

## Streszczenie

Zanieczyszczenie żywności produktami metabolizmu grzybów pleśniowych od lat stanowi wyzwanie dla ochrony zdrowia ludzi i zwierząt. Deoksyniwalenol (DON) jest jedną z najczęściej występujących mykotoksyn w produktach zbożowych. Jak dotąd wiemy, że jest genotoksyczny, indukuje stres oksydacyjny w komórkach poprzez inhibicję syntezy białek i DNA. Jest również wysoce prawdopodobne, że dzięki dużej oporności na czynniki zewnętrzne może akumulować się w tkankach. Najnowsze doniesienia literaturowe wskazują, że DON może zaburzać procesy steroidogenezy. Ma to ogromne znaczenie, zwłaszcza w przypadku komórek hormono zależnych, w szczególności nowotworowych.

Nowotwór gruczołu krokowego (*ang. prostate cancer*, PCa) to jeden z najczęstszych nowotworów diagnozowanych u mężczyzn. Mimo dużej wykrywalności agresywne, mało zróżnicowane, zaawansowane PCa oraz odporne na kastrację nowotwory prostaty (*ang. castration-resistant prostate cancers*, CRPC) są nadal trudno uleczalne i letalne. Poszukuje się więc nowych terapii, które wykorzystują znane chemioterapeutyki i związki uwrażliwiające komórki nowotworowe na ich działanie. Jednym z takich chemioterapeutyków jest ligand indukujący apoptozę związany z TNF (*ang. TNF-associated apoptosis-inducing ligand*, TRAIL). Jednak oporność komórek PCa wyklucza jego skuteczność w leczeniu.

Z doświadczenia wiemy, że produkty metabolizmu grzybów mogą być z powodzeniem wykorzystywane w medycynie (statyny, penicylina). Stąd też celem niniejszej rozprawy doktorskiej było zweryfikowanie czy mykotoksyna DON może uwrażliwiać komórki nowotworowe gruczołu krokowego na znany chemioterapeutyk TRAIL. W tym celu dokonano przeglądu literatury, oceniono efekt działania DON na komórki prostaty i finalnie sprawdzono, czy DON może uwrażliwiać je na działanie TRAIL. W badaniu wykorzystano modele *in vitro* PCa charakteryzujące się różną wrażliwością na androgeny: PC3, DU-145, LNCaP i 22Rv1. Otrzymane wyniki zweryfikowano *in vivo* na modelu mysim. Przegląd literatury wykazał, że DON może zaburzać proces steroidogenezy u ludzi, bezpośrednio wpływając na proces translacji i transkrypcji, modulować aktywność enzymów biorących udział w steroidogenezie, jak i modulować ekspresję miRNA regulującego proces steroidogenezy w komórkach. Nasze kolejne badania wykazały, że jednorazowa ekspozycja na wysokie stężenie DON wpływa na żywotność komórek PCa powodując stres oksydacyjny, apoptozę, uszkodzenia DNA i modulację progresji cyklu komórkowego, a wrażliwość komórek na działanie DON zależna jest zarówno od wrażliwości na androgeny, jak i obecności p53 w komórkach. Wyniki *in vitro* potwierdziły, że DON uwrażliwia komórki PCa na pro-apoptotyczne działanie TRAIL, niestety

nie udało się tego potwierdzić na modelu mysim. Natomiast model *in vivo* wykazał, że DON może obniżać masę guza w porównaniu do myszy z grupy kontrolnej. Tym samym zasadne wydaje się prowadzenie dalszych badań, aby potwierdzić możliwość wykorzystania mykotoksyn w medycynie.