de toxinas y las micotoxinas producidas, no sólo reviste interés académico sino que también posee valor práctico. Por ejemplo, el único modo de estimar la presencia o ausencia de una micotoxina cuando no se cuenta con estándares puros, es evaluar la incidencia natural de la especie toxicogénica en el sustrato [15]. Además, conocer con precisión qué especies productoras de micotoxinas se encuentran en un determinado material contribuye decisivamente a dirigir el análisis químico. En el caso de las toxinas nefrotóxicas, estos conceptos cobran especial importancia ya que, como se señalara previamente, éstas actúan en general de modo asintomático. En este contexto, el presente trabajo se propone reseñar la información existente sobre las nefrotoxinas producidas por el género *Penicillium* y los cambios que experimentó la clasificación de los diferentes taxones productores de nefrotoxinas en dicho género. Además, se presenta una clave para la determinación de diferentes especies nefrotóxicas de *Penicillium*, a partir de cultivos de siete días en Agar Czapek Extracto de Levadura (CYA) [2].

## Nefrotoxinas producidas por especies de *Penicillium*

### Citrinina

Este compuesto presenta un anillo heterocíclico 2-benzopirano en su estructura molecular (Figura 1). Fue aislado por primera vez de *P. citrinum* Thom como una sustancia cristalina de color amarillo de limón [16]. En un principio se estudiaron sus propiedades como potencial antibiótico, pero pronto se descubrieron sus efectos tóxicos [17,18]. La citrinina es esencialmente asintomática en animales, exceptuando las aves, causando un deterioro no específico de la función renal [7,19]. En perros y cerdos su acción nefrotóxica es muy importante. En pollos, patos y pavos causa diarrea acuosa, aumento del consumo de alimentos y reducción de la ganancia de peso debido a la degeneración renal. La DL<sub>50</sub> en ratón es de 110 mg/kg por vía oral y 35 mg/kg por vía intraperitoneal. Resulta difícil evaluar la DL<sub>50</sub> en distintas especies, ya que en general la muerte se produce en forma tardía [7,10]. La citrinina estaría implicada, junto con otras micotoxinas, en una nefropatía porcina detectada en Dinamarca [20]. En el Brasil se diagnosticó una nefropatía porcina ocasionada por cebada contaminada con citrinina producida por *P. citrinum* [21]. Aunque su efecto en humanos permanece indocumentado, es razonable esperar que una ingestión prolongada produzca daño renal [7]. No existen muchos datos de incidencia natural de citrinina en alimentos. Este hecho se debería a la carencia de los métodos analíticos adecuados para su detección cualitativa y cuantitativa [22].

### Glicopéptidos nefrotóxicos

Yeulet *et al.* [23] aislaron cinco fracciones glicopépticas del micelio de *P. aurantiogriseum* Dierckx. El peso molecular de cada fracción fue estimado en 1500 Daltons y su acción nefrotóxica confirmada. Se ha calculado que 0,1 mg/kg/día del extracto glicopeptídico entero produce daño renal sobre ratas en sólo dos días. Estos glicopéptidos han sido vinculados con la etiología de la Nefropatía Endémica de los Balcanes, una enferme-

dad humana con elevada incidencia de mortalidad [24,25]. Poco se conoce acerca de estos compuestos y no se han desarrollado métodos químicos prácticos que permitan evaluar su incidencia natural. Se podría estimar su presencia en un sustrato dado determinando correctamente las especies productoras en el mismo, o bien analizando verrucosidina, otro metabolito secundario, como indicador [11,15].

### Eritrosquirina y Luteosquirina

Estas micotoxinas se aislaron de *Penicillium islandicum* Sopp junto con dos potentes hepatotóxicos, cicloclorotina e islanditoxina [26]. La eritrosquirina es un pigmento heterocíclico de color rojo y la luteosquirina una antraquinona (Figura 1). Ambas toxinas son nefrotóxicas y hepatotóxicas pero la segunda también es carcinogénica. La eritrosquirina presenta una  $DL_{50}=60$  mg/kg (intraperitoneal en ratón). La luteosquirina presenta una  $DL_{50}=40$  mg/kg (intraperitoneal en ratón) y una  $DL_{50}=220$  mg/kg (oral en ratón). Estas toxinas estarían vinculadas con la enfermedad del "arroz amarillo" en Japón. Sin embargo, no existen evidencias experimentales que sustenten esta hipótesis y la importancia de estas micotoxinas como contaminantes naturales se encuentra cuestionada. Por otra parte, el hongo productor no se aísla de alimentos con mucha frecuencia [7,10,26].

### Ocratoxina A

Este compuesto, que presenta un anillo heterocíclico 2-benzopirano en su estructura molecular (Figura 1), fue aislado por primera vez de *Aspergillus ochraceus* Wilhem [27]. Es un nefrotóxico agudo ( $DL_{50}=22$  mg/kg oral en rata). Una dosis de 0,4-0,8 mg/kg/día produjo cambios patológicos en riñón de ratas luego de dos semanas de exposición [23]. Las dosis fatales produjeron en animales de experimentación necrosis de los túbulos renales y de las células periportales del hígado [7]. Es una toxina inmunosupresora, teratogénica y probablemente carcinogénica. Se supone que en humanos produce degeneración renal que, en casos extremos, conduce a la muerte [6,7]. Está vinculada con la etiología de una nefropatía porcina en Escandinavia [20]. Sus fuentes mayores son el trigo y la cebada contaminados. Como es liposoluble se acumula en tejido graso. El hombre la ingiere principalmente a través de la carne de cerdo y del pan hecho con trigo contaminado. Ha sido hallada contaminando quesos deteriorados en niveles de hasta 7 mg/kg [26]; y también como contaminante natural de maíz y café verde [28]. Se la encontró en suero y leche humanos en niveles de hasta 35 µg/kg. En el norte de Europa representa un serio problema para las comunidades rurales que consumen alimentos no controlados [6]. Se ha sugerido que la ocratoxina A está asociada con la etiología de la Nefropatía Endémica de Los Balcanes [7]. Sin embargo, no existe aún evidencia clara que avale dicha hipótesis y se supone, además, que no sería la única causa de la enfermedad. Es la toxina más relevante entre todas las producidas por el género *Penicillium* [6, 10]. Se han descrito métodos oficiales para el análisis de ocratoxina A en café verde, como así también, en maíz y cebada [29].

### Viomelleina, Vioxantina y Xantomegnina

Se trata de pigmentos coloreados que tienen estructura de naftoquinonas (Figura 1). Durley *et al.* [30] aislaron por primera vez la viomelleina del micelio de *Aspergillus melleus* Yukawa y *A. sulphureus* (Fres.) Thom & Church como un pigmento rojizo oscuro. La vioxantina es un pigmento de color castaño-amarillento que se obtuvo originalmente de *Trichophyton violaceum* Sabouraud

ex Bodin [31]. La xantomegnina es un pigmento amarillo aislado por primera vez del micelio de *Trichophyton megnini* Blanchard [32]. Tanto la viomelleina como la xantomegnina producen daño renal y hepático. En ratones jóvenes se requiere una dosis de 450 mg/kg de estas toxinas en la dieta para producir enfermedad severa [26]. Las tres toxinas fueron halladas como contaminantes de trigo y cebada de baja calidad en niveles que alcanzaron 1,8 mg/kg [33]. La contaminación natural suele no ser suficiente para producir la muerte, pero sí para generar daños renales y hepáticos en ratones, ratas y cerdos [10]. Entre estas toxinas, la viomelleina y la xantomegnina son las que se encuentran con mayor frecuencia. Sin embargo, las especies del género *Penicillium* que las producen suelen coproducir vioxantina [34].

### Especies productoras de nefrotoxinas

*Penicillium aurantiogriseum* Dierckx, *Annls Soc. Sci. Brux.* 25: 88, 1901.

Raper & Thom [1] trataron a *P. aurantiogriseum* dentro de la serie *P. cyclopium*; sin embargo, no lo incluyeron dentro de las especies que aceptaron. Esto se debió a que interpretaron al cultivo *ex typis* como muy semejante a *P. cyclopium* Westling en algunas características y a *P. martensii* Biourge en otras. Samson *et al.* [4] y Ramirez [5] consideraron a *P. aurantiogriseum* como un posible sinónimo de *P. verrucosum* Dierckx var. *cyclopium* (Westling) Samson, Stolk & Hadlok. Frisvad & Filtenborg [13] examinaron el perfil de producción de micotoxinas de *P. aurantiogriseum* junto con *P. puberulum* Bainier. Como resultado de su trabajo, Frisvad & Filtenborg reconocieron dos quimiogrupos dentro de la especie *P. aurantiogriseum*: I (productor de ácido penicílico) y II (productor de xantomegnina y viomelleina). Frisvad & Filtenborg [14] otorgaron rango varietal a los quimiogrupos que habían distinguido en 1983. De este modo el quimiogrupo I fue ubicado en *P. aurantiogriseum* Dierckx var. *polonicum* (Zaleski) Frisvad, el quimiogrupo II fue ubicado en *P. aurantiogriseum* Dierckx var. *aurantiogriseum* y en *P. aurantiogriseum* Dierckx var. *melanoconidium* Frisvad en función de quimiotipos diferentes. Además clasificaron a *P. viridicatum* I (*sensu* Ciegler, 1973) como *P. aurantiogriseum* Dierckx var. *viridicatum* (Westling) Frisvad & Filtenborg. Mills *et al.* [35] trataron a algunas de estas variedades y quimiotipos como especies. Así consideraron a *P. aurantiogriseum* var. *polonicum* quimiotipo I como *P. polonicum* Zaleski, a *P. aurantiogriseum* var. *polonicum* quimiotipo II como *P. aurantiogriseum* var. *aurantiogriseum* quimiotipo I como *P. aurantiogriseum*, a *P. aurantiogriseum* var. *aurantiogriseum* quimiotipo II como *P. freii* Frisvad & Samson, a *P. aurantiogriseum* var. *melanoconidium* como *P. melanoconidium* (Frisvad) Frisvad & Samson, a *P. aurantiogriseum* var. *viridicatum* quimiotipo I como *P. cyclopium* y a *P. aurantiogriseum* var. *viridicatum* quimiotipo II como *P. viridicatum* Westling. Pitt [3] aceptó como especie autónoma a *P. aurantiogriseum* en el subgénero *Penicillium* y consideró como sinónimos a varias de las especies tratadas por Raper & Thom [1] como integrantes de la serie *P. cyclopium*. Pitt & Hocking [26] aceptaron como especie a *P. aurantiogriseum* en sentido amplio sin dividirla en función de la producción de metabolitos secundarios. De este modo citaron como sus sinónimos a *P. puberulum*, *P. cyclopium*, *P. aurantiogriseum*, *P. martensii* y *P. verrucosum* var. *cyclopium*. Sin embargo, estos autores sugirieron que deben esperarse nuevos cambios en la taxonomía de *P. aurantiogriseum* y especies relacionadas.

**CLAVE DE LAS ESPECIES NEFROTOXICAS DE *Penicillium*** (basada en Pitt, 1988).

1. Penicilios monoverticilados (fiálides que nacen directamente desde el pie del conidióforo).  
Pie del conidióforo grácil, típicamente alargado, con vesícula muy grande, patente;  
conidios anchamente elipsoidales, rugosos; conidios en masa de color azul grisáceo oscuro ..... *P. lividum*
- 1'. Penicilios biverticilados o triverticilados (fiálides que nacen desde méticas o desde  
méticas sustentadas por ramas respectivamente) ..... 2
2. Penicilios biverticilados..... 3
- 2'. Penicilios triverticilados ..... 6
3. Conidióforos simétricos; fiálides y méticas de longitud igual o similar;  
conidios anchamente elipsoidales a subesferoidales, lisos; colonias en CYA con micelio y  
reverso anaranjado ..... *P. islandicum*
- 3'. Conidióforos simétricos o no; fiálides de menor longitud que las méticas;  
conidios globosos o esféricos a subesferoidales, lisos a ligeramente rugosos;  
colonias en CYA con micelio y reverso no anaranjados ..... 4
4. Conidióforos más o menos simétricos; méticas vesiculadas, en número de tres a cinco;  
colonias en CYA con exudado amarillento a castaño pálido y reverso amarillo a castaño amarillento..... *P. citrinum*
- 4'. Conidióforos generalmente asimétricos; méticas a menudo mezcladas con fiálides procedentes  
del mismo nodo; colonias en CYA con exudado incoloro a amarillo y reverso pálido a castaño..... 5
5. Conidióforos irregulares que recuerdan a un grupo de penicilios monoverticilados;  
fiálides ampuliformes sin cuello prominente..... *P. westlingii*
- 5'. Conidióforos irregulares; méticas más o menos divergentes y desiguales;  
fiálides ampuliformes con cuello prominente..... *P. mariaecrucis*
6. Conidióforos generalmente aislados o en fascículos, pie del conidióforo de pared lisa  
a finamente rugosa; ramas y méticas de longitud similar; fiálides ampuliformes, pero delgadas  
y esbeltas; conidios en masa (CYA) de color turquesa grisáceo a verde mate..... Complejo *P. aurantiogriseum*  
[*P. aurantiogriseum* sensu stricto,  
*P. cyclopium*, *P. freii*, *P. melanoconidium*,  
*P. polonicum*, *P. tricolor*]
- 6'. Caracteres diferentes..... 7
7. Conidióforos reunidos en fascículos o coremios definidos, pared del pie del conidióforo lisa;  
ramas iguales o mayores que las méticas; fiálides ampuliformes a casi cilindroidales,  
densamente apretadas; conidios en cadenas densamente apretadas e irregulares;  
conidios en masa (CYA) verde mate..... *P. expansum*
- 7'. Caracteres diferentes..... 8
8. Pie del conidióforo a veces de largo indeterminado, con su pared conspicuamente rugosa;  
ramas ligeramente mayores que las méticas; fiálides ampuliformes;  
conidios en cadenas irregulares; conidios en masa (CYA) verde grisáceo a verde jade..... *P. hirsutum*
- 8'. Caracteres diferentes..... 9
9. Pie del conidióforo robusto; ramas del doble del tamaño de las méticas;  
fiálides ampuliformes que se angostan abruptamente en un cuello corto;  
conidios en cadenas desordenadas; conidios en masa (CYA) verde grisáceo a verde mate..... *P. verrucosum*
- 9'. Pie del conidióforo largo y delgado; ramas hasta tres veces el tamaño de las méticas;  
fiálides ampuliformes, usualmente con cuello corto; conidios en cadenas irregulares;  
conidios en masa (CYA) generalmente verde amarillentos..... *P. viridicatum*

*P. aurantiogriseum* fue reportado como productor de xantomegnina y viomelleina [8,10,26] y como productor de glicopéptidos nefrotóxicos [15,34] según el tratamiento taxonómico considerado. Esta especie también produce ácido penicílico y verrucosidina [11].

*Penicillium citrinum* Thom, *Bull. Bur. Anim. Ind. U.S. Dep. Agric.* 118: 61, 1910.

Raper & Thom [1] y Ramirez [5] aceptaron a esta especie, que trataron en la serie homónima. Pitt [2,3] y Pitt & Hocking [26] la clasificaron en el subgénero *Furcatum* Pitt. Estos autores [26] no citaron ningún sinó-

nimo. Se trata de una especie bien delimitada, aceptada sin controversias durante muchos años [2, 7].

*P. citrinum* Thom es productor de citrinitina [8-10, 15,26,34,35].

*Penicillium cyclopium* Westling, *Ark. Bot.* 11: 55, 1911.

Raper & Thom [1], Mills *et al.* [35] y Samson *et al.* [36] aceptaron esta especie ya sea dentro de la serie homónima o como especie autónoma. Samson *et al.* [4] y Ramirez [5] la consideraron solo con rango varietal (*P. verrucosum* var. *cyclopium*). Por otra parte, Pitt [3] la

consideró sinónimo de *P. aurantiogriseum*. Frisvad & Filtenborg [13] incluyeron esta especie en el quimiogrupo *P. viridicatum* I pero luego [14] la redujeron a rango varietal (*P. aurantiogriseum* var. *viridicatum*). Finalmente Pitt [2] y Pitt & Hocking [26] la consideraron sinónimo de *P. aurantiogriseum*.

*P. cyclopium* es productor de xantomegnina y viomelleína [34,35,37]. Esta especie también produce ácido penicílico [11].

***Penicillium expansum*** Link, *Obs. Micol.* 1: 16, 1809.

Raper & Thom [1] aceptaron esta especie que incluyeron en la serie homónima. Samson *et al.* [4] y Pitt [3] se refirieron al taxón como *P. expansum* Link ex Gray. El último autor lo clasificó en el subgénero *Penicillium*. Ramirez [5] se refirió a *P. expansum* Link ex Gray emend. Thom y aceptó la especie en la serie *P. expansum*. Pitt [2] puntualizó que a partir de lo establecido por el Código de Sydney (reversión a 1753 como punto de partida) el nombre correcto para el taxón era *P. expansum* Link. Pitt & Hocking [26] no citaron sinónimos para este taxón.

Produce citrinina [8-10,15,26,34,35], como así también, roquefortina C, patulina y caetoglobosina [11].

***Penicillium freii*** Frisvad & Samson, en Lund & Frisvad, *Mycol. Res.* 98 (5): 488, 1994.

Mills *et al.* [35] y Samson *et al.* [36] aceptaron esta especie. Frisvad & Filtenborg [13] la consideraron como perteneciente al quimiogrupo *P. aurantiogriseum* II. Pitt & Hocking [26] no rechazaron explícitamente a *P. freii*. Sin embargo, prefirieron no dividir a *P. aurantiogriseum* y mantener el sentido amplio expresado en Pitt [2], argumentando que de este modo se facilita la determinación a través de criterios morfológicos.

El nombre de este taxón fue considerado inválido [38].

*P. freii* es productor de xantomegnina y viomelleína [35,37]. Suele coproducir vioxantina, como también ácido penicílico [34].

***Penicillium islandicum*** Sopp, *Skr. Vidensk. Selsk. Christiania* 11: 161, 1912.

Raper & Thom [1] y Ramirez [5] aceptaron esta especie y la ubicaron en la serie *P. funiculosum*. Pitt [2,3] y Pitt & Hocking [26] clasificaron a *P. islandicum* en el subgénero *Biverticillum* Dierckx y no citaron sinónimos para la especie.

Produce eritrosquirina y luteosquirina [8-10,15], y también cicloclorotina e islanditoxina [26].

***Penicillium hirsutum*** Dierckx var. *albocoremium* Frisvad, *Mycologia* 81: 856, 1983.

Raper & Thom [1] trataron a *P. hirsutum* Dierckx en la serie *P. granulatum* sugiriendo incluirlo como sinónimo de *P. corymbiferum* Westling. Samson *et al.* [4] y Ramirez [5] ubicaron a *P. hirsutum* como sinónimo y a *P. corymbiferum* como variedad de *P. verrucosum* Dierckx var. *corymbiferum* (Westling) Samson, Stolk & Hadlok. Pitt [3] clasificó a *P. hirsutum* en el subgénero *Penicillium* con los siguientes sinónimos: *P. corymbiferum*, *P. carnolutescens* G. Smith, *P. hordei* Stolk y *P. verrucosum* var. *corymbiferum*. Pero posteriormente [2] consideró a *P. hordei* como una especie diferente de *P. hirsutum*. Frisvad & Filtenborg [13] distinguieron cuatro quimiogrupos dentro de *P. hirsutum*. Frisvad [14] otorgó rango varietal a los quimiogrupos I, II y III denominándolos *P. hirsutum* Dierckx var. *hirsutum*, *P. hirsutum* Dierckx var. *albocoremium* Frisvad y *P. hir-*

*sutum* Dierckx var. *hordei* (Stolk) Frisvad respectivamente. El quimiogrupo IV fue ubicado en *P. echinulatum* (Raper & Thom) Fassatióvá quimiotipo II. Además, en el trabajo mencionado anteriormente, se creó *P. hirsutum* Dierckx var. *venetum* Frisvad.

*P. hirsutum* var. *albocoremium* es productor de citrinina y también suele producir roquefortina C y ácido penicílico [14].

***Penicillium lividum*** Westling, *Ark. Bot.* 11: 134, 1911.

Raper & Thom [1] y Ramirez [5] aceptaron a *P. lividum*, que ubicaron en la serie homónima. Pitt [2,3] también aceptó este taxón situándolo en el subgénero *Aspergilloides* Dierckx y consideró a *P. odoratum* Christensen & Backus como sinónimo.

*P. lividum* Westling es productor de citrinina [9,34].

***Penicillium mariaecrucis*** J. A. Quintanilla S., *Av. Aliment. & Mejora Anim.* XXIII: 334, 1982.

Esta especie, aislada de centeno, fue clasificada dentro del subgénero *Furcatum* Pitt [39]. No fue tratada por ninguno de los trabajos taxonómicos de envergadura considerados en el presente artículo. Sin embargo, Frisvad [9] la incluyó entre los productores de viomelleína, xantomegnina y vioxantina. La capacidad toxicogénica de *P. mariaecrucis* había sido sugerida por el autor del nombre [39] a partir de estudios bioquímicos preliminares.

***Penicillium melanoconidium*** (Frisvad) Frisvad & Samson, en Lund & Frisvad, *Mycol. Res.* 98 (5): 489, 1994.

Esta especie fue considerada como parte de *P. aurantiogriseum* II [13] y como *P. aurantiogriseum* var. *melanoconidium* [14]. Mills *et al.* [35] y Samson *et al.* [36] la aceptaron como especie autónoma. Aunque Pitt & Hocking [26] no la rechazaron explícitamente, prefirieron no dividir a *P. aurantiogriseum* y mantener el sentido amplio expresado en Pitt [2], argumentando que de este modo se facilita la determinación a través de criterios morfológicos.

El nombre de este taxón fue considerado inválido [38].

*P. melanoconidium* es productor de xantomegnina, viomelleína y vioxantina [34], así como también de ácido penicílico, penitrem A, roquefortina C y verrucosidina [11].

***Penicillium polonicum*** Zaleski, *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett.*, Sér. B, 1927: 445, 1927.

Raper & Thom [1] trataron este taxón dentro de la serie *P. cyclopium*, destacando que se encontraba muy relacionado con *P. martensii* y no aceptándolo como especie autónoma. Samson *et al.* [4] y Ramirez [5] lo citaron como sinónimo de *P. verrucosum* var. *cyclopium*. Pitt [3] lo incluyó en la lista sinonímica de *P. aurantiogriseum*. Frisvad & Filtenborg consideraron a *P. polonicum* como *P. aurantiogriseum* I [13] y como *P. aurantiogriseum* var. *polonicum* [14]. Mills *et al.* [35] y Samson *et al.* [36] reconocieron a *P. polonicum* como especie autónoma, mientras que Pitt & Hocking [26] no lo separaron de *P. aurantiogriseum*.

*P. polonicum* produce glicopéptidos nefrotóxicos [36] y también suele producir ácido penicílico y verrucosidina [11].

***Penicillium tricolor*** Frisvad, Seifert, Samson & Mills, *Can. J. Bot.* 72: 937, 1994.

*P. tricolor* presenta características morfológicas similares a *P. aurantiogriseum* y especies relacionadas. Fue clasificado en el subgénero *Penicillium* [40]. Tanto Mills *et al.* [35] como Samson *et al.* [36] aceptaron este taxón como especie autónoma. Dicho criterio no fue compartido por Pitt & Hocking [26], quienes sin haberlo rechazado explícitamente habrían preferido incluirlo en *P. aurantiogriseum*.

*P. tricolor* es productor de xantomegnina, viomelleína, viioxantina y ácido terrétrico [34,35,37].

***Penicillium verrucosum*** Dierckx, *Annls Soc. Scient. Brux.* 25: 88, 1901.

Raper & Thom [1] trataron a *P. verrucosum* en la serie *P. viridicatum*, pero no lo incluyeron entre las especies que aceptaron, y tampoco fue ubicado en sinonimia. *P. verrucosum* habría sido considerado un miembro de dicha serie con conidióforos de paredes rugosas. Sin embargo, para los autores este carácter resultó cuestionable al momento de basar en él una especie, ya que observaron que la rugosidad del conidióforo en una cepa variaba en función del medio de cultivo utilizado. Samson *et al.* [4] establecieron que *P. verrucosum* Dierckx era el nombre más antiguo entre todos los publicados en el complejo de las especies fasciculadas de *Penicillium*, con conidióforos de paredes rugosas y conidios lisos a ligeramente rugosos. De este modo aceptaron a *P. verrucosum*, y fundamentándose principalmente en diferencias en el color de las colonias, dividieron la especie en seis variedades: *P. verrucosum* Dierckx var. *verrucosum*, *P. verrucosum* Dierckx var. *album* (G. Smith) Samson, Stolk & Hadlok, *P. verrucosum* var. *corymbiferum*, *P. verrucosum* var. *cyclopium*, *P. verrucosum* Dierckx var. *ochraceum* (Thom) Samson, Stolk & Hadlok y *P. verrucosum* Dierckx var. *melanochlorum* Samson, Stolk & Hadlok. En estas variedades fueron ubicadas las especies pertenecientes a las series *P. viridicatum*, *P. ochraceum*, *P. cyclopium*, y parte de las especies de las series *P. expansum* y *P. granulatum* (series *sensu* Raper & Thom [1]). Fueron también incluídas las especies de la serie *P. terrestre* y algunas de la serie *P. commune*. Ciegler *et al.* [12], en función de haber examinado características morfológicas, bioquímicas y ecológicas, propusieron dividir a *P. viridicatum* Westling en los quimiogrupos I, II y III. El quimiogrupo I reunía los aislamientos que no producían citrinina ni ocratoxina A, el quimiogrupo II incluía los aislamientos que producían ocratoxina A y citrinina y el quimiogrupo III los aislamientos que sólo producían ocratoxina A. Pitt [3] ubicó a los quimiogrupos I y II en *P. viridicatum* y al quimiogrupo III en *P. verrucosum*. Sin embargo, Frisvad & Filtenborg [13], quienes incluyeron provisionalmente para su estudio a todos los aislamientos de *P. verrucosum* en *P. viridicatum*, indicaron que en función del perfil de metabolitos secundarios *P. viridicatum* II y *P. viridicatum* III deberían ubicarse en *P. verrucosum*. Pitt [41] reclasificó a los quimiogrupos II y III en *P. verrucosum*, así, Frisvad & Filtenborg [14] coincidieron con Pitt [41] y destacaron la presencia de dos quimiotipos en la especie: I (ocratoxina A) y II (citrinina y ocratoxina A). Finalmente, Pitt [2] y Pitt & Hocking [26] aceptaron a esta especie en el subgénero *Penicillium* y no citaron sinónimos para la misma.

*P. verrucosum* produce ocratoxina A y citrinina [8-10,15,26,34,35].

***Penicillium viridicatum*** Westling, *Ark. Bot.* 11: 88, 1911.

Raper & Thom [1] incluyeron a *P. viridicatum* entre las especies que aceptaron en la serie homónima.

Samson *et al.* [4] y Ramirez [5] consideraron a *P. viridicatum* como sinónimo de *P. verrucosum* var. *verrucosum*. Cabe destacar que estos autores trataron a *P. verrucosum* en sentido amplio incluyendo especies correspondientes a diferentes series de Raper & Thom [1]. Como se mencionó anteriormente Ciegler *et al.* [12] dividieron a *P. viridicatum* en los quimiogrupos I, II y III. Este hecho dio lugar al surgimiento de diferentes trabajos que profundizaron el estudio de aspectos morfológicos, ecológicos y bioquímicos en relación con *P. viridicatum* y *P. verrucosum*, dos especies íntimamente relacionadas. Frisvad & Filtenborg, en virtud de la producción de distintos metabolitos secundarios, reconocieron a un cuarto quimiogrupo (*P. viridicatum* IV) [13] y clasificaron al quimiogrupo I en *P. aurantiogriseum* var. *viridicatum* [14]. El quimiogrupo IV fue ubicado en una nueva especie: *P. aethiopicum* Frisvad [14]. Mills *et al.* [35] consideraron a *P. aurantiogriseum* var. *viridicatum* quimiotipo I como *P. cyclopium* y a *P. aurantiogriseum* var. *viridicatum* quimiotipo II como *P. viridicatum*. Pitt [2, 41] aceptó al quimiogrupo I (productor de xantomegnina y viomelleína) como *P. viridicatum* y ubicó, como ya se señalara, a los quimiogrupos II y III en *P. verrucosum*, ambas especies en el subgénero *Penicillium*. Pitt & Hocking [26] citaron dos sinónimos para *P. viridicatum*: *P. olinoviride* Biourge y *P. aurantiogriseum* var. *viridicatum*.

*P. viridicatum* produce xantomegnina, viomelleína y viioxantina [8,10,26,34,35,37], y también ácido virídico y ácido penicílico [11].

***Penicillium westlingii*** Zaleski, *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett.*, Sér. B, 1927: 468, 1927.

Raper & Thom [1] así como Ramirez [5], no aceptaron esta especie; los primeros sugiriendo y el segundo considerando que era sinónimo de *P. waksmanii* Zaleski. Pitt [3] ubicó al taxón como sinónimo de *P. waksmanii* dentro del subgénero *Furcatum* Pitt. Sin embargo, no lo incluyó como sinónimo de este último en su obra de 1988 [2].

Frisvad [9,34] ubicó a *P. westlingii* entre los productores de citrinina.

## CONCLUSIONES

Las nefrotoxinas producidas por especies del género *Penicillium* presentan una amplia variedad de estructuras químicas. No obstante, es posible reconocer grupos o familias con características similares (benzopiranos, glicopéptidos, naftoquinonas). Aunque no han sido detectadas frecuentemente en sustratos naturales a niveles que permitan producir efectos agudos, muchas fueron halladas como contaminantes de alimentos (carne, cereales, quesos). Particularmente, la ocratoxina A se encontró en fluidos humanos. Sólo algunas de estas toxinas (citrinina, ocratoxina A) fueron epidemiológicamente vinculadas con nefropatías animales, y su relación con patologías humanas se encuentra insuficientemente documentada. Se presume que la incidencia natural de las nefrotoxinas de *Penicillium* no se encuentra estimada en su real magnitud. Variados niveles de contaminación podrían estar presentes en la naturaleza y no haber sido satisfactoriamente detectados. Esto sería particularmente crítico para los niveles bajos de contaminación, ya que no se cuenta aún con métodos prácticos que posean desempeños analíticos adecuados y que permitan analizar una amplia variedad de sustratos. Por ejemplo, en relación con las nefrotoxinas de *Penicillium*, la Association of Official Analytical Chemists (AOAC) sólo ha descrito métodos oficiales para ocratoxinas en cebada, ocratoxina A en café verde y para

la misma toxina en maíz y cebada. Las nefrotoxinas más importantes en el género son aquellas halladas en alimentos o piensos en concentraciones compatibles con el desarrollo de efectos tóxicos y que, además, se encuentran epidemiológicamente vinculadas con patologías animales. Es preciso destacar que los efectos crónicos de la mayoría de las nefrotoxinas de *Penicillium* se encuentran insuficientemente estudiados. Además, la coproducción de diferentes toxinas (no sólo nefrotóxicas) plantea la posibilidad de acciones sinérgicas, tema que tampoco ha sido explorado extensamente.

El género *Penicillium* es complejo y la profundización en el conocimiento de los taxones que lo componen ha generado una extensa sucesión de acuerdos y desacuerdos entre especialistas. Las especies nefrotóxicas del género, naturalmente, fueron y son fuente de opiniones

taxonómicas diferentes. En este sentido, es oportuno destacar especialmente a *P. aurantiogriseum* sensu stricto y los taxones nefrotóxicos vinculados (*P. cyclopium*, *P. freii*, *P. melanoconidium*, *P. polonicum* y *P. tricolor*). Estos son aceptados como especies autónomas según la corriente de opinión de Frisvad, que se sustenta principalmente sobre las diferencias de producción de metabolitos secundarios tóxicos. Por el contrario Pitt & Hocking han preferido mantener el concepto amplio que los reune morfológicamente. Este último criterio, aunque no vincula de modo tan preciso como el anterior las nefrotoxinas producidas con las especies productoras, proporciona pautas teóricas que facilitan la determinación de *P. aurantiogriseum* sensu lato en la práctica. En relación con *P. westlingii* también se han manifestado opiniones taxonómicas opuestas y, además, no parece definitivo su papel como

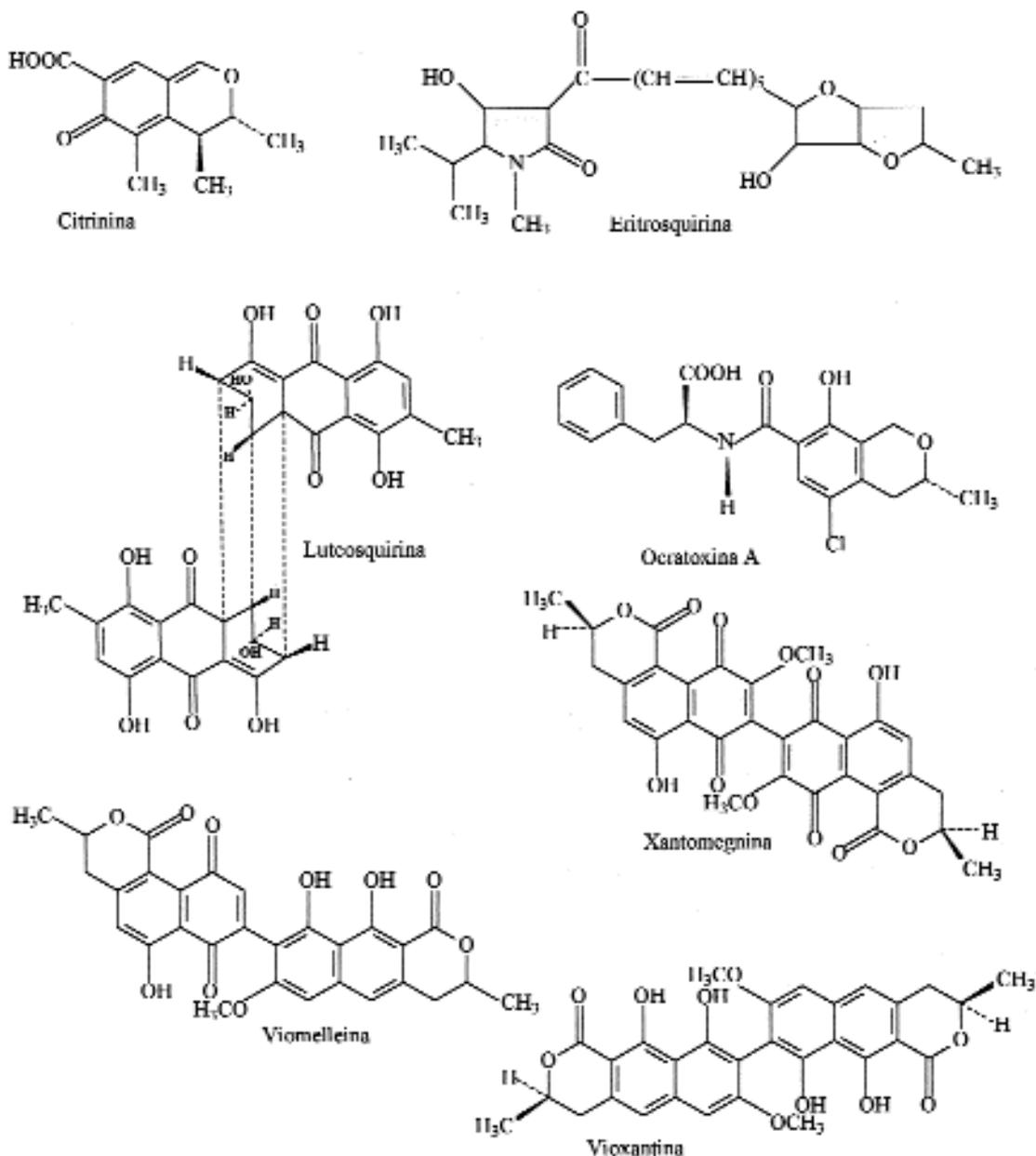


Figura 1: Algunas nefrotoxinas producidas por especies de *Penicillium* Link.

productor de citrinina. Por otra parte, actualmente, los especialistas manifiestan opiniones concordantes sobre muchos taxones. Tal vez, el caso paradigmático haya sido la diferenciación entre *P. verrucosum* y *P. viridicatum*. Dicho caso concluyó distinguiendo a *P. verrucosum* como el único productor de ocratoxina A entre las especies triverticiladas de *Penicillium* y caracterizando a *P. viridicatum* como productor de naftoquinonas nefrotóxicas. Otras especies, como *P. citrinum*, *P. expansum* y *P. islandicum*

resultan claramente distinguibles y no han originado mayores controversias. Por último, dentro del género es posible hallar especies nefrotóxicas como *P. mariaecrucis* que, aunque su protologo había ilustrado singulares características morfológicas y sugerido importantes caracteres fisiológicos, no han sido extensamente tratadas por los especialistas.

Agradezco mucho a la Dra. Graciela Vaamonde y al Dr. Jorge E. Wright, la lectura crítica del manuscrito y las sugerencias hechas. Asimismo, agradezco a la Lic. María Victoria Novas y a la Bioquímica Roxana Vitale sus opiniones en relación con la utilización y practicidad de la clave presentada.

## Bibliografía

- Raper KB, Thom C. A manual of the Penicillia. Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1949.
- Pitt JI. A laboratory guide to common *Penicillium* species. North Ryde, Australia, Commonwealth Scientific And Industrial Research Organization, Division Of Food Research, 1988.
- Pitt JI. The genus *Penicillium* and its teleomorphic states *Eupenicillium* and *Talaromyces*. London, Academic Press, 1979.
- Samson RA, Stolk AC, Hadlok R. Revision of the subsection Fasciculata of *Penicillium* and some allied species. *Stud Mycol* (Baarn) 1976; 11: 1-47.
- Ramirez C. Manual and atlas of the Penicillia. Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 1982.
- Pitt JI. Toxicogenic *Penicillium* Species. En: Doyle MP, Beuchat LR, Montville TJ (Eds.) Food Microbiology fundamentals and frontiers. Washington DC, ASM Press, 1997: 406-418.
- ICMSF (International Commission on Microbiological Specifications for Foods). Microorganisms in Foods 5. Characteristics of Microbial Pathogens. London, Blackie Academic & Professional, 1996.
- El - Banna AA, Pitt JI, Leistner L. Production of mycotoxins by *Penicillium* species. *System Appl Microbiol* 1987; 10: 42-46.
- Frisvad JC. The connection between the Penicillia and Aspergilli and mycotoxins with special emphasis on misidentified isolates. *Arch Environ Contam Toxicol* 1989; 18: 452-467.
- Pitt JI, Leistner L. Toxicogenic *Penicillium* species. En: Smith JE (Ed.) Mycotoxins and animal feedingstuffs. I. The toxicogenic Fungi. Boca Ratón, FL, CRC Press, 1991: 81-99.
- Frisvad JC, Thrane U. Mycotoxin production by food-borne fungi. En: Samson RA, Hoekstra ES, Frisvad JC, Filtenborg O (Eds.) Introduction to food-borne fungi. Baarn, Centralbureau voor Schimmelcultures, 1996: 251-261.
- Ciegler A, Fennell DI, Sansing GA, Detroy RW, Bennet GA. Mycotoxin-producing strains of *Penicillium viridicatum*: classification into subgroups. *Appl Environ Microbiol* 1973; 26: 271-278.
- Frisvad JC, Filtenborg O. Classification of terverticillate Penicillia based on profiles of mycotoxins and other secondary metabolites. *Appl Environ Microbiol* 1983; 46: 1301-1310.
- Frisvad JC, Filtenborg O. Terverticillate penicillia: chemotaxonomy and mycotoxin production. *Mycologia* 1989; 81: 837-861.
- Frisvad JC, Samson RA. Filamentous fungi in foods and feeds: ecology, spoilage and mycotoxin production. En Arora DK, Mukerji KG, Marth EH (Eds.) Handbook of Applied Mycology Volume 3: Foods and Feeds. New York, Marcel Dekker, Inc, 1991: 31-69.
- Hetherington AC, Raistrick H. Studies on the biochemistry of microorganisms. Part XIV. On the production and chemical constitution of a new yellow coloring matter, citrinin, produced from glucose by *Penicillium citrinum* Thom. *Phil Trans Roy Soc Lond* 1931; B220: 269-295.
- Timonin MJ, Rouatt JW. Bacteriostatic activity of citrinin *in vitro*. *Can J Publ Hlth* 1944; 35: 396-406.
- Ambrose AM, De Eds F. Some toxicological and pharmacological properties of citrinin. *J Pharm Exp Therap* 1946; 88: 173-186.
- Berndt WO. Ochrotoxin/citrinin as nephrotoxins. En: Llewellyn GC, O'Rear CE (Eds.) Biodeterioration Research 3. New York, Plenum Press, 1990: 55-65.
- Krogh P, Hold B, Petersen EJ. Occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals associated with mycotoxin porcine nephropathy. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1973; B81: 689-695.
- Rosa CAR, Cruz LCH, Chagas WA, Veiga CEMO. Ocorrência natural de nefropatia micotóxica suína causada pela ingestão de cevada contaminada com citrinina. *Rev Bras Med Veter* 1985; 7: 87-90.
- Pohland AE, Wood GE. Occurrence of mycotoxins in food. En: Krogh P (Ed.) Mycotoxins in Food. London, Academic Press, 1987: 35-65.
- Yeulet SE, Mantle PG, Rudge MS, Greig JB. Nephrotoxicity of *Penicillium aurantiogriseum*, a possible factor in the aetiology of Balkan Endemic Nephropathy. *Mycopathologia* 1988; 102: 21-30.
- MacGeorge KM, Mantle PG. Nephrotoxicity of *Penicillium aurantiogriseum* and *P. commune* from an endemic nephropathy area of Yugoslavia. *Mycopathologia* 1990; 112: 139-145.
- Mantle PG, Mc Hugh KM. Nephrotoxic fungi in foods from nephropathy households in Bulgaria. *Mycol Res* 1993; 97: 205-212.
- Pitt JI, Hocking AD. Fungi and food spoilage, 2<sup>nd</sup> Ed. London, Blackie Academic & Professional, 1997.
- Van Der Merwe KJ, Steyn PS, Fourie L, Scott DB, Theron JJ. Ochrotoxin A, a toxic metabolite produced by *Aspergillus ochraceus* Wilh. *Nature* 1965; 205: 1112-1113.
- Beardall J, Miller D. Natural occurrence of mycotoxins other than aflatoxin in Africa, Asia and South America. *Mycotox Res* 1994; 10: 24-40.
- AOAC (Association of Official Analytical Chemists). Official Methods of Analysis. 16<sup>th</sup> edition. Chapter 49 Natural Poisons 1995: 37-41.
- Durley RC, MacMillan J, Simpson TJ, Glen AT, Turner WB. Fungal products. XIII. Xanthomegnin, viomellein, rubrosulphin, and viopurpurin, pigments from *Aspergillus sulphureus* and *Aspergillus melleus*. *J Chem Soc Perkin Trans* 1975; I: 163-169.
- Blank F, Ng AS, Just G. Metabolites of pathogenic fungi V. Isolation and tentative structures of vioxanthin and viopurpurin, two colored metabolites of *Trichophyton violaceum*. *Can J Chem* 1966; 44: 2873-2879.
- Just G, Day WC, Blank F. Metabolites of pathogenic fungi III. The structure of xanthomegnin. *Can J Chem* 1963; 41: 74-79.
- Scudamore KA, Clarke JH, Hetmansky MT. Isolation of *Penicillium* strains producing ochratoxin A, citrinin, xanthomegnin, viomellein and vioxanthin from stored cereal grains. *Lett Appl Microbiol* 1993; 17: 82-87.
- Frisvad JC. Mycotoxins and Mycotoxigenic fungi in storage. En: Jayas, DS, White NDG, Muir WE (Eds.) Stored-grain ecosystems. New York, Marcel Dekker, Inc, 1995: 251-288.
- Mills JT, Frisvad JC, Seifert KA, Abramson D. Identification of nephrotoxic *Penicillium* species from cereal grains. *Mycotox Res* 1995; 11: 25-35.
- Samson RA, Hoekstra ES, Frisvad JC, Filtenborg O (Eds.) Introduction to food-borne fungi. Baarn, Centralbureau voor Schimmelcultures, 1996.
- Lund F, Frisvad JC. Chemotaxonomy of *Penicillium aurantiogriseum* and related species. *Mycol Res* 1994; 98: 481-492.
- IMI (International Mycological Institute). Index of Fungi 1995; 6: 499.
- Quintanilla Saez JA. Cuatro nuevas especies de *Penicillium* aisladas en ceneno: *P. mariaecrucis*, sp. nov., *P. castellae*, sp. nov., *P. ciglierii*, sp. nov., y *P. smithii*, sp. nov. *Av Aliment & Mejora Anim* 1982; XXIII: 333-343.
- Frisvad JC, Seifert KA, Samson RA, Mills JT. *Penicillium tricolor*, a new mould species from Canadian wheat. *Can J Bot* 1994; 72: 933-939.
- Pitt JI. *Penicillium viridicatum*, *Penicillium verrucosum*, and production of ochratoxin A. *Appl and Environ Microbiol* 1987; 53: 266-269.