

Mikotoksinlerin *In Vitro* ve *In Vivo* Antikanser Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of *In Vitro* and *In Vivo* Anticancer Activities of Mycotoxins

^{ORCID} Hande YÜCE^a, ^{ORCID} Songül ÜNÜVAR^a

^aİnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Malatya, Türkiye

ÖZET Mikotoksinler, hasat öncesi, hasat sırasında ve/veya hasat sonrası tarımsal ürünleri kontamine eden ve çoğunlukla hayvan ve insanlarda toksisiteye neden olan, mantarlar tarafından salınan ikincil metabolitlerdir. Bu derlemenin amacı, mantar toksinlerinin antikanser aktivitelerinin mekanizmalarını ve yeni antikanser ilaç geliştirilmesindeki önemini açıklamaktır. Gıda, tahıl ve yemlerde yaygın olarak kontaminasyona neden olan mikotoksinler, çeşitli mantar türleri tarafından oluşturulan ikincil metabolitlerdir. Başlıca mikotoksinler trikotesenler, fumonisinler ve zearalenon, patulin; bunların dışında fusarik asit, moniliformin, fusaproliferin, fusariosis, enniatinler ve beauverisin, MT81 olarak bilinmektedir. Mikotoksinlere uzun dönem yüksek dozda maruziyet, ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Ancak mikotoksinlerle ilgili çalışmalarda, uygun dozlarda birçoğunun *in vitro* antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur. İnsanlarda kanserin gelişimi, çeşitli endojen ve ekzojen uyarıların aracılık ettiği hücre ve moleküler değişiklikleri ve oksidatif DNA hasarını içeren karmaşık süreçleri kapsar. Kanser ilerlemesinde ana mekanizmalardan biri olan oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri, antikanser ilaç geliştirmede önemli hedefler olarak düşünülmektedir. Birçok mikotoksinin bu mekanizma ile antikanser aktivite gösterdiği bilinmektedir. Patulin, T-2 toksin, beauverisin, zearalenon, MT81, rubratoksin gibi mikotoksinlerin farklı hücre hatlarında antikanser aktiviteleri gösterilmiştir. Hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalar, mikotoksinlerin toksikokinetiğinin, biyoyararlanımının ve etki mekanizmalarının ilgili türlere bağlı olarak değiştiğini göstermiştir, ancak spesifik yanıtları daha iyi anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu derlemede, önemli mikotoksinlere ve bunların yapısal analoglarının *in vitro* ve *in vivo* antikanser etkilerinin değerlendirildiği literatür çalışmalarına yer verilmiştir.

ABSTRACT Mycotoxins are secondary metabolites released by fungi that contaminate pre-harvest, during-harvest, and/or post-harvest agricultural products and cause toxicity mostly to animals and humans. The purpose of this review is to explain the mechanisms of anticancer activities of fungal toxins and their importance in the development of new anticancer drugs. Mycotoxins, which commonly cause contamination of food, grain, and feed, are secondary metabolites produced by various fungal species. The main mycotoxins are trichothecenes, fumonisins, zearalenone, patulin, fusaric acid, moniliformin, fusaproliferin, fusariosis, enniatins, beauvericin, and MT81. Long-term high-dose exposure to mycotoxins causes serious health problems. However, studies on mycotoxins have found that most of them show *in vitro* anticancer activity at appropriate doses. The development of cancer in humans encompasses complex processes that include oxidative DNA damage and cellular and molecular changes mediated by a variety of endogenous and exogenous stimuli. Oxidative stress and reactive oxygen species, one of the main mechanisms in cancer progression, are considered important targets in anticancer drug development. It is known that many mycotoxins show anticancer activity by this mechanism. Anticancer activities of mycotoxins such as patulin, T-2 toxin, beauvericin, zearalenone, MT81, and rubratoxin have been demonstrated in different cell lines. Both *in vitro* and *in vivo* studies have shown that the toxicokinetics, bioavailability, and mechanisms of action of mycotoxins vary depending on the species involved, but additional studies are needed to better understand the specific responses. In this review, literature studies evaluating the *in vitro* and *in vivo* anticancer effects of important mycotoxins and their structural analogs are included.

Anahtar Kelimeler: Mikotoksin; antikanser aktivite; mantarlar; hücre kültürü

Keywords: Mycotoxin; anticancer activity; mushrooms; cell culture

Mantarlar, canlı olmayan maddelerle beslenerek büyüme ve gelişmelerini sağlayan saprofitik canlılardır. Mantarların diğer mantar türleri ile rekabet etmek için oluşturdukları ikincil metabolitler, mikotoksinler olarak adlandırılmaktadır. İki yüzden fazla

mikotoksin türü tanımlanmış olup, bunların çok az bir kısmının insanlar üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bazı mikotoksinler, insanlarda inhalasyon, oral veya dermal yolla maruziyet sonrası toksik etkiler oluşturmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda,

Correspondence: Songül ÜNÜVAR

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Malatya, Türkiye

E-mail: songul.unuvar@inonu.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 27 Oct 2021

Received in revised form: 25 Feb 2022

Accepted: 28 Feb 2022

Available online: 06 Apr 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



mikotoksinlerin antikanser aktiviteleri araştırılmıştır.¹⁻³

Mikotoksinler için birden fazla sınıflandırma sistemi yapılmıştır. Kimyasal yapılarına göre lakton, kumarin, ergot, seksiterpen, difuran halkası taşıyanlar olarak sınıflandırılmışlardır. Toksikolojik olarak sınıflandırılmaları; genotoksik etkili, sitotoksik etkili ve antikanser etkili olanlar şeklindedir.⁴⁻⁶ İnsanlarda yan etkilerinin tolere edilebilir olması nedeniyle antikanser aktiviteleri üzerine odaklanılmıştır. Kanser tedavisinde mevcut kemoterapötik ajanların ciddi yan etkilerinin olması, araştırmacıları doğal bileşiklerin, bitkisel toksinlerin, mikroorganizmaların antikanser aktivitelerini araştırmaya yönlendirmiştir. Kanser tedavisinde kullanılan ajanların yaklaşık %60'ı bitkisel kaynaklardan elde edilmektedir. Toksik etkilerinin varlığına rağmen antineoplastik tedavide mantar toksinlerinin kullanımı günümüzde yaygın bir araştırma konusu olmuştur.⁴ Mikofenolik asit, penisilik asit, triasetoksisirpenol, tridiasetoksisirinoller, trimonoasetoksisirpenol, T-2 toksini, brak-toksin, 14-, B, 16-hidroksiridinidin E, tenuazonik asit, 4-betaasetoksisiririol, gliotoksin, florlanmış psöretin A, sinerazol, rubratoksin B ve beauverisin gibi mikotoksinler antikanser aktiviteleri araştırılan mikotoksinler arasında yer almaktadır.⁷⁻⁹

Mikotoksinlerin bazı türevleri ve onların metabolitlerinin sitotoksik potansiyelleri nedeniyle antikanser ilaç geliştirmede önemli moleküller olarak düşünülmektedirler.¹⁰⁻¹²

PATULİN

Patulin [(PAT) 4-hidroksi-4H-furo (3,2-c) piran-2 (6H)-on], elma ve elma esaslı gıda ürünlerinde yaygın olarak bulunan *Penicillium expansum*'un ikincil metabolitidir. Çoğunlukla mantarlarla enfekte gıdalarda veya hayvan yemlerinde bulunan PAT'nin çeşitli hücre hatları üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır. İnsan kolorektal kanser hücre hattında (HCT-116) ve embriyonik böbrek hücre hattında (HEK293) sitotoksositeye ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimine neden olduğu gözlenmiştir. PAT kaynaklı toksisitenin, bağırsak ve böbrek hücrelerinde endoplazmik retikulum (ER) stresinin indüksiyonu ve apoptozun mitokondriyal yolağının aktivasyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Apoptozun mitokondriyal yolunun, ER stresi de dâhil olmak üzere farklı hücre içi stres sinyalleri tarafından başlatılabileceği artık iyi bilinmektedir.¹³ PAT'nin ROT oluşumunu ve ardından hücre ölümünü indüklemeye yeteneği, Çin hamsteri yumurtalıklerinde ve insan hepatoselüler karsinom hücre hatlarında da gözlenmiştir.^{14,15} HCT-116 hücre hattı üzerinde 0-10 µM dozlarında G₂-M hücre döngüsünü durdurmuş ve hücre içi ROT üretimini arttırmıştır.¹⁶ İnsan kolon kanseri (Caco-2) hücrelerinde 3-150 µM PAT uygulamasının, hücre canlılığını ve hücre membranının elektriksel direnç potansiyelini azalttığı gözlenmiştir. Bu çalışmada, PAT'nin Caco-2 hücrelerinde hücre canlılığında ve proliferasyonunda doza bağlı bir azalmaya neden olduğu ve bu hücrelerdeki yarı maksimum inhibisyon konsantrasyonunun (IC₅₀) 14 µM civarında olduğu bulunmuştur.¹⁷ PAT, insan embriyonik böbrek hücrelerinde (HEK-293) ve fare karaciğer hücrelerinde (AML-12) mitokondriyal solunum zincir kompleksleri yolu ile COX17, ATP6 ve ATP8 enzimlerini aktive ederek ve süksinat dehidrogenaz kompleksinin flavoprotein alt birimi A miktarını artırarak hücre ROT miktarını arttırmıştır. Ayrıca *Bcl-2* gen ekspresyonunu azaltarak, P-H2AX, c-PARP, Bax, p-p53 ve p-p38 proapoptotik gen ekspresyonunu artırarak hücre apoptozu indüklemiştir.¹⁸ PAT'ye yüksek doz maruziyet, oksidatif DNA modifikasyonlarına sebep olmaktadır. Buna bağlı meydana gelen DNA hasarı, G₀-G₁ fazında hücre döngüsünün durmasına sebep olur. PAT'nin birçok hücre hattında DNA hasarı meydana getirdiği bildirilmiştir. Metil tiyazolil tetrazolium deneyi ve IC₅₀ değerleri kullanılarak insan kolon kanseri hücre hatlarında (HT-29, Caco-2) oksaliplatin tedavisi ile birlikte PAT uygulaması sonucunda sinerjik bir etki görülmüştür. Araştırmacılar, deney hayvanlarına oksaliplatin ile PAT'nin bolus uygulamasının ileriki çalışmalarda test edileceğini ve olumlu sonuçların elde edilmesi hâlinde bu 2 ajanın birlikte kullanımının kolorektal kanser tedavisinde kullanılma potansiyeline sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir.^{13,19}

Alam ve ark.nın yaptığı çalışmaya göre ilaca dirençli yumurtalık kanserinde (A2780 ve A2780) sisp-latin tedavisine ek olarak, emetin ve PAT uygulamasının sinerjik bir etki göstererek sisp-latinin daha

düşük dozlarda etkili olmasını sağlamıştır.²⁰ Abastabar ve ark., insan servikal ve kolorektal kanser hücre hatlarında (HeLa, SW-48 ve MRC-5) PAT'yi 0,5, 1, 2 ve 4 µM dozlarında uygulayarak hücre canlılığı ve apoptoz oranlarını belirlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, PAT 4 µM dozunda en yüksek sitotoksik aktiviteyi göstermiştir.²¹ PAT'nin memeli hücrelerinde apoptozu indüklediği pek çok çalışmada rapor edilmiştir. İnsan promiyelositik lösemi hücrelerinde (HL-60) ROT oluşumu aracılığıyla insan embriyonik böbrek hücrelerinde (HEK293) ise mitojenle aktive olan protein kinazlardan [mitogen-activated protein kinase (MAPK)] p38 kinazın ve c-Jun N-terminal kinazın fosforilasyonu aracılığıyla apoptozu indüklediği öne sürülmüştür.²² Yapılan diğer çalışmalarda ise PAT'nin ölümsüzleştirilmiş insan keratinosit hücreleri (HaCaT) gibi insan hücrelerinde, Çin hamsteri yumurtalık hücreleri (CHO-K1), Çin hamster akciğer fibroblast hücreleri (V79) ve kendiliğinden ölümsüzleştirilmiş sıçan granülosa hücreleri (SIGC) gibi hayvan hücrelerinde toksisiteye neden olduğu bulunmuştur.²³⁻²⁶ Daha önce araştırma ekibimiz tarafından yapılan bir çalışmada, PAT'nin kolon (HCT116) ve meme (MCF-7) kanseri hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda; nöroblastom (SH-SY5Y) hücrelerinde ise hem düşük hem de yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik aktivite gösterdiği bulunmuştur.²⁷

BEAUVERİSİN

Fusarium türü mantarlar dâhil olmak üzere, çeşitli mantar türlerinden elde edilen bir mikotoksidir.²⁸ Tahıl ve tahıl esaslı ürünlerde bulunan bir mikotoksindir. İlk olarak *Fusarium oxysporum* f. suşu ile enfekte olmuş kavundan yapay olarak izole edilmiştir.²⁹ Ferrer ve ark.nın yaptığı çalışmada, beauverisin, Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde (CHO-K1) ROT oluşumunu indükleyerek hücre apoptozuna neden olmuştur. Beauverisin, mitokondriyal MAPK, NF-κB ve p53 gibi hücre sinyal yolları üzerinden apoptozu indükler.²⁴ Beauverisinin 1-10 µM konsantrasyonlarının T hücreli akut lenfoblastik lösemi hücre hattında (CCRF-CEM) sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunda artışı tetikleyerek ve apoptozu indükleyerek hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir.³⁰ Beauverisinin insan kanser hücreleri dışında da çeşitli kanser hücre hatlarında (kemirgen, domuz, maymun, hindi ve

böcek hücre hatları) sitotoksisiteye neden olduğu bildirilmiştir. Hücredeki beauverisin için başlıca potansiyel hedefin mitokondri olabileceğine dair görüşler bulunmaktadır.³¹

Lin ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada, beauverisinin, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (A549) hücre hattında apoptozu indüklediği gösterilmiştir.³² Beauverisinin birçok yolak üzerinden anti-kanser aktivite gösterdiği düşünülmektedir. Mitokondriyal membran potansiyelini azaltarak, sitokrom c salınımını artırarak, kaspaz-3 ve kaspaz-9 mekanizmalarını aktivite ederek apoptotik mekanizmaları harekete geçirmektedir.³³ Bu nedenle beauverisin ile indüklenen apoptoz, pro-antiapoptotik Bcl-2 ailesi proteinlerinin aktivasyonu sonucu meydana gelmektedir.^{34,35} Beauverisin maruziyetine bağlı hücre hasarının oksidatif stres aracılığıyla gerçekleştiği bazı çalışmalarda öne sürülmüştür. Beauverisin uygulanan Caco-2 ve CHO-K1 hücrelerinde ROT üretimi kontrole kıyasla 1,3-4,0 kat daha yüksek bulunmuştur.^{24,35,36} Ancak beauverisinin insan promiyelositik lösemi hücrelerinde (HL60) ve insan serviks karsinoma hücrelerinde (KB-3-1) herhangi bir ROT üretimine neden olmadığı gözlenmiştir.³⁷

Beauverisinin antikanser aktivitesinin yanı sıra antiviral, antiinflamatuvar, antibakteriyel aktiviteleri de mevcuttur. Bu mikotoksinin insanlar üzerinde meydana getireceği toksik etkiler hâlâ aydınlatılamamış olmakla birlikte, *in vivo* çalışmalarda kanser kemoterapisi için klinik tedavide önemli bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

ZEARALENON

Fusarium ve *Gibberella* cinsi mantarlardan elde edilen zearalenon (ZEA) kontamine tahıl ürünlerinde, mısır esaslı hayvan yemlerinde yüksek miktarda tespit edilmiştir. ZEA farklı hücre tiplerinde sitotoksisiteye neden olmaktadır. Hücre büyümesini aktivite etmekle birlikte aynı zamanda hücrede apoptoz ve nekroz mekanizmalarını da uyarmaktadır.^{38,39} ZEA, konsantrasyona bağlı olarak insan hepatoselüler karsinoma hücrelerinde (HepG2) ve ölümsüzleştirilmiş murin yumurtalık granüler hücrelerinde (KK-1) sitotoksisiteye neden olmuştur.³⁸ İnsan meme kanseri hücre hattında (MCF-7), 1-100 nM konsantrasyon-

larda hücre büyümesini, hücre döngüsü ilerlemesini ve DNA sentezini indüklediği bulunmuştur.³⁹

Endoplazmik ve mitokondriyal stres yolu ile hücrel apoptozu uyararak insan lösemi hücre hattında (HL-60) zayıf sitotoksik aktivite sergilemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, ZEA'nın yapısal analoglarının antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. ZEA analogları olarak a-zearalenol, p-zearalenol, a-zearalenol ve p-zearalenol 3 ayrı kanser hücre hattı olan insan meme karsinomu (MCF-7), insan büyük hücreli akciğer karsinomu (NCI-H460) ve insan astrositomuna (SF-268) karşı bu bileşiklerin zayıf sitotoksikite sergiledikleri gözlenmiştir.⁴⁰

ZEA, hiperöstrojenik etkilere sahip bir endokrin bozucu olarak da işlev görür. Hueza ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada, 28 gün boyunca gavajla 3,0 mg/kg ZEA uygulanan sıçanlarda hepatotoksik, hematotoksik, immünotoksik ve genotoksik etkilerin olduğu bildirilmiştir. ZEA'nın bağışıklık yanıtı modüle edebildiğini, lenfoid organların fonksiyonlarını bozarak timus atrofisine neden olduğu, timus ve dalak lenfosit fenotiplerini değiştirebildiği, peritoneal makrofajlar tarafından peroksit üretimini azaltabildiği ve T hücresi aracılı hümmoral bağışıklık yanıtı bozabildiği gözlenmiştir.⁴¹ ZEA ve izole edilen analogları potansiyel protein kinaz inhibitörü olarak işlev görürler. Bu analoglar, kanserli olmayan vero hücreleri ile birlikte oral epidermoid karsinoma (KB) ve MCF-7 kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. ZEA analoglarının kemoterapide kullanılan elliptisin, doksorubisin veya tamoksifen gibi ajanlar kadar güçlü etki göstermese de MCF-7 hücre hattına karşı sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.⁴²

TRİKOTESENLER

Fusarium, *Trichoderma*, *Myrothecium*, *Verticimonisporium*, *Stachybotrys* türlerinden elde edilen ve sesiterpen yapıdaki trikotesenler; tahıllar familyasında arpa, buğday, yulaf ve mısırdaki bulunmaktadır. Doğada çok yaygın olarak bulunan mikotoksinlerdir. Trikotesenlerin 3 ayrı alt tipi bulunmaktadır. Bu alt tiplerin konformasyonları ve toksisiteleri farklılık göstermektedir. Oral veya inhalasyon yolla maruziyet sonucu toksik etkiler gözlenmektedir.⁴³ Trikote-

senler, ribozomların 60s alt birimlerine bağlanarak, peptid bağı oluşumunu engelleyerek ökaryotik hücrelerde protein sentezini bozarlar. Buna bağlı olarak da hücrel protein sentezini inhibe ederek proteinlerin sülfidril grupları ile etkileşime girerler ve hücrede oksidatif stres mekanizmalarını uyararak apoptozu indüklerler.⁴⁴

Yapısal analogları arasında en toksik formu T-2 toksini ve deoksinivalenoldür. Trikotesenlerin immün sistem üzerine hem baskılayıcı hem de modüle edici etkileri mevcuttur. Bu etkilerin altında yatan mekanizmalar hâlâ aydınlatılamamakla birlikte, kanser hücreleri üzerindeki apoptotik etkilerine bağlı olabileceği düşünülmektedir.⁴⁵ İmmünotoksinlerle tedavi kanserde son yıllarda önem kazanan tedavi seçenekleri arasında öngörülmektedir. Memeli hücrelerinde DNA ve protein sentezini bozarak apoptotik mekanizmaları harekete geçirdiklerinden, kanser tedavisinde de yeni bir molekül olarak düşünülebilirler. Metastatik renal berrak hücreli karsinom hücre hattında hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur.⁴⁶

Su ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada, trikotesenlerin HepG2, A-549, PANC-1 ve HL-60 çoklu kanser hücre hatlarında hücre büyümesini belirgin şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Trikotesenler, kanser hücrelerinde G₀/G₁ hücre döngüsünün durmasını ve apoptozu indüklerler; kaspaz-3, -8 ve PARP-1 dâhil proapoptotik proteinleri aktive ederler ve anti-apoptotik proteinler Bcl-2, Bcl-xL ekspresyonunu azaltırlar.⁴⁷ Makrosiklik analogları da antikanser aktivite göstermektedir. Makrosiklik trikotesen olarak bilinen verrukarin A'nın insan prostat kanser hücre hatlarındaki (LNCaP ve PC-3) antikanser aktivitesi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda, verrukarin A'nın hücre döngüsü durdurma ve anti-apoptotik AKT/NF-kB/mTOR sinyal yolunu inhibe ederek prostat hücrelerine karşı güçlü antiproliferatif ve apoptoz indükleyici aktivite gösterdiği bulunmuştur.⁴⁸ Verrukarin A'nın tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) aracılı apoptoz da rol oynadığı henüz kanıtlanmamış olsa da yapılan bir çalışmada, insan meme kanseri [maldialdehit (MDA)-MB-231 ve MCF-7] hücrelerinde TNF- α ile indüklenen apoptozu indüklediği bulunmuştur.⁴⁹

MİKOTOKSİN MT81

Penicillium nigricans mantarından elde edilen ve antrakinin yapıda olan MT81 hipoglisemik, antimikrobiyal ve antileishmanial aktivite göstermektedir.⁴⁷⁻⁴⁹ Toksik etkilerinden dolayı MT81'den daha az toksik formlarının antineoplastik özellikleri araştırılmıştır. Choudhury ve ark.nın yaptığı çalışmada, MT81 ve polihidroksiantrakinin yapısına sahip yapısal analogu olan asetik asit-MT81'in (Aa-MT81) karşılaştırmalı (MT81; 5 ve 7,00 mg/kg/gün, Aa-MT81; 8,93 ve 11,48 mg/kg/gün) antitümör ve antioksidan aktivitesi farelerde Ehrlich asit karsinomuna [Ehrlich acid carcinoma (EAC)] karşı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, MT81'den daha az toksik analoglarının kanserli hücrede daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ancak MT81 ve yapısal analogu olan Aa-MT81, tümör hücreleri üzerinde kısmen de olsa antioksidan etki göstermiştir. Antioksidan aktivite, MDA, indirgenmiş glutatyon, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesi ile belirlenmiştir.⁵⁰ Yapılan bir diğer çalışmada, MT81'in antitümör etkisi EAC'ye kıyasla sarkoma kanseri (S180) hücrelerinde daha belirgin bulunmuştur. Her iki tümörde de tümör hacminde ve canlı tümör hücre sayısında belirgin azalma tespit edilmiştir. Araştırmacılar, MT81'in deneysel murin tümörlerine karşı önemli antitümör özelliği olduğunu ve konakçının hemoglobin, eritrosit değerleri gibi hematolojik profilini olumsuz etkilemediğini öne sürmüşlerdir.⁵¹

GLİOTOKSİN

Gliotoksin; epidityodiokso piperazin sınıfının üyesi olan bir mantar toksindir. *Aspergillus fumigatus*, *Eurotium chevalieri*, *Gliocladium fimbriatum*, *Trichoderma* ve *Penicillium* gibi türler tarafından üretilmektedir. Deniz mantarları da gliotoksin üretmektedir. Gliotoksin antiproliferatif, sitotoksik, antibakteriyel aktiviteler göstermektedir.⁵² Gliotoksin, T-lenfositlerin ve makrofajların çoğalmasını engellerken, prekürsör kök hücrelerin hayatta kalmasını sağlar.⁵³ Gliotoksin, MCF-7 hücrelerde ve SCID (severe combined immunodeficiency) farelerde antikanser aktivite göstermiştir.⁵²

In vitro çalışmalarda, makrofajlar üzerinde immünsupresif etkiler gösterdiği gözlenmiştir. Gliotok-

sinin neden olduğu sitotoksitenin hangi mekanizma ile gerçekleştiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak kolorektal kanser hücreleri (HCT116, HT-29) üzerinde antikanser aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Mekanizma olarak ileri sürülen farklı yaklaşımlar mevcuttur. Bunlardan biri, hücrede aşırı ROT üretimine bağlı olarak meydana gelen hem ekzojen hem de endojen apoptotik yolların aktivite olmasıdır.⁵⁴ Adriamisin dirençli akciğer kanseri hücrelerinde (A549), 12 saat gliotoksin uygulamasının adriamisinin etkisini güçlendirdiği ve tedavide ihtiyaç duyulan etkin adriamisin konsantrasyonunu azalttığı bulunmuştur. Bu etkisini apoptozu indükleyerek gösterdiği öne sürülmüştür.⁵⁵ Gliotoksinler, hücrede anoikis olarak adlandırılan hücre matrisinin uygunuz ve düzensiz olarak etkileşimi sonucunda meydana gelen apoptotik bir mekanizmayı indüklerler.⁵⁶ Bu nedenle metastatik tümör hücrelerinin distal yerleşimini bozan ve anoikisleri artıran bir mekanizma umut verici bir tedavi yaklaşımı olabilir. Anoikisler, hücre membranlarını ve homeostazını bozarak hücre yüzey ölüm reseptörlerini tetiklerler. Böylece hücre apoptotik süreçler indüklenir.⁵⁷ Gliotoksin, insan serviks kanseri (HeLa) ve insan kondrosarkom (SW1353) hücre hatlarında kaspaz-8 ve kaspaz-3 aracılığıyla hücre büyümesini inhibe ederek apoptozu indüklemiştir.⁵⁸ Yetmiş iki saat boyunca 0,25 µM gliotoksin uygulanan nöroblastom (SH-SY5Y) hücrelerinde, hücre içi Ca²⁺ düzeylerini artırarak, kaspazları ve kalpainleri aktive ederek nörotoksititeye neden olmuştur.⁵⁹

Gliotoksinin *in vitro* kupffer ve stellat hücrelerinde, *in vivo* olarak siroz oluşturulmuş sıçanlardaki etkisi araştırılmıştır. Gliotoksinin, spesifik olmayan bir şekilde hepatik hücrelerinin ölümüne neden olduğu bulunmuştur.⁶⁰ Gliotoksin, karaciğer stellat hücrelerinde düşük konsantrasyonlarda (0,3-7,5 µM) apoptozu, yüksek konsantrasyonlarda (>32,5 µM) ise nekrozu indükler.⁶¹ Gliotoksin, hücrede meydana getirdiği programlı hücre ölümü nedeniyle potansiyel bir antikanser ajan olarak düşünülebilir.

SİTOKALASİNLER

Sitokalasinler, *Helminthosporium dermatioideum* türü mantarlardan elde edilen ve neoplastik hücreler üzerine pleiotropik etkiler gösteren ikincil mantar

metabolitleridir.⁶² Hücresel sitokinez, hücre içi motilite, ekzositoz ve endositoz gibi mekanizmaları etkileyerek, sitokinezi inhibe eder ve mitoz bölünmeyi durdururlar. Hücrenin yaşamsal süreçlerine etki eden mekanizmaları nedeni ile sitokalsinler antikanser ajan olarak değerlendirilmişlerdir. HeLa ve kolon kanseri hücre hatlarına (HT29) karşı sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır.^{63,64} Hücrede mikrofilament oluşumunu inhibe ederek, apoptotik süreçlerin başlamasına sebep olurlar ve hücre bölünmesi ile ilgili süreçleri inhibe ederler. Hücre zarına nüfuz ederek, hücredeki translokasyonu önler ve hücre de enükleasyona sebep olurlar.⁶⁴ Sitokalsinler ilk keşfedildiklerinde, hücresel düzeyde bölünmeleri inhibe ettikleri için antikanser ajan olarak kullanımları konusunda çok umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Ancak sitotoksik etkilerinin seçici ve selektif olmaması nedeniyle klinikte kullanımları pek mümkün olmamıştır. Ancak klinikte mevcut antikanser ajanların etkinliğini artırdıklarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Mevcut tedavi rejimlerine direnç gösteren kanser türlerinde, sitokalsinlerin farklı mekanizmalar ile bu direnci kırma potansiyellerinin olabileceği düşünülmektedir.⁶⁵

RUBRATOKSİNLER

Rubratoksinler; antikanser, antimikrobiyal, antifungal özelliklere sahip ikincil metabolitlerdir. *Penicillium rubrum* ve *Penicillium purpurogenum* türlerinden elde edilen bir mikotoksin olan rubratoksinler, A, B ve C olarak 3 gruba ayrılırlar.⁶⁶ Rubratoksin B'nin hücre proliferasyonunu durdurduğu ve apoptoza neden olduğu gösterilmiştir. Hücre içi sitokin salınımını artırdığı da bilinmektedir. Rubratoksin B'nin fibrosarkom hücre hattında (HT-1080) sitotoksik aktivite gösterdiği, ayrıca 30 µM konsantrasyonda matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) ve MMP-9 aktivitelerini inhibe ederek HT-1080 hücrelerinin invazyonunu inhibe ettiği ve bu konsantrasyonda neredeyse hiç sitotoksik etkisinin olmadığı bildirilmiştir.⁶⁷

KAETOSİN

Kaetosin, *Chaetomium* türü mantarlar tarafından üretilen disülfid köprülü piperazin halkası taşıyan ikincil bir mantar metabolitidir.⁶⁸ Antimikrobiyal, antipara-

zitik, antiinflamatuvar, immünespresif ve antineoplastik etkileri bulunmaktadır.⁶⁹ Ozyerli-Goknar ve ark.nın yaptığı çalışmada, *in vitro* insan glioblastoma (U87MG, U373, T98G, GBM) hücre hatlarında, *in vivo* glioblastom hastalarında, antikanser ajana karşı direnç gelişmesi sonucunda tedavi yanıtını artıracığı düşüncesiyle tedaviye kaetosin eklenmiştir. Kaetosinin p53 aktivasyonu ile apoptotik süreçleri hızlandırdığı gösterilmiştir. Kaetosin, pro-apoptotik yolak üzerinden etki göstererek kanser hücrelerinde etkili bir sonuç vermiştir. Bu çalışma, agresif tümörlerde mantarlardan elde edilen mikotoksinlerin direnç gelişimi gösteren kanser hücreleri üzerine yararlı etkiler gösterebileceğini desteklemektedir. Potansiyel bir antikanser ajan olarak düşünülmeseler de mevcut kemoterapötiklerle kombine kullanımları tedavi prognozunu ve hastanın tedaviye yanıtını düzeltebilecek yaklaşımlar sağlayabilir.⁷⁰ Kaetosinin, oksidatif stres indüksiyonu aracılığıyla kronik miyeloid lösemi ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri dâhil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin ilerlemesini engellediği gösterilmiştir.^{71,72}

FUSAPROLİFERİN

Fusarium türü mantarlar tarafından üretilen ikincil metabolitlerinden olan fusaproliferin (FUS), tahıllardan insanlara bulaşan bir fungal metabolittir. Asıl kaynakları *Fusarium subglutinans* ve *Fusarium proliferatum* türleridir. Prosperini ve ark.nın yaptığı çalışmada, FUS'un Caco-2 ve HT-29 hücre hatlarındaki sitotoksik aktivitesi değerlendirilmiştir. FUS'un tüm konsantrasyonlarda (0,6-30 µM) Caco-2 hücre hattı üzerine antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur.⁷³ FUS'un pankreas ve meme kanseri hücreleri (MIA PaCa2, BXPC3, MDA-MB-231, MCF-7) üzerine sitotoksik etkisinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada, hücre inkübasyonundan 4 saat sonrasında, tüm hücre hatları üzerine apoptotik ve nekrotik aktiviteler göstermiştir. Ayrıca bu bileşik, hücre hatlarına karşı güçlü ve hızlı sitotoksikite göstermiştir.⁷⁴

FUSARİK ASİT

Fusarik asit (FA), *Fusarium heterosporum* cinsi mantarların ürettiği bir mikotoksindir. Biyolojik etkileri arasında, tirozin hidroksilazı ve dopamin p-hidroksilazı inhibe etmesi sayılabilir. Bu da serum melatonin,

tirozin, dopamin ve 5-hidroksitriptamin seviyelerinin yükselmesine ve periferik arterlerde dilatasyona neden olur.⁷⁵ Yapılan çalışmalarında, FA'nın lipid kuyruk uzantısının hücre membranının lipid tabakasına zarar verdiği gösterilmiştir. Bu nedenle artmış laktat dehidrogenaz miktarı hücrede lipid peroksidasyon artışını tetikleyerek hücrel oksidatif strese neden olur. FA, insan epitelyal özofagus karsinomu hücre hattında (SNO) oksidatif stresi artırarak ve hücrel apoptozu indükleyerek kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdiği, DNA hasarına ve kırıklarına neden olduğu belirlenmiştir.⁷⁶ FA, 500 µM dozda insan normal fibroblast hücresi, kolorektal hücre hatları (SW48, SW480, SW742), insan memeli adenokarsinom hücre hattına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir.⁷⁷ Mamur ve ark.nın yaptığı çalışmada, insan serviks karsinomuna (HeLa) karşı hücre canlılığını önemli ölçüde azaltmıştır.⁷⁸ Ghazi ve ark.nın yapmış oldukları bir çalışmada, FA'nın tümör baskılayıcı gen olarak bilinen *p53* gen ekspresyonu üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Hepatoselüler karsinom hücre hattı (HepG2) 0, 25, 50, 104 ve 150 µg/mL dozlarında FA uygulamasını takiben 24 saat içerisinde DNA, RNA ve protein izolasyonları yapılarak *p53* gen ekspresyonu incelenmiştir. FA kontrol grubuna kıyasla HepG2 hücrelerinde *p53* gen ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır.⁷⁹

SONUÇ

Mikotoksinlerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Ancak

modern kemoterapötiklerin kullanımına bağlı gözlenen yan etkiler, araştırmacıları kanser tedavisinde doğal toksinlerin kullanımı konusundaki araştırmalara yönlendirmiştir. Mikotoksinlerle ilgili yapılan çalışmalarda, hücrel apoptotik mekanizmaları harekete geçirmeleri nedeniyle bu moleküllerin kanser tedavisinde etkili olabileceklerini düşündürmüştür. Mikotoksinler, metastatik ve çoklu ilaç direnci gösteren kanser hastaları için umut verici sonuçlar sağlayabilir. Ancak mikotoksinlerin insanlarda güvenli doz aralıklarının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca mikotoksinlerin ileri çalışmalar ile risk değerlendirmelerinin yapılması ve yapı-toksisite mekanizmalarının aydınlatılması gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Forgacs J, Carll WT. Mycotoxicoses. Adv Vet Sci. 1962;7:273-382.
2. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. Nature. 2001;411(6835):390-5. [Crossref] [PubMed]
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74-108. [Crossref] [PubMed]
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30. [Crossref] [PubMed]
5. Pusztahelyi T, Holb IJ, Pócsi I. Secondary metabolites in fungus-plant interactions. Front Plant Sci. 2015;6:573. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Heidtmann-Bemvenuti R, Mendes GL, Scaglioni PT, Badiale-Furlong E, Souza-Soares LA. Biochemistry and metabolism of mycotoxins: A review. Afr J Food Sci. 2011;5(16):861-9. [Crossref]
7. Alvi KA, Rabenstein J, Woodard J, Baker DD, Berghold JD, Lynch J, et al. 14'-hydroxymyoxin B and 16-hydroxyroridin E, two new cytotoxic trichothecenes from *Myrothecium roridum*. J Nat Prod. 2002;65(5):742-4. [Crossref] [PubMed]
8. Antony M, Shukla Y, Janardhanan KK. Protective effect of tenuazonic acid against dimethyl benz(a)anthracene-induced skin carcinogenesis in mice. Teratog Carcinog Mutagen. 2002;22(4):309-14. [Crossref] [PubMed]
9. Laurent A, Nicco C, Chéreau C, Goulvestre C, Alexandre J, Alves A et al. Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. Cancer Res. 2005;65(3):948-56. [Crossref] [PubMed]
10. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Nilsa RD, Huang P. Redox regulation of cell survival. Antioxid Redox Signal. 2008;10(8):1343-74. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Giles GI. The redox regulation of thiol dependent signaling pathways in cancer. Curr Pharm Des. 2006;12(34):4427-43. [Crossref] [PubMed]

12. Rodrigues MS, Reddy MM, Sattler M. Cell cycle regulation by oncogenic tyrosine kinases in myeloid neoplasias: from molecular redox mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(10):1813-48. [Crossref] [PubMed]
13. Boussabbeh M, Ben Salem I, Prola A, Guilbert A, Bacha H, Abid-Essefi S, et al. Patulin induces apoptosis through ROS-mediated endoplasmic reticulum stress pathway. *Toxicol Sci*. 2015;144(2):328-37. [Crossref] [PubMed]
14. Ayed-Boussema I, Abassi H, Bouaziz C, Hlima WB, Ayed Y, Bacha H. Antioxidative and antigenotoxic effect of vitamin E against patulin cytotoxicity and genotoxicity in HepG2 cells. *Environ Toxicol*. 2013;28(6):299-306. [Crossref] [PubMed]
15. Liu BH, Yu FY, Wu TS, Li SY, Su MC, Wang MC, Shih SM. Evaluation of genotoxic risk and oxidative DNA damage in mammalian cells exposed to mycotoxins, patulin and citrinin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003;191(3):255-63. [Crossref] [PubMed]
16. Kwon O, Soung NK, Thimmegowda NR, Jeong SJ, Jang JH, Moon DO, et al. Patulin induces colorectal cancer cells apoptosis through EGR-1 dependent ATF3 up-regulation. *Cell Signal*. 2012;24(4):943-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Assunção R, Alvito P, Kleiveland CR, Lea TE. Characterization of in vitro effects of patulin on intestinal epithelial and immune cells. *Toxicol Lett*. 2016;250-251:47-56. [Crossref] [PubMed]
18. Lu X, Zhang E, Yin S, Fan L, Hu H. Methylseleninic acid prevents patulin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity via the inhibition of oxidative stress and inactivation of p53 and MAPKs. *J Agric Food Chem*. 2017;65(26):5299-305. [Crossref] [PubMed]
19. Alam MN, Yu JQ, Beale P, Huq F. Dose and sequence dependent synergism from the combination of oxaliplatin with emetine and patulin against colorectal cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2020;20(2):264-73. [Crossref] [PubMed]
20. Alam MN, Yu JQ, Beale P, Huq F. Cisplatin in combination with emetine and patulin showed dose and sequence dependent synergism against ovarian cancer. *Synergy*. 2020;10:100060. [Crossref]
21. Abastabar M, Akbari A, Akhtari J, Hedayati MT, Shokohi T, Mehrad-Majd H, et al. In vitro antitumor activity of patulin on cervical and colorectal cancer cell lines. *Curr Med Mycol*. 2017;3(1):25-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Liu BH, Wu TS, Yu FY, Wang CH. Mycotoxin patulin activates the p38 kinase and JNK signaling pathways in human embryonic kidney cells. *Toxicol Sci*. 2006;89(2):423-30. [Crossref] [PubMed]
23. Guo X, Dong Y, Yin S, Zhao C, Huo Y, Fan L, et al. Patulin induces pro-survival functions via autophagy inhibition and p62 accumulation. *Cell Death Dis*. 2013;4(10):e822. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Ferrer E, Juan-García A, Font G, Ruiz MJ. Reactive oxygen species induced by beauvericin, patulin and zearalenone in CHO-K1 cells. *Toxicol In Vitro*. 2009;23(8):1504-9. [Crossref] [PubMed]
25. Alves I, Oliveira NG, Laires A, Rodrigues AS, Rueff J. Induction of micronuclei and chromosomal aberrations by the mycotoxin patulin in mammalian cells: role of ascorbic acid as a modulator of patulin clastogenicity. *Mutagenesis*. 2000;15(3):229-34. [Crossref] [PubMed]
26. Burghardt RC, Barhouri R, Lewis EH, Bailey RH, Pyle KA, Clement BA, et al. Patulin-induced cellular toxicity: a vital fluorescence study. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1992;112(2):235-44. [Crossref] [PubMed]
27. Turkmen NB, Yuce H, Ozek DA, Aslan S, Yasar S, Unuvar S. Dose dependent cytotoxic activity of patulin on neuroblastoma, colon and breast cancer cell line. *Ann Med Res*. 2021;28(9):1767-70. [Crossref]
28. Shin CG, An DG, Song HH, Lee C. Beauvericin and enniatins H, I and MK1688 are new potent inhibitors of human immunodeficiency virus type-1 integrase. *J Antibiot (Tokyo)*. 2009;62(12):687-90. [Crossref] [PubMed]
29. Moretti A, Belisario A, Tafuri A, Ritieni A, Corazza L, Logrieco A. Production of beauvericin by different races of *Fusarium oxysporum* f. sp. *melonis*, the *Fusarium* wilt agent of muskmelon. *Eur J Plant Pathol*. 2002;108(7):661-6. [Crossref]
30. Jow GM, Chou CJ, Chen BF, Tsai JH. Beauvericin induces cytotoxic effects in human acute lymphoblastic leukemia cells through cytochrome c release, caspase 3 activation: the causative role of calcium. *Cancer Lett*. 2004;216(2):165-73. [Crossref] [PubMed]
31. Tonshin AA, Teplova VV, Andersson MA, Salkinoja-Salonen MS. The *Fusarium* mycotoxins enniatins and beauvericin cause mitochondrial dysfunction by affecting the mitochondrial volume regulation, oxidative phosphorylation and ion homeostasis. *Toxicology*. 2010;276(1):49-57. [Crossref] [PubMed]
32. Lin HI, Lee YJ, Chen BF, Tsai MC, Lu JL, Chou CJ, et al. Involvement of Bcl-2 family, cytochrome c and caspase 3 in induction of apoptosis by beauvericin in human non-small cell lung cancer cells. *Cancer Lett*. 2005;230(2):248-59. [Crossref] [PubMed]
33. Tao YW, Lin YC, She ZG, Lin MT, Chen PX, Zhang JY. Anticancer activity and mechanism investigation of beauvericin isolated from secondary metabolites of the mangrove endophytic fungi. *Anticancer Agents Med Chem*. 2015;15(2):258-66. [Crossref] [PubMed]
34. Wu Q, Patocka J, Nepovimova E, Kuca K. A review on the synthesis and bioactivity aspects of beauvericin, a *Fusarium* mycotoxin. *Front Pharmacol*. 2018;9:1338. [Crossref] [PubMed] [PMC]
35. Mallebrera B, Juan-García A, Font G, Ruiz MJ. Mechanisms of beauvericin toxicity and antioxidant cellular defense. *Toxicol Lett*. 2016;246:28-34. [Crossref] [PubMed]
36. Prosperini A, Juan-García A, Font G, Ruiz MJ. Beauvericin-induced cytotoxicity via ROS production and mitochondrial damage in Caco-2 cells. *Toxicol Lett*. 2013;222(2):204-11. [Crossref] [PubMed]
37. Dornetshuber R, Heffeter P, Lemmens-Gruber R, Elbling L, Marko D, Micksche M, et al. Oxidative stress and DNA interactions are not involved in Enniatin- and Beauvericin-mediated apoptosis induction. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(9):1112-22. [Crossref] [PubMed]
38. Li Y, Zhang B, He X, Cheng WH, Xu W, Luo Y, et al. Analysis of individual and combined effects of ochratoxin A and zearalenone on HepG2 and KK-1 cells with mathematical models. *Toxins (Basel)*. 2014;6(4):1177-92. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Yip KY, Wan MLY, Wong AST, Korach KS, El-Nezami H. Combined low-dose zearalenone and aflatoxin B1 on cell growth and cell-cycle progression in breast cancer MCF-7 cells. *Toxicol Lett*. 2017;281:139-51. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Ayers S, Graf TN, Adcock AF, Kroll DJ, Matthew S, Carcache de Blanco EJ, et al. Resorcylic acid lactones with cytotoxic and NF-κB inhibitory activities and their structure-activity relationships. *J Nat Prod*. 2011;74(5):1126-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Huezia IM, Raspantini PC, Raspantini LE, Latorre AO, Górnica SL. Zearalenone, an estrogenic mycotoxin, is an immunotoxic compound. *Toxins (Basel)*. 2014;6(3):1080-95. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Tadpetch K, Kaewmee B, Chantakaew K, Kantee K, Rukachaisirikul V, Phongpaichit S. Synthesis and cytotoxic activities of semisynthetic zearalenone analogues. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26(15):3612-6. [Crossref] [PubMed]
43. Pinton P, Oswald IP. Effect of deoxynivalenol and other Type B trichothecenes on the intestine: a review. *Toxins (Basel)*. 2014;6(5):1615-43. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. McCormick SP, Stanley AM, Stover NA, Alexander NJ. Trichothecenes: from simple to complex mycotoxins. *Toxins (Basel)*. 2011;3(7):802-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Allahyari H, Heidari S, Ghamgosha M, Saffarian P, Amani J. Immunotoxin: a new tool for cancer therapy. *Tumour Biol*. 2017;39(2):1010428317692226. [Crossref] [PubMed]

46. Woldemichael GM, Turbyville TJ, Vasselli JR, Linehan WM, McMahon JB. Lack of a functional VHL gene product sensitizes renal cell carcinoma cells to the apoptotic effects of the protein synthesis inhibitor verruccarin A. *Neoplasia*. 2012;14(8):771-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Su J, Zhao P, Kong L, Li X, Yan J, Zeng Y, et al. Trichothecins induce cell death in NF- κ B constitutively activated human cancer cells via inhibition of IKK β phosphorylation. *PLoS One*. 2013;8(8):e71333. [Crossref] [PubMed] [PMC]
48. Liu Y, Gao X, Deeb D, Zhang Y, Shaw J, Valeriote FA, et al. Mycotoxin verrucarin A inhibits proliferation and induces apoptosis in prostate cancer cells by inhibiting prosurvival Akt/NF- κ B/mTOR signaling. *J Exp Ther Oncol*. 2016;11(4):251-60. [PubMed]
49. Jayasooriya RGPT, Moon DO, Park SR, Choi YH, Asami Y, Kim MO, et al. Combined treatment with verrucarin A and tumor necrosis factor- α sensitizes apoptosis by overexpression of nuclear factor-kappaB-mediated Fas. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013;36(2):303-10. [Crossref] [PubMed]
50. Choudhury SM, Gupta M, Majumder UK. Antineoplastic activities of MT81 and its structural analogue in Ehrlich ascites carcinoma-bearing Swiss Albino mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(1):61-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Gupta M, Majumdar UK, Ray MR, Mukhopadhyay DK. Inhibition of experimental murine tumors by MT81, a new mycotoxin from *Penicillium nigricans*. *Neoplasma*. 1997;44(5):329-33. [PubMed]
52. Pan XQ, Harday J. Electromicroscopic observations on gliotoxin-induced apoptosis of cancer cells in culture and human cancer xenografts in transplanted SCID mice. *In Vivo*. 2007;21(2):259-65. [PubMed]
53. Kobayashi M, Müllbacher A, Waring P, Hapel AJ. Gliotoxin treatment selectively spares M-CSF- plus IL-3-responsive multipotent haemopoietic progenitor cells in bone marrow. *Eur J Haematol*. 1991;46(4):205-11. [Crossref] [PubMed]
54. Chen J, Lou Q, He L, Wen C, Lin M, Zhu Z, et al. Reduced-gliotoxin induces ROS-mediated anoikis in human colorectal cancer cells. *Int J Oncol*. 2018;52(3):1023-32. [Crossref] [PubMed]
55. Manh Hung LV, Song YW, Cho SK. Effects of the combination of gliotoxin and adriamycin on the adriamycin-resistant non-small-cell lung cancer A549 cell line. *Mar Drugs*. 2018;16(4):105. [Crossref] [PubMed] [PMC]
56. Frisch SM, Screaton RA. Anoikis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol*. 2001;13(5):555-62. [Crossref] [PubMed]
57. Gilmore AP. Anoikis. *Cell Death Differ*. 2005;12 Suppl 2:1473-7. [Crossref] [PubMed]
58. Nguyen VT, Lee JS, Qian ZJ, Li YX, Kim KN, Heo SJ, et al. Gliotoxin isolated from marine fungus *Aspergillus* sp. induces apoptosis of human cervical cancer and chondrosarcoma cells. *Mar Drugs*. 2013;12(1):69-87. [Crossref] [PubMed] [PMC]
59. Axelsson V, Holback S, Sjögren M, Gustafsson H, Forsby A. Gliotoxin induces caspase-dependent neurite degeneration and calpain-mediated general cytotoxicity in differentiated human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 ;345(3):1068-74. [Crossref] [PubMed]
60. Anselmi K, Stolz DB, Nalesnik M, Watkins SC, Kamath R, Gandhi CR. Gliotoxin causes apoptosis and necrosis of rat Kupffer cells in vitro and in vivo in the absence of oxidative stress: exacerbation by caspase and serine protease inhibition. *J Hepatol*. 2007;47(1):103-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
61. Kweon YO, Paik YH, Schnabl B, Qian T, Lemasters JJ, Brenner DA. Gliotoxin-mediated apoptosis of activated human hepatic stellate cells. *J Hepatol*. 2003;39(1):38-46. [Crossref] [PubMed]
62. George Thompson AM, Ursu O, Babkin P, Iancu CV, Whang A, Oprea TI, et al. Discovery of a specific inhibitor of human GLUT5 by virtual screening and in vitro transport evaluation. *Sci Rep*. 2016;6:24240. [Crossref] [PubMed] [PMC]
63. Peterson JR, Mitchison TJ. Small molecules, big impact: a history of chemical inhibitors and the cytoskeleton. *Chem Biol*. 2002;9(12):1275-85. [Crossref] [PubMed]
64. Scherlach K, Boettger D, Remme N, Hertweck C. The chemistry and biology of cytochalasins. *Nat Prod Rep*. 2010;27(6):869-86. [Crossref] [PubMed]
65. Trendowski M. Using cytochalasins to improve current chemotherapeutic approaches. *Anticancer Agents Med Chem*. 2015;15(3):327-35. [Crossref] [PubMed] [PMC]
66. Wilson BJ, Harbison RD. Rubratoxins. *J Am Vet Med Assoc*. 1973;163(11):1274-6. [PubMed]
67. Wang T, Zhang Y, Wang Y, Pei YH. Anti-tumor effects of Rubratoxin B on cell toxicity, inhibition of cell proliferation, cytotoxic activity and matrix metalloproteinase-2.9. *Toxicol In Vitro*. 2007;21(4):646-50. [Crossref] [PubMed]
68. Hauser D, Weber HP, Sigg HP. [Isolation and configuration of Chaetocin]. *Helv Chim Acta*. 1970;53(5):1061-73. [Crossref] [PubMed]
69. Yamada A, Kataoka T, Nagai K. The fungal metabolite gliotoxin: immunosuppressive activity on CTL-mediated cytotoxicity. *Immunol Lett*. 2000;71(1):27-32. [Crossref] [PubMed]
70. Ozyeri-Goknar E, Sur-Erdem I, Seker F, Cingöz A, Kayabolen A, Kahya-Yesil Z, et al. The fungal metabolite chaetocin is a sensitizer for proapoptotic therapies in glioblastoma. *Cell Death Dis*. 2019;10(12):894. [Crossref] [PubMed] [PMC]
71. Truitt L, Hutchinson C, DeCoteau JF, Geyer CR. Chaetocin antileukemia activity against chronic myelogenous leukemia cells is potentiated by bone marrow stromal factors and overcomes innate imatinib resistance. *Oncogenesis*. 2014;3(10):e122. [Crossref] [PubMed] [PMC]
72. Liu X, Guo S, Liu X, Su L. Chaetocin induces endoplasmic reticulum stress response and leads to death receptor 5-dependent apoptosis in human non-small cell lung cancer cells. *Apoptosis*. 2015;20(11):1499-507. [Crossref] [PubMed]
73. Prosperini A, Meca G, Font G, Ruiz MJ. Study of the cytotoxic activity of beauvericin and fusaproliferin and bioavailability in vitro on Caco-2 cells. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(7):2356-61. [Crossref] [PubMed]
74. Hoque N, Hasan CM, Rana MS, Varsha A, Sohrab MH, Rahman KM. Fusaproliferin, a fungal mycotoxin, shows cytotoxicity against pancreatic cancer cell lines. *Molecules*. 2018;23(12):3288. [Crossref] [PubMed] [PMC]
75. Voss KA, Porter JK, Bacon CW, Meredith FI, Norred WP. Fusaric acid and modification of the subchronic toxicity to rats of fumonisins in *F. moniliforme* culture material. *Food Chem Toxicol*. 1999;37(8):853-61. [Crossref] [PubMed]
76. Devnarain N, Tiloke C, Nagiah S, Chuturgoon AA. Fusaric acid induces oxidative stress and apoptosis in human cancerous oesophageal SNO cells. *Toxicol*. 2017;126:4-11. [Crossref] [PubMed]
77. Fernandez-Pol JA, Klos DJ, Hamilton PD. Cytotoxic activity of fusaric acid on human adenocarcinoma cells in tissue culture. *Anticancer Res*. 1993;13(1):57-64. [PubMed]
78. Mamur S, Ünal F, Yılmaz S, Erikel E, Yüzbaşıoğlu D. Evaluation of the cytotoxic and genotoxic effects of mycotoxin fusaric acid. *Drug Chem Toxicol*. 2020;43(2):149-57. [Crossref] [PubMed]
79. Ghazi T, Nagiah S, Chuturgoon AA. Fusaric acid decreases p53 expression by altering promoter methylation and m6A RNA methylation in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *Epigenetics*. 2021;16(1):79-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]