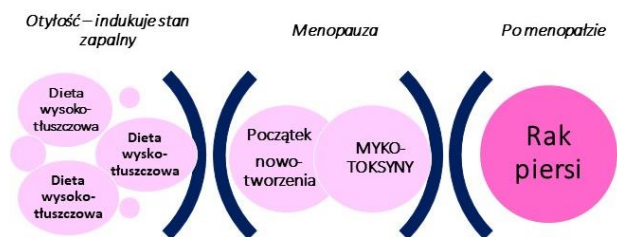


ESTROGENOWE MYKOTOKSYNY (ZEA, α -ZOL) A PROGRESJA GUZA - MODEL OTYŁOŚCI I RAKA PIERSI IN VITRO

Ostatnie dziesięciolecie przyniosło alarmujący wzrost liczby osób z **nadwagą oraz otyłych**. Przyrost ten dotyczy niemalże wszystkich krajów. Badania ostatnich lat ugruntowały pogląd, że otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju **raka piersi** u kobiet po menopauzie, co więcej wiąże się ona ze złym rokowaniem. Zazwyczaj rak jest postrzegany jako zaburzenie proliferacji komórek, ale obecnie coraz częściej uważany jest za chorobę metaboliczną. Wynika to z obserwacji zmian metabolicznych na poziomie samego guza.

Raka piersi (RP) jest najczęstszym rakiem u kobiet i jest jedną z głównych przyczyn śmierci związanych z chorobami nowotworowymi na świecie. Według Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) w 2020 roku zdiagnozowano około **2,26 mln nowych przypadków RP** na całym świecie, a na skutek tej choroby doszło do 0,68 mln zgonów. Otyłość wiąże się z wyższym wskaźnikiem zachorowalności na RP - kobiety, które przytyły od 0,5 do 2 kg/m² po zdiagnozowaniu guza piersi, mają podwyższone ryzyko śmierci w porównaniu z kobietami, które utrzymały swoją wagę. Związek między **otyłością a RP** jest częściowo powiązany z przewlekłym ogólnoustrojowym **stanem zapalnym** o niskim stopniu nasilenia zapoczątkowanym przez nagromadzenie tkanki tłuszczowej. Prowadzi on do aktywacji komórek wydzielających cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu, które mogą uczestniczyć w inicjacji nowotworu i propagacji jego rozwoju. Co więcej, komórki o cechach nowotworowych charakteryzują się wysoką proliferacją, która z kolei może być wzmocniona przez toczący się proces zapalny. W mikrośrodkowisku nowotworu molekuly prozapalne są wydzielane głównie przez same komórki nowotworowe i / lub komórki zrębu.



Dotychczasowe dane epidemiologiczne wskazują, że narażenie na **substancje chemiczne zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego**, takie jak polichlorowane bifenyle (PCB), DES i mykoestrogeny, są związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na RP. Substancje chemiczne zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego działające różnymi drogami mogą współdziałać razem z endogennymi estrogenami, zwiększając całkowite obciążenie estrogenowe. Z uwagi na fakt, że **zearalenon (ZEA)** jest molekułą zaburzającą szlaki estrogenowe, uważamy, że może istnieć związek między ekspozycją na tę mykotoksynę a RP. **ZEA jako jedna z najczęściej występujących mykotoksyn estrogenowych** jest wytwarzana głównie przez grzyby *Fusarium*. Grzyby te zanieczyszczają ziarna zbóż, w tym **kukurydzę, pszenicę, sorgo, jęczmień i owies**. ZEA powstaje zarówno w trakcie okresu wegetacji roślin, jak również w okresie zbioru i przechowywania szczególnie w warunkach niskiej temperatury i wysokiej wilgotności. Wykazano, że ZEA jest jedną z substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego, która moduluje produkcję progesteronu, testosteronu, kortyzolu i estradiolu u ludzi i zwierząt. W 2014 r Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) ustalił dopuszczalne dzienne spożycie ZEA na 0,25 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{masy ciała}$. Uważa się, że przewlekła ekspozycja na ZEA w różnych grupach populacji ogólnej może osiągnąć nawet 83%. Według EFSA, ZEA nie jest zaszeregowany jako związek rakotwórczy dla ludzi i zwierząt, chociaż wzrost częstości jego występowania w żywności, brak monitorowania jego aktywnych metabolitów i równoczesne narażenie na inne mykotoksyne, spowodował, że **EFSA zaleca monitorowanie ZEA i jego metabolitów w tym α -ZOL jako związków będących potencjalnie szkodliwymi dla ludzi i zwierząt**. ZEA i α -ZOL może wiązać się z receptorami estrogenowymi i aktywować je ze skutecznością podobną do 17- β estradiolu (E2). Te obserwacje sugerują, że mykotoksyne zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego, które występują w żywności, mogą oddziaływać i wpływać na zdrowie człowieka. Według naszej najlepszej wiedzy nie zostało jeszcze udowodnione, czy spożywanie mykotoksyny i diety wysokotłuszczowej może powodować przewlekłe stany zapalne, które stymulują rozwój RP.

Celem naszego projektu jest zbadanie potencjalnej roli mykotoksyn w przewlekłym, ogólnoustrojowym zapaleniu indukowanym przez otyłość i związanym z tym postępem nowotworu z wykorzystaniem metod *in vitro*, a także przedklinicznego modelu otyłości i pomenopauzalnego RP. W trakcie realizacji projektu **ocenimy rolę estrogenowej mykotoksyn: ZEA i jej pochodne α -ZOL oraz spożycia diety wysokotłuszczowej** na proliferację i inwazję komórek RP ze szczególnym uwzględnieniem szlaków molekularnych łączących zapalenie i nowotworzenie, takich jak: Akt / PI3K, MAPK, FOXA1, GPER, JAK / STAT oraz przejście nabłonkowe do mezenchymalnego (EMT). Ponadto ocenimy, czy **ZEA i α -ZOL może wpływać na rozprzestrzenianie się raka piersi** u osób po menopauzie przy współistniejącej otyłości z wykorzystaniem modelu *in vitro*.