

Mykotoksyny to metabolity grzybów pleśniowych bytujących na zbożach. Człowiek jest na nie narażony spożywając produkty zbożowe a nawet jaja czy mleko, które pochodzi od zwierząt karmionych paszą o wysokim skażeniu mykotoksynami. Badania naukowe potwierdzają, że obecność mykotoksyn w diecie może wpływać na równowagę hormonalną powodując zaburzenia płodności i rozrodu u zwierząt. Co więcej zauważono również, że mykotoksyny mogą bezpośrednio wpływać na komórki nowotworowe, w tym wywodzące się z ludzkich nowotworów.

Zearalenon (ZEA) to jedna z najczęściej występujących mykotoksyn, która zaliczana jest ze względu na podobieństwo do naturalnie występujących estrogenów, do związków zaburzających gospodarkę hormonalną (EDC). Zgodnie z zaleceniami Komisji Europejskiej i Europejskiej Rady ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority (EFSA)) dzienne narażenie na ZEA nie powinno przekraczać 0,25 µg/kg masy ciała. A ostatnie badania pokazują że około 83% produktów zbożowych zanieczyszczonych jest ZEA. Jak dotąd światowe organizacje takie jak EFSA nie podjęły decyzji o monitorowaniu zawartości metabolitów ZEA: α -zearalenolu i β -zearalenolu (α -ZOLu i β -ZOLu) w środkach żywienia ludzi.

Nasze dotychczasowe badania udowodniły, że ZEA może bezpośrednio oddziaływać na komórki nowotworowe gruczołu krokowego modulując ich żywotność i w zależności od dawki powodować ich śmierć lub zwiększać ich potencjał inwazyjny. Przyżyciowo ZEA metabolizowany jest przez dehydrogenazę hormonów płciowych do dwóch metabolitów α -ZOLu i β -ZOLu, które według badań mogą posiadać większe powinowactwo do receptorów estrogenowych niż sam ZEA. Dlatego **celem naszych badań jest sprawdzenie, czy α -ZOL i β -ZOL podobnie jak ZEA, mogą wpływać na metabolizm komórek nowotworowych gruczołu krokowego i w zależności od dawki indukować stres oksydacyjny wraz z programowaną śmiercią komórki lub stymulować ich wzrost i potencjał inwazyjny.**

Aby to zbadać przeprowadzimy szereg doświadczeń w warunkach *in vitro*, których celem będzie weryfikacja postawionej hipotezy, jak i wskazanie molekularnych szlaków aktywowanych działaniem α -ZOL i β -ZOL, a także wskazanie czy jest to powiązane z właściwościami estrogenowymi tych związków. Opierając się na naszych dotychczasowych badaniach zakładamy, że czynnik transkrypcyjny FOXO3a, uczestniczący w regulacji podstawowych procesów komórkowych takich jak proliferacja, apoptoza czy kontrola cyklu komórkowego, zaangażowany jest w molekularny mechanizm działania α -ZOLu i β -ZOLu. Tym samym, korzystając z najnowszych metod modyfikacji ekspresji genów (CRISPR/Cas9) określimy rolę FOXO3a we wpływie α -ZOLu i β -ZOLu na proces nowotworzenia w gruczole krokowym.

Wyniki uzyskane w przeprowadzonych badaniach podstawowych wniosą nie tylko nową wiedzę dotyczącą działania i wpływu mykotoksyn na organizm ludzki, ale stanowiąc będą również podstawę do oceny ryzyka związanego z ich obecnością w codziennej diecie mężczyzn. Mimo, że w ciągu ostatnich lat przeżywalność pacjentów diagnozowanych z nowotworem gruczołu krokowego rośnie, niezmiennie rośnie również częstość jego występowania. Związki pochodzenia naturalnego zaburzające gospodarkę androgenowo- estrogenową u mężczyzn mogą przyczyniać się do nowotworzenia w gruczole krokowym, stąd poznanie ich mechanizmów i dokładnego działania wydaje się być konieczne.