

Komórki nowotworowe w wysokim stopniu są zależne od reaktywnych form tlenu (RFT). Związki hamujące mechanizmy przeciwdziałające występowaniu stresu oksydacyjnego lub go wywołujące poprzez generowanie reaktywnych form tlenu są wykorzystywane w terapii przeciwnowotworowej (Martin-Cordero et al., 2012). Nagromadzenie wolnych rodników i nadtlenków działa toksycznie na komórki nowotworowe i prowadzi do ich śmierci (np. na drodze apoptozy). Udział RFT w aktywności przeciwnowotworowej wielu chemioterapeutyków, powszechnie stosowanych w leczeniu w tym paklitakselu, docetakselu, cisplatyny czy doksorubicyny, został już udokumentowany (Martin-Cordero et al., 2012). Naturalne związki biologicznie aktywne mają istotny udział w rozwoju wiedzy i poszukiwaniach nowych leków stosowanych w chemioterapii (Martin-Cordero et al., 2012). Około 60% obecnie stosowanych leków przeciwnowotworowych jest otrzymywanych ze źródeł naturalnych, w tym roślin i drobnoustrojów. Dla mikotoksyn (metabolitów grzybów pleśniowych) również poszukuje się zastosowania, jako środków terapeutycznych (Sagar Naskar et al., 2015). Jak wykazano, wiele spośród mikotoksyn zaliczanych do trichotecenów indukuje śmierć komórek poprzez indukcję stresu – tzw. „ribotoxic stress”. Potwierdzono również że trichoteceny wykazują działanie cytotoksyczne w stosunku do różnych typów nowotworowych linii komórkowych *in vitro* i *in vivo* (Sagar Naskar et al., 2015). Moon and Pestka (Moon and Pestka, 2002) podają, że deoxynivalenon (DON, zaliczany do trichotecenów), produkowany przez niektóre gatunki z rodzajów *Fusarium* w tym *Fusarium graminearum* i *Fusarium culmorum*, jest silnym induktorem stresu (Laskin et al., 2002). Na poziomie komórkowym DON jest w stanie wiązać się z dużą liczbą podjednostek rybosomów i zakłócać aktywność transferazy peptydowej. Prowadzi to do zachwiania procesów, którym podlegają łańcuchy peptydowe (Pestka, 2008). W tej sytuacji synteza białka zostaje ograniczona, ale również zostaje zaindukowany tzw. "ribotoxic stress syndrome", uruchomione zostają szlaki aktywacji kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK) i ścieżka obejmująca apoptozę (Laskin et al., 2002; Shifrin and Anderson, 1999). Skutki, jakie powoduje DON w komórkach są zależne zarówno od jego stężenia, jak i typu komórek (Li et al., 2014). W ramach tego projektu ocenimy DON jako potencjalnego induktora apoptozy w komórkach nowotworowych prostaty działającego poprzez aktywację RFT-zależnej ścieżki mitochondrialnej. Co więcej, będziemy sprawdzać jak DON wpływa na syntezę hormonów steroidowych w komórkach nowotworowych. Sprawdzimy, czy DON może być uznany za związek uwrażliwiający komórki nowotworowe prostaty na terapię z wykorzystaniem TRAIL. Uważamy, że nasze badania przyczynią się do oceny możliwości wykorzystania kolejnego naturalnego związku generującego RFT w rozwoju nowych leków przeciwnowotworowych.

References

- Laskin, J. D., D. E. Heck, and D. L. Laskin, 2002, The ribotoxic stress response as a potential mechanism for MAP kinase activation in xenobiotic toxicity: *Toxicol.Sci.*, v. 69, no. 2, p. 289-291.
- Li, D. et al., 2014, Evaluation of deoxynivalenol-induced toxic effects on DF-1 cells *in vitro*: cell-cycle arrest, oxidative stress, and apoptosis: *Environ.Toxicol.Pharmacol.*, v. 37, no. 1, p. 141-149.
- Martin-Cordero, C., A. J. Leon-Gonzalez, J. M. Calderon-Montano, E. Burgos-Moron, and M. Lopez-Lazaro, 2012, Pro-oxidant natural products as anticancer agents: *Curr.Drug Targets.*, v. 13, no. 8, p. 1006-1028.
- Moon, Y., and J. J. Pestka, 2002, Vomitoxin-induced cyclooxygenase-2 gene expression in macrophages mediated by activation of ERK and p38 but not JNK mitogen-activated protein kinases: *Toxicol.Sci.*, v. 69, no. 2, p. 373-382.
- Pestka, J. J., 2008, Mechanisms of deoxynivalenol-induced gene expression and apoptosis: *Food Addit.Contam Part A Chem.Anal.Control Expo.Risk Assess.*, v. 25, no. 9, p. 1128-1140.
- Sagar Naskar, Amitava Ghosh, Partha Pratim Mahata. *Mycotoxin- A Target for Anticancer Drug Development*. 2015.
- Shifrin, V. I., and P. Anderson, 1999, Trichothecene mycotoxins trigger a ribotoxic stress response that activates c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase and induces apoptosis: *J.Biol.Chem.*, v. 274, no. 20, p. 13985-13992.