

Mikro i nanoplastik (MNP) to fragmenty zdegradowanych tworzyw sztucznych o niewielkich rozmiarach. Zanieczyszczenie środowiska MNP jest bardzo poważnym problemem a jego oddziaływanie na organizmy żywe jest wciąż intensywnie badane. Podczas gdy szkodliwy wpływ MNP na ryby i bezkręgowce wodne jest dość dobrze udokumentowany, ich wpływ na ssaki wymaga dalszych badań. Z wielu badań wynika, że MNP może przeniknąć przez nabłonek jelita i przedostać się do organizmu. W modelu *in vivo* na szczurach wykazano także, że nanocząstki polistyrenu 20 nm przenikają przez barierę krew-mózg. Chociaż MNP został rozpoznany jako czynnik środowiskowego i zawodowego narażenia ludzi, wciąż jeszcze niewiele wiadomo na temat jego oddziaływania na organizm ludzki poziomie komórkowym.

Zastosowanie nanomateriałów w różnych gałęziach przemysłu skutkuje ich wzrastającą akumulacją w środowisku abiotycznym jak i w tkankach organizmów wyższych. Pomimo kilkunastu lat wysiłków naukowców aby uczynić je bezpiecznymi, nie jesteśmy w stanie określić precyzyjnie wpływu nanomateriałów na środowisko i organizmy. Co więcej, narażenie środowiskowe ludzi oraz biomu na działanie pojedynczego nanomateriału jest raczej mało prawdopodobne ze względu na powszechną obecność innych rodzajów nanocząsteczek. Dlatego w tym projekcie chcemy porównać wpływ pojedynczych MNP i nanocząstek srebra AgNP z wpływem ich mieszaniny w modelowych układach biologicznych *in vitro* i *in vivo*. AgNPs należą do najczęściej występujących w środowisku nanocząstek.

Stwierdzono, że akumulacja niektórych typów nanocząstek w organizmach wyższych jest wiązana z efektami takimi jak: choroby układu oddechowego, alergie, choroby układu naczyniowo-sercowego, czy nowotwory. Na poziomie komórkowym w badaniach *in vitro* stwierdzono, że nanocząstki wywołują stres oksydacyjny, przez co mogą wpływać na szlaki przekazywania wewnątrz i międzykomórkowego, m.in. aktywować przejście epitelialno-mezenchymatyczne komórek, jeden z pierwszych etapów nowotworzenia.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet w populacji Polski. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów - liczba zachorowań w 2012 roku przekroczyła 16 500 rocznie (dane prognozowane na lata kolejne zakładają wzrost zachorowań). Szczególnie groźne jest to, że w ciągu ostatnich trzech dekad zachorowalność na nowotwory piersi wśród dorosłych kobiet w wieku przedmenopauzalnym wzrosła o około 1,7 raza. U pacjentek ze zdiagnozowanym nowotworem hormonozależnym kluczową sprawą podczas terapii jest blokowanie receptorów estrogenowych poprzez podawanie pacjentkom ich selektywnych modulatorów, tj. tamoksyfen czy raloksifen., wstępne wyniki wskazują, że AgNPs mogą stymulować szlaki aktywowane przez receptory estrogenowe na drodze niezależnej od wiązania ligandu hormonalnego i inicjować przejście EMT komórek.

Celem projektu jest więc określenie roli nanocząstek srebra i nanoplastiku, oraz ich mieszaniny w procesie niezależnej od estrogenu aktywacji receptora estrogenowego alfa ($ER\alpha$), oraz zbadanie jak nanocząstki będą modulować aktywację tego receptora szczególnie przy niskich dawkach hormonu oraz w obecności tamoksyfeny, a także ocena w jaki sposób nanocząstki będą wpływać na ekspresję receptorów estrogenowych w różnych tkankach zwierząt narażonych na działania nanocząstek. W projekcie będą wykorzystane nanocząstki polistyrenu oraz nanocząstki srebra stabilizowane kwasem cytrynowym o średnicy 20 nm. Oba rodzaje nanocząstek są powszechnie wykorzystywanymi w badaniach naukowych nanocząstkami modelowymi. Ponieważ jednym z celów tego projektu jest opracowanie nowych modeli biologicznych i badawczych do oceny modulacji szlaków aktywowanych przez $ER\alpha$ postanowiliśmy wykorzystać nanocząstki modelowe, tak aby uzyskane przez nas obserwacje mogły być porównane z już istniejącymi danymi literaturowymi. Z drugiej strony, aby być blisko rzeczywistego narażenia środowiskowego, postanowiliśmy włączyć do naszych badań również MNP uwalniane z dostępnych w handlu torebek herbaty.

Modelem badawczym będą linie komórkowe o zróżnicowanej ekspresji receptora $ER\alpha$, mogące być modelem komórek raka piersi. Ponadto na modelu *in vivo* zostanie zbadane w jaki sposób nanocząstki srebra i ich mieszanina z nanoplastikiem oraz sam nanoplastik wpłynie na poziom receptorów estrogenowych oraz ich aktywację w tkankach szczurów.