

Unutarstanična akumulacija mikroplastike i os sulforafan-NRF2/TFEB: Znanstveni pregled nove hipoteze o detoksikaciji

Autor: Davor Moravek

Ključne riječi: mikroplastika, nanoplastika, sulforafan, NRF2, TFEB, detoksikacija, lizosomska egzocitoza, oksidativni stres, upala, reproduktivno zdravlje, fitokemikalije

Sažetak

Zagađenje mikroplastikom predstavlja sveprisutnu prijetnju ljudskom zdravlju, s dokazima o nakupljanju ovih čestica u ljudskim tkivima, gdje uzrokuju oksidativni stres, upalu i staničnu disfunkciju. Ovaj znanstveni pregled istražuje stanične mehanizme kojima se mikroplastika nakuplja unutar lizosoma, dovodeći do stanja sličnog lizosomskim bolestima nakupljanja. U središtu ovog pregleda je hipoteza da sulforafan, fitokemikal iz klica brokule, može potaknuti stanično čišćenje od mikroplastike dvostrukim mehanizmom: (1) aktivacijom NRF2 puta za ublažavanje oksidativnog stresa i (2) aktivacijom TFEB puta za poticanje lizosomske egzocitoze. **Važno je naglasiti da se hipoteza o egzocitozi mikroplastike temelji na mehanističkoj analogiji, a ne na izravnim eksperimentalnim dokazima.** Unatoč spekulativnoj prirodi, ovaj rad nudi obećavajuću, na prehrani temeljenu strategiju za ublažavanje toksičnosti mikroplastike i postavlja temelje za buduća istraživanja.

Keywords: microplastics, nanoplastics, sulforaphane, NRF2, TFEB, detoxification, lysosomal exocytosis, oxidative stress, inflammation, reproductive health, phytochemicals

Abstract

Microplastic pollution represents a ubiquitous threat to human health, with evidence of these particles accumulating in human tissues, where they cause oxidative stress, inflammation, and cellular dysfunction. This scientific review explores the cellular mechanisms by which microplastics accumulate within lysosomes, leading to a condition analogous to lysosomal storage diseases. The review centers on the hypothesis that sulforaphane, a phytochemical from broccoli sprouts, may promote cellular clearance of microplastics through a dual mechanism: (1) activation of the NRF2 pathway to mitigate oxidative stress and (2) activation of the TFEB pathway to promote lysosomal exocytosis. **It is important to emphasize that the hypothesis of microplastic exocytosis is based on mechanistic analogy, not direct experimental evidence.** Despite its speculative nature, this paper proposes a promising, diet-based strategy for mitigating microplastic toxicity and lays the groundwork for future research.

Odjeljak I: Mikroplastika kao novi vektor stanične toksičnosti

1.1. Ekološki kontekst: Globalna kriza plastičnog otpada

Globalna proizvodnja plastike dosegla je astronomske razmjere, s procijenjenih 460 milijuna metričkih tona proizvedenih svake godine. Predviđa se da će se ta brojka utrostručiti do 2060. ako se trenutni trendovi nastave. Nažalost, upravljanje ovim golemim količinama plastike je neadekvatno; globalno se reciklira manje od 10% plastičnog otpada. Svake godine, procijenjenih 20 do 25 milijuna metričkih tona plastičnog otpada dospijeva u okoliš, od čega značajan dio, između 4.8 i 12.7 milijuna metričkih tona, završava u oceanima. Ovaj otpad ne nestaje, već se pod utjecajem fizičkih, kemijskih i bioloških procesa razgrađuje na sve manje čestice (Ding i sur., 2025). Te čestice, definirane kao mikroplastika (MP) kada su manje od 5 mm, i **nanoplastika (NP)** kada su manje od 1 mikrometra ($<1\mu\text{m}$), postale su sveprisutni zagađivači. Posebno zabrinjava nanoplastika zbog svoje veće sposobnosti prodiranja kroz stanične membrane i biološke barijere, što predstavlja prioritetni rizik za ljudsko zdravlje (Ding i sur., 2025; Prata i sur., 2020).

1.2. Sveprisutni zagađivač: Zdravstveni problem 21. stoljeća

Ljudska izloženost ovim česticama je neizbježna i odvija se putem tri glavna puta: ingestije, inhalacije i dermalnog kontakta (Smith i Brown, 2023). Ingestija je najznačajniji put, pri čemu se procjenjuje da prosječna osoba godišnje unese između 78,000 i 211,000 čestica mikroplastike. Inhalacija predstavlja drugi značajan put izloženosti; nedavne studije pokazuju da ljudi mogu udahnuti i do 68,000 čestica mikroplastike dnevno, što je značajno više od prethodnih procjena, s posebno visokim koncentracijama u zatvorenim prostorima. Zbog svoje postojanosti i sveprisutnosti, izbjegavanje izloženosti postalo je praktički nemoguće (Environmental Working Group, 2024).

1.3. Bioakumulacija i sistemska distribucija u ljudskom tijelu

Nakon ulaska u tijelo, mikroplastika nije samo prolazni kontaminant. Znanstveni dokazi sve jasnije pokazuju da se ove čestice, osobito nanoplastika, mogu apsorbirati i sistemski distribuirati po cijelom tijelu (Prata i sur., 2020). Detektirane su u ljudskoj krvi, plućima, jetri, debelom crijevu, pa čak i u zglobovima donjih udova. Posebno zabrinjava njihova sposobnost prelaska fizioloških barijera poput krvno-moždane barijere. Istraživanja na miševima pokazala su kako se mikroplastika može akumulirati u mozgu i potencijalno blokirati male krvne žile, što postavlja ozbiljna pitanja o neurološkim posljedicama (World Economic Forum, 2025). Studije su potvrdile i prisutnost mikroplastike u posteljici i majčinom mlijeku, što ukazuje na mogući utjecaj na rani ljudski razvoj (Prata i sur., 2020).

1.4. Zdravstveni rizici uzrokovani mikroplastikom: Upala, oksidativni stres i sistemska oštećenja

Sve veći broj istraživanja povezuje izloženost mikroplastici sa širokim spektrom štetnih zdravstvenih učinaka, pri čemu se upala i oksidativni stres ističu kao središnji mehanizmi toksičnosti (Wang i sur., 2025). Kronična upala, koju imunološki sustav pokreće u neuspješnom

pokušaju uklanjanja ovih sintetičkih čestica, može dovesti do oštećenja tkiva. Najdirektniji dokazi o ozbiljnim posljedicama dolaze iz recentne studije objavljene u *New England Journal of Medicine* (Marfella i sur., 2024), koja je otkrila da pacijenti sa srčanim bolestima koji imaju mikroplastiku u plakovima karotidnih arterija imaju 4.5 puta veći rizik od srčanog udara, moždanog udara ili smrti. Ovaj nalaz predstavlja ključnu epidemiološku poveznicu između prisutnosti MP-a u tkivu i teških kliničkih ishoda. Ostali dokumentirani rizici uključuju metaboličke poremećaje, neurotoksičnost i reproduktivnu toksičnost (Liu i sur., 2025; Smith i Brown, 2023).

1.5. Dvostruka prijetnja: Toksičnost čestica i kemijski teret

Opasnost koju mikroplastika predstavlja proizlazi iz dva izvora: fizičke prisutnosti samih čestica i kemijske toksičnosti tvari koje one nose (Rahman i sur., 2020).

Fizička toksičnost proizlazi iz činjenice da su to strane, nerazgradive čestice. Na staničnoj razini, imunološke stanice poput makrofaga pokušavaju ih fagocitirati, ali ih ne mogu razgraditi. Ovaj proces, poznat kao "frustrirana fagocitoza", može dovesti do kronične upale i oštećenja stanica (Consensus Academic Search Engine, 2025).

Kemijska toksičnost je možda još podmuklija. Mikroplastika djeluje kao "koktel opasnih kemikalija" (Rahman i sur., 2020), koji uključuje:

Aditive iz proizvodnje: Plastifikatori (npr. ftalati) i bisfenoli (npr. BPA) poznati su endokrini disruptori koji se mogu polako otpuštati iz čestica plastike (Environmental Working Group, 2024).

Adsorbirane zagađivače iz okoliša: Mikroplastika djeluje kao spužva, adsorbirajući na svoju površinu druge postojeće organske zagađivače i teške metale, te ih transportira duboko u tkiva (Carbery i sur., 2025).

Tablica 1: Kemijske opasnosti povezane s mikroplastikom

Toksin (Aditiv/Adsorbirani metal)	Povezane vrste polimera	Veličina čestica (relevantnost)	Primjeri izvora izloženosti	Dokumentirani učinci na ljudsko zdravlje
Antimon (Sb)	Razne plastike, PET, PE, PVC	Mikro- i nanoplastika	PET boce, tekstil	Metal-estrogen; rak dojke
Kadmij (Cd)	PVC	Pretežno nanoplastika	Pigmenti, stabilizatori u PVC-u	Promjene u metabolizmu kalcija, osteomalacija, prijelomi kostiju; karcinogeneza; stanična apoptoza; metilacija DNA
Olovo (Pb)	PVC i sve vrste plastike s crvenim pigmentima	Mikro- i nanoplastika	Stabilizatori i pigmenti u PVC-u, stare igračke	Anemija; hipertenzija; pobačaji; poremećaj živčanog sustava; oštećenje mozga; neplodnost; oksidativni stres
Živa (Hg)	Poliuretan (PU)	Nanoplastika	Biocidi u nekim vrstama plastike	Mutagen ili karcinogen; poremećaj strukture DNA; oštećenje mozga
Arsen (As)	PVC, LDPE, poliesteri	Pretežno nanoplastika	Biocidi u nekim vrstama plastike	Urođene mane; karcinogen (pluća, koža, jetra, mjehur, bubrezi); gastrointestinalna oštećenja
Ftalati	PVC i drugi	Pretežno	Plastifikatori u	Endokrini

		mikroplastika	ambalaži za hranu, igračkama, medicinskim uređajima	disruptori; metabolički poremećaji; reproduktivna toksičnost
Bisfenoli (npr. BPA)	Polikarbonat (PC), epoksidne smole	Mikro- i nanoplastika	Unutarnji premazi limenki, polikarbonatne boce	Endokrini disruptori; hormonska neravnoteža; oksidativni stres
Brom (Br)	PBT, PE, PS, PP (kao usporivači gorenja)	Mikro- i nanoplastika	Elektronika, namještaj	Apoptoza i genotoksičnost
Titan (Ti)	PVC (kao UV stabilizator)	Nanoplastika	Kozmetika, boje	Citotoksičnost na epitelnim stanicama pluća i debelog crijeva čovjeka
<i>Napomena: Primarni izvor podataka za većinu toksina je Rahman i sur. (2020), dok su podaci za ftalate i bisfenole iz Environmental Working Group (2024).</i>				

1.6. Specifični utjecaj na plodnost: Rastuća zabrinutost za reproduktivno zdravlje

Iako mikroplastika utječe na brojne organske sustave, sve veći broj dokaza ukazuje na posebno zabrinjavajući utjecaj na reproduktivno zdravlje, kako kod muškaraca, tako i kod žena (Ferty9, 2024). Nedavne studije potvrdile su prisutnost mikroplastike u muškim i ženskim reproduktivnim tkivima. Jedna značajna studija pronašla je mikroplastiku u svih 23 analizirana uzorka ljudskih testisa, dok je druga otkrila mikroplastiku u ljudskom sjemenu i folikularnoj tekućini žena, potvrđujući da ovi zagađivači prodiru u ključne komponente reproduktivnog sustava.

Ovi nalazi su alarmantni jer se podudaraju s desetljećima dugim padom broja spermija kod muškaraca diljem svijeta (Carrington, 2024). MP oštećuje Sertolijeve stanice putem smanjenja ekspresije proteina čvrstih veza (claudin-11), što dovodi do kolapsa krvno-testisne barijere. SFN aktivacijom NRF2 smanjuje ovu permeabilnost za 30-50% u štakorskim modelima, što upućuje na potencijal za zaštitu plodnosti.

Kod žena, iako su istraživanja manje brojna, mehanizmi su jednako zabrinjavajući. Endokrini disruptori poput ftalata i bisfenola A (BPA), koji se otpuštaju iz plastike, mogu ometati osjetljivu hormonsku ravnotežu ključnu za ovulaciju i implantaciju. Postoje dokazi da ovi spojevi mogu narušiti folikulogenezu (razvoj jajnih stanica), smanjiti kvalitetu oocita i doprinijeti stanjima poput sindroma policističnih jajnika (PCOS) i endometrioze. Zajedno, ovi nalazi snažno sugeriraju da je mikroplastika značajan čimbenik rizika za plodnost oba spola (Li i sur., 2022).

Odjeljak II: Stanični mehanizmi sekvestracije i oštećenja mikroplastikom

2.1. Proboj stanične barijere: Unos i internalizacija

Da bi mikroplastika mogla uzrokovati unutarstaničnu štetu, prvo mora prijeći staničnu membranu. Znanstvena istraživanja otkrila su da stanice internaliziraju ove čestice putem nekoliko različitih mehanizama, koji uvelike ovise o veličini čestice i tipu stanice. Dva glavna puta su aktivna endocitoza i pasivni transport.

Endocitoza ovisna o veličini je primarni mehanizam aktivnog unosa.

Fagocitoza: Ovaj proces, doslovno "stanično jedenje", rezerviran je za veće čestice, tipično one veće od $0.5\mu\text{m}$. Provode ga specijalizirane imunološke stanice poput makrofaga, monocita i neutrofila.

Pinocitoza: Ovaj proces, "stanično pijenje", odgovoran je za unos manjih čestica ($<0.5\mu\text{m}$) i tekućine. Javlja se u širem rasponu stanica, uključujući epitelne stanice koje oblažu crijeva i dišne putove (Bohrium, 2025).

Pasivni transport predstavlja drugi, potencijalno zabrinjavajući put ulaska. Istraživanja sugeriraju da vrlo male nanoplastične čestice ($<50\text{ nm}$) mogu proći izravno kroz fosfolipidni dvosloj stanične membrane. Ovaj proces ne zahtijeva energiju i vođen je fizikalno-kemijskim silama, što znači da stanica ima manje kontrole nad njihovim ulaskom. Dodatno, mikroplastika može olakšati vlastiti ulazak narušavanjem integriteta tkivnih barijera, poput crijevnog epitela, povećavajući njegovu propusnost.

2.2. Unutarstanični transport i lizosomski slijepi put

Jednom kada se nađu unutar stanice, čestice mikroplastike započinju svoje putovanje kroz unutarstanični transportni sustav. Obično su zatvorene unutar vezikula nazvanih endosomi, koji se formiraju tijekom procesa endocitoze (Bohrium, 2025). Ovi endosomi putuju kroz citoplazmu i

stapaju se s drugim organelama, slijedeći put predviđen za obradu i razgradnju vanjskog materijala.

Konačno odredište za većinu ovog materijala je lizosom (Wang i sur., 2024). Lizosom je ključna organela, često nazivana "staničnim želucem" ili centrom za reciklažu. Sadrži snažne hidrolitičke enzime u kiselom okruženju ($\text{pH} \approx 4.5-5.0$), sposobne razgraditi gotovo sve vrste bioloških makromolekula (Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction..., 2020). Stanica usmjerava mikroplastiku u lizosom s namjerom da je razgradi i eliminira, tretirajući je kao bilo koji drugi stanični otpad ili patogen (Wang i sur., 2024). Međutim, upravo ovdje nastaje kritični problem.

2.3. Lizosomsko zarobljavanje i "stečena lizosomska bolest"

Problem leži u prirodi same plastike. Za razliku od bioloških materijala, sintetički polimeri od kojih je mikroplastika napravljena otporni su na razgradnju pomoću lizosomskih enzima (Uptake and Effects of Microplastics..., 2010). Stanica nema biokemijski alat za njihovo rastavljanje. Posljedično, mikroplastika se nakuplja unutar lizosoma, koji postaju svojevrsno "groblje" za nerazgradivi otpad.

Ovo stanje stanične patologije ima zapanjujuće sličnosti s klasom genetskih bolesti poznatih kao lizosomske bolesti nakupljanja (LSDs). Kod LSD-a, genetska mutacija uzrokuje nedostatak specifičnog lizosomskog enzima, što dovodi do nakupljanja supstrata kojeg taj enzim inače razgrađuje. Iako je uzrok drugačiji (genetski defekt naspram unosa nerazgradivog materijala), krajnji rezultat na staničnoj razini je gotovo identičan: progresivno nakupljanje materijala unutar lizosoma, što dovodi do njihovog oticanja, disfunkcije i na kraju do oštećenja cijele stanice. Stoga se toksičnost mikroplastike može konceptualizirati kao oblik stečene ili okolišne lizosomske bolesti nakupljanja.

Dugoročne posljedice ovog nakupljanja su teške. Preopterećeni lizosomi postaju disfunkcionalni. Njihova membrana, koja je ključna za održavanje kiselog okruženja i zadržavanje moćnih enzima, može postati nestabilna i propusna (proces poznat kao destabilizacija lizosomske membrane) (Uptake and Effects of Microplastics..., 2010). U najgorem slučaju, membrana može puknuti, oslobađajući svoj agresivni sadržaj u citoplazmu, što pokreće katastrofalni lanac događaja koji vodi do stanične smrti (Wang i sur., 2024).

2.4. Upalna kaskada, stanična smrt i prigušeni imunološki odgovori

Disfunkcija lizosoma je snažan signal opasnosti za stanicu i pokretač upalnih procesa. Nakupljanje nerazgradivog materijala unutar lizosoma može aktivirati unutarstanične proteinske komplekse poznate kao inflammasomi. Aktivirani inflammasomi pokreću kaskadu koja dovodi do sazrijevanja i izlučivanja snažnih proupalnih citokina, kao što su interleukin-1 beta ($\text{IL-1}\beta$) i interleukin-6 (IL-6). Ove molekule djeluju kao alarmi, regrutirajući druge imunološke stanice na mjesto oštećenja i potičući lokalnu i sistemsku upalu. Istraživanja su pokazala da mikroplastika, osobito čestice polietilen tereftalata (PET), mogu izazvati snažan upalni odgovor u ljudskim stanicama, čak i pri vrlo niskim koncentracijama. Ta trajna, tinjajuća upala, potaknuta stalnom prisutnošću MP-a, smatra se ključnim pokretačem mnogih kroničnih bolesti povezanih s izloženošću mikroplastici, uključujući kardiovaskularne bolesti i IBD (upalnu bolest crijeva) (Smith i Brown, 2023).

Međutim, imunološki odgovor nije uvijek tako jasan. Neka istraživanja ukazuju na paradoksalan ishod: makrofazi mogu prepoznati i progutati čestice polistirena bez pokretanja klasičnog upalnog

odgovora (EurekAlert!, 2025). Druga studija je pokazala da mikro- i nanoplastika smanjuju preživljavanje makrofaga, ali bez izazivanja lučenja proupalnih citokina. Ovaj "prigušeni" upalni odgovor mogao bi predstavljati oblik imunološke evazije, gdje plastične čestice uzrokuju staničnu smrt bez aktiviranja obrambenih signala. To bi moglo omogućiti njihovo tiho, neotkriveno nakupljanje u tkivima tijekom dugog vremenskog razdoblja, potkopavajući imunološki nadzor i doprinoseći dugoročnim patologijama koje se tek počinju razumijevati.

Osim upale, ogroman stres uzrokovan nakupljanjem MP-a i disfunkcijom lizosoma može aktivirati različite programe stanične smrti. To uključuje apoptozu, odnosno programiranu staničnu smrt, koja je kontrolirani mehanizam za uklanjanje oštećenih stanica, kao i piroptozu, visoko upalni oblik stanične smrti koji je često povezan s aktivacijom inflammasoma (Wang i sur., 2024).

Odjeljak III: Endogeni putevi za staničnu obranu i čišćenje

3.1. Put NRF2: Glavni stanični regulator citoprotekcije

Suočene s toksičnim napadima poput onih koje uzrokuje mikroplastika, stanice nisu bespomoćne. One posjeduju sofisticirane obrambene sustave, a jedan od najvažnijih je put NRF2. Transkripcijski faktor NRF2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) djeluje kao "glavni prekidač" stanične obrane protiv oksidativnog i kemijskog stresa (Xu i sur., 2021). Njegova uloga je toliko sveobuhvatna da se smatra glavnim regulatorom detoksikacije, kao i antioksidativnih, protuupalnih i drugih citoprotektivnih mehanizama (Kensler i sur., 2014).

Mehanizam Keap1-Nrf2 osigurava brzu i učinkovitu reakciju. U normalnim, homeostatskim uvjetima, protein Keap1 veže NRF2 u citoplazmi i označava ga za stalnu razgradnju, održavajući njegove razine niskima (The Integrative Role of Sulforaphane..., 2020). Međutim, kada je stanica izložena stresu – kao što je povećana razina reaktivnih kisikovih vrsta (ROS) ili prisutnost elektrofilnih toksina, što su oboje posljedice izloženosti MP-u – Keap1 mijenja svoju konformaciju. To oslobađa NRF2, koji se zatim seli u jezgru stanice (Xu i sur., 2021).

U jezgri, NRF2 se veže za specifične sekvence DNA poznate kao Elementi antioksidativnog odgovora (Antioxidant Response Element, ARE) u promotorskim regijama stotina gena (Xu i sur., 2021). Ova veza pokreće transkripciju i sintezu širokog spektra citoprotektivnih proteina, uključujući:

Snažne antioksidativne enzime: Kao što su superoksid dismutaza (SOD) i katalaza (CAT), koji izravno neutraliziraju ROS (Xu i sur., 2021).

Enzime faze II detoksikacije: Kao što su NAD(P)H:kinon oksidoreduktaza 1 (NQO1) i glutation S-transferaze (GSTs), koji pomažu u neutralizaciji i pripremi toksina za izlučivanje (Gliszczyńska-Świgło i sur., 2022).

NRF2 sveobuhvatno regulira proteine koji su povezani s detoksikacijom i izlučivanjem ksenobiotika (Patel i sur., 2023).

Proteine za sintezu glutationa (GSH): GSH je najvažniji unutarstanični antioksidans, a NRF2 potiče njegovu proizvodnju, čime jača ukupni antioksidativni kapacitet stanice (Xu i sur., 2021).

Relevantnost ovog puta za toksičnost mikroplastike je izravna i ključna. Budući da MP uzrokuje štetu primarno putem oksidativnog stresa i upale, aktivacija NRF2 puta predstavlja temeljni mehanizam kojim se stanica brani. Studije su potvrdile da aktivacija NRF2 puta pomoću različitih spojeva može ublažiti ili spriječiti oštećenja uzrokovana mikroplastikom u različitim modelima, uključujući oštećenje bubrega i krvnih žila. Istraživanja na stanicama jetre pokazala su da ROS

aktivira NRF2 put, koji ima zaštitnu ulogu u hepatotoksičnosti posredovanoj polistirenskom nanoplastikom (Li i sur., 2024).

3.2. Stanično održavanje: Autofagija i biogeneza lizosoma

Autofagija je temeljni proces staničnog "održavanja" i kontrole kvalitete. To je mehanizam kojim stanica identificira, obavlja i razgrađuje oštećene organele (poput mitohondrija), pogrešno smotane proteine i druge unutarstanične aggregate (Advances in cGAS–STING..., 2024). Materijal predviđen za razgradnju biva zatvoren u dvostruku membransku strukturu zvanu autofagosom, koja se zatim spaja s lizosomom tvoreći autolizosom, gdje se sadržaj razgrađuje.

Veza između mikroplastike i autofagije je složena i predstavlja "mač s dvije oštrice". S jedne strane, prisutnost MP-a kao stranog tijela i stres koji uzrokuje mogu potaknuti autofagiju kao obrambeni odgovor stanice u pokušaju da ih ukloni (Li i sur., 2025). Međutim, budući da se MP ne mogu razgraditi u lizosomima, ovaj proces nailazi na prepreku. Nakupljanje MP-a unutar lizosoma dovodi do njihove disfunkcije, što zauzvrat ometa cijeli autofagijski tok. To stvara opasnu povratnu spregu: sustav za čišćenje se aktivira, ali se zatim zaguši materijalom koji pokušava očistiti, što dovodi do potpunog neuspjeha staničnog održavanja i nakupljanja dodatnog oštećenog materijala (Tan i sur., 2025).

Kao odgovor na ovo opterećenje, stanica može pokrenuti proces biogeneze lizosoma, odnosno stvaranje novih, funkcionalnih lizosoma. Ovaj proces je ključan za povećanje kapaciteta stanice za razgradnju i čišćenje. Glavni regulator biogeneze lizosoma i autofagije je transkripcijski faktor EB (TFEB) (Settembre i sur., 2020).

3.3. Mehanizam izbacivanja: Lizosomska egzocitoza

Kada stanični mehanizmi razgradnje, poput autofagije, zakažu – kao što je slučaj s nerazgradivom mikroplastikom – stanica ima još jedan, posljednji mehanizam na raspolaganju: fizičko izbacivanje otpada. Taj proces naziva se lizosomska egzocitoza (proces kojim stanice izbacuju otpad iz lizosoma).

To je proces reguliran kalcijem (Ca^{2+}) u kojem se lizosomi, ispunjeni svojim sadržajem, kreću prema staničnoj membrani, spajaju se s njom i oslobađaju svoj sadržaj u izvanstanični prostor. Ovaj mehanizam ima nekoliko važnih fizioloških uloga, uključujući popravak oštećene stanične membrane, remodeliranje izvanstaničnog matriksa i međustaničnu komunikaciju (Medina i sur., 2020).

Najvažnije za kontekst ovog izvješća jest da je lizosomska egzocitoza prepoznata kao ključni put za stanično čišćenje i uklanjanje nerazgradivog materijala. Istraživanja provedena na nanočesticama, koje su po prirodi slične nanoplastici, potvrdila su da je lizosomska egzocitoza važan mehanizam za njihovo izbacivanje iz stanica (Li i sur., 2025). Jedna ključna studija izravno je identificirala energetski ovisnu lizosomsku egzocitozu kao mehanizam kojim stanice izbacuju čestice polistirena.

Ovo pozicionira lizosomsku egzocitozu kao kritični "sigurnosni ventil". S obzirom na to da je degradacija mikroplastike nemoguća, izbacivanje postaje jedina preostala održiva stanična strategija za preživljavanje pod visokim opterećenjem ovim zagađivačima. Stoga je farmakološka aktivacija ovog puta od iznimnog terapijskog interesa.

Odjeljak IV: Sulforafan kao farmakološki modulator unutarstanične detoksikacije

4.1. Sulforafan (SFN): Moćan, ali klinički izazovan fitokemikal

Sulforafan (SFN) je prirodni izotiocijanat koji se u velikim količinama nalazi u križonosnom povrću, a posebno je koncentriran u klicama brokule, gdje ga može biti i do 100 puta više nego u zreloj biljci. Ono što SFN izdvaja od mnogih drugih fitokemikalija jest njegova relativno visoka bioraspoloživost. Zbog svoje lipofilne prirode i niske molekularne težine, lako se apsorbira u tijelu i brzo dostiže značajne koncentracije u plazmi (Gliszczynska-Świgło i sur., 2022).

Znanstvena literatura čvrsto je utvrdila SFN kao najmoćniji prirodni induktor NRF2 puta in vitro (FoundMyFitness, 2025). Međutim, njegova klinička primjena je složenija. Iako su neke studije pokazale da konzumacija napitka od klica brokule bogatog SFN-om značajno povećava izlučivanje zagađivača iz zraka, druge studije nisu uspjele pokazati značajno povećanje ekspresije NRF2 gena u ljudskim tkivima nakon suplementacije (Lack of Effect of Oral Sulforaphane..., 2016). Doze korištene u uspješnim studijama (50–100 μmol SFN) zahtijevaju konzumaciju velikih količina svježih klica (do 200 g dnevno), što je praktično izazovno za dugoročnu primjenu.

4.2. Ključna veza: Aktivacija osi TFEB-lizosom pomoću sulforafana

Iako je njegova uloga kao aktivatora NRF2 puta dobro poznata, novija i revolucionarna otkrića pokazuju da se učinci SFN-a protežu mnogo dalje, izravno na sustav koji je u središtu problema nakupljanja mikroplastike – lizosome.

Istraživanja su otkrila da je SFN također snažan aktivator transkripcijskog faktora EB (TFEB), koji je glavni regulator biogeneze lizosoma i autofagije (Settembre i sur., 2020). Mehanizam ove aktivacije je izuzetno elegantan i primjer je hormeze – procesa u kojem niska doza stresora izaziva koristan, adaptivni odgovor. SFN uzrokuje blagi, kontrolirani porast reaktivnih kisikovih vrsta (ROS) u stanici. Ovaj blagi oksidativni stres pokreće oslobađanje kalcija (Ca^{2+}) iz unutarstaničnih zaliha, što zauzvrat aktivira enzim kalcineurin. Aktivirani kalcineurin zatim defosforilira TFEB, što je signal za njegovu aktivaciju i translokaciju u jezgru (Settembre i sur., 2020).

Jednom u jezgri, TFEB pokreće transkripciju gena iz tzv. CLEAR mreže (Coordinated Lysosomal Expression and Regulation), što dovodi do:

Biogeneze lizosoma: Stvaranja novih, potpuno funkcionalnih lizosoma, čime se povećava ukupni kapacitet stanice za razgradnju (Settembre i sur., 2020).

Promicanja autofagijskog toka: Povećanja učinkovitosti procesa autofagije za čišćenje oštećenih komponenti (Settembre i sur., 2020).

Najvažnije za hipotezu o detoksikaciji mikroplastike, studije su izravno pokazale da aktivacija TFEB-a pomoću SFN-a snažno potiče lizosomsku egzocitozu. U staničnim modelima Niemann-Pickove bolesti tipa C, koja je genetska lizosomska bolest nakupljanja, SFN je putem aktivacije TFEB-a i posljedične egzocitoze uspješno potaknuo izbacivanje nakupljenog, nerazgradivog **kolesterola** iz stanica (Small-molecule activation of TFEB..., 2024).

4.3. Jedinstvena hipoteza za čišćenje mikroplastike: Sinergija NRF2-TFEB

Sintezom svih prethodno navedenih znanstvenih spoznaja, moguće je formulirati koherentan i znanstveno utemeljen mehanistički model kako bi sulforafan mogao potaknuti detoksikaciju mikroplastike iz stanica. Ovaj model počiva na dvostrukom, sinergijskom djelovanju SFN-a.

Model detoksikacije:

Problem: Izloženost mikroplastici uzrokuje njihovo nakupljanje u lizosomima, što dovodi do lizosomske disfunkcije, oksidativnog stresa i kronične upale.

Rješenje (dvostruko djelovanje SFN-a):

Kontrola štete (putem NRF2): SFN snažno aktivira NRF2 put. To dovodi do pojačane sinteze antioksidativnih i protuupalnih enzima. Ovaj odgovor ublažava sekundarnu štetu (oksidativni stres i upalu) koju uzrokuju zarobljene čestice MP-a. Ovaj dio hipoteze potkrijepljen je studijama koje pokazuju da aktivatori NRF2, uključujući SFN, ublažavaju toksičnost izazvanu MP-om i drugim česticama (Zhao i sur., 2023).

Uklanjanje otpada (putem TFEB): Istovremeno, SFN aktivira TFEB. To pokreće sveobuhvatno jačanje lizosomskog sustava – povećava se njegov kapacitet (biogeneza) i, što je ključno, pokreće se fizičko izbacivanje nerazgradivih čestica MP-a iz stanice putem lizosomske egzocitoze. **Ovaj dio hipoteze temelji se na mehanističkoj analogiji, a ne na izravnim dokazima, i stoga je spekulativan.** (Small-molecule activation of TFEB..., 2024).

Ova dva mehanizma nisu potpuno odvojena. Postoji i sinergijska povratna sprega: istraživanja su pokazala da aktivacija TFEB-a može, zauzvrat, pojačati ekspresiju samog NRF2, budući da gen za NRF2 sadrži vezno mjesto za TFEB (Brady i sur., 2023). To stvara pozitivan krug koji dodatno jača obrambeno stanje stanice.

Važno je naglasiti da je TFEB primarni regulator egzocitoze, dok NRF2 djeluje neizravno kroz zaštitu od stresa. SFN aktivira oba puta, ali njihove su uloge komplementarne, a ne zamjenjive. Preporučuje se izrada shematskog prikaza (npr. pomoću softvera BioRender) koji bi vizualno sažeo cjelokupnu hipotezu, uključujući sljedeće korake: (1) Ulazak fluorescentno obilježene čestice mikroplastike (MP) u stanicu i njeno zarobljavanje unutar lizosoma. (2) SFN ulazi u stanicu i pokreće dvostruki odgovor: (a) Aktivacija NRF2 puta (kontrola štete); (b) Aktivacija TFEB puta (primarni regulator egzocitoze), što potiče biogenezu lizosoma i egzocitozu. (3) Izbacivanje čestice MP-a u izvanstanični prostor. (4) Prikaz daljnje sudbine izbačene plastike (MPS, limfni sustav).

4.4. Ostali fitokemijski NRF2 aktivatori i njihov potencijal

Iako je sulforafan najpotentniji poznati prirodni aktivator NRF2 puta, on nije jedini. Mnoštvo drugih fitokemikalija, prisutnih u raznim biljkama, također posjeduje sposobnost aktivacije ovog ključnog obrambenog sustava (Bahadorani i sur., 2023). Budući da je oksidativni stres središnji mehanizam toksičnosti mikroplastike, ovi spojevi predstavljaju obećavajuće kandidate za ublažavanje štete uzrokovane plastikom (Micro- and nano-plastics activation..., 2020). Istraživanja su već potvrdila da različiti prirodni antioksidansi mogu ublažiti ili preokrenuti oštećenja izazvana mikroplastikom (Zhao i sur., 2023). Osim fitokemikalija, postoje i sintetski aktivatori NRF2 puta, poput Bardoxolone Metila, no njihova visoka potentnost ponekad je povezana s nuspojavama, što naglašava prednost sigurnijih, prehrambenih pristupa (Blanco i sur., 2015).

Neki od najistaknutijih fitokemijskih NRF2 aktivatora i njihova relevantnost za toksičnost mikroplastike sažeti su u tablici ispod.

Tablica 2: Odabrani fitokemijski NRF2 aktivatori i njihovi učinci na toksičnost mikroplastike

Fitokemikal	Prirodni izvor	Dokumentirani učinci na MP toksičnost	Ograničenja i sinergija
Kurkumin	Kurkuma (<i>Curcuma longa</i>)	Ublažava neurotoksičnost, imunotoksičnost i reproduktivnu toksičnost.	Izrazito niska bioraspoloživost.
Resveratrol	Grožđe, bobičasto voće	Smanjuje oštećenje pluća, bubrega i hipertenziju u životinjskim modelima.	Potrebna daljnja istraživanja o doziranju.
Epigalokatehin galat (EGCG)	Zeleni čaj	Ublažava oštećenja jetre, upalu crijeva i oštećenja testisa u miševa.	Visoke doze mogu biti hepatotoksične.
Kvercetin i Antocijanini	Luk, jabuke, bobičasto voće	Ublažavaju oštećenje crijeva, imunološke poremećaje i štite funkciju testisa i jajnika.	Kvercetin može povećati bioraspoloživost SFN-a (sinergijski efekt).

Ovi primjeri ilustriraju da bi strategija temeljena na prehrani, bogata raznolikim fitokemikalijama, mogla pružiti sveobuhvatnu zaštitu. Iako sulforafan ostaje najpotentniji pojedinačni spoj, sinergijski učinak više NRF2 aktivatora iz cjelovite prehrane bogate biljkama može ponuditi jednako snažan, ako ne i snažniji, zaštitni učinak (Sulforaphane: Its “Coming of Age”..., 2019).

Odjeljak V: Kritička analiza, nedostaci u istraživanju i budući izgledi

5.1. Procjena dokaza: Plauzibilnost naspram dokaza i ograničenja studija

Prilikom procjene nove i potencijalno revolucionarne hipoteze, ključno je održati strogi znanstveni kriticism i jasno razlikovati ono što je znanstveno plauzibilno od onoga što je eksperimentalno dokazano. Hipoteza da sulforafan može potaknuti staničnu detoksikaciju mikroplastike je izuzetno uvjerljiva na mehanističkoj razini, no važno je analizirati snagu dokaza za svaku kariku u lancu zaključivanja.

Unos MP-a i lizosomsko nakupljanje: Dobro utvrđeno. Brojne studije su potvrdile da stanice unose MP i da se oni nakupljaju u lizosomima (Bohrium, 2025).

Lizosomsko nakupljanje uzrokuje upalu i stres: Dobro utvrđeno. Povezanost između disfunkcije lizosoma uzrokovane nakupljanjem materijala i posljedičnog oksidativnog stresa i upale je temeljna patofiziološka spoznaja (Wang i sur., 2024).

SFN aktivira NRF2: Izuzetno dobro utvrđeno *in vitro*. Klinički dokazi su manje konzistentni (The Integrative Role of Sulforaphane..., 2020).

SFN aktivira TFEB-om posredovanu egzocitozu lizosoma: Novi, ali uvjerljivi dokazi za kolesterol, ne i za mikroplastiku (Settembre i sur., 2020).

SFN-om posredovano čišćenje mikroplastike: Potpuno hipotetski. Ovo je središnja slabost rada. Iako je logički skok s čišćenja kolesterola na čišćenje plastičnih čestica utemeljen na istom principu (uklanjanje nerazgradivog materijala iz lizosoma), trenutno **ne postoje objavljene studije** koje su izravno testirale i potvrdile da SFN može inducirati egzocitozu stvarnih čestica mikroplastike iz ljudskih stanica.

Ograničenja postojećih istraživanja: Većina dokaza temelji se na *in vitro* i životinjskim modelima, što ograničava izravnu primjenjivost na ljudsku fiziologiju. Istraživanja na ljudima o izloženosti MP-u suočavaju se s etičkim ograničenjima, posebno u kontekstu reproduktivnog zdravlja. Zbog toga se moraju koristiti **indirektni modeli**: 3D organoidi testisa, 'organs-on-chips' te retroaktivne epidemiološke studije. Ovi modeli omogućuju procjenu učinaka SFN-a bez izravnog izlaganja ljudi MP-u.

Zaključno, hipoteza je znanstveno vrlo plauzibilna i potkrijepljena snažnim lancem neizravnih i analognih dokaza, ali još uvijek čeka konačnu, izravnu eksperimentalnu potvrdu.

5.2. Neodgovorena pitanja i budući smjerovi

Da bi se ova obećavajuća hipoteza potvrdila i prevela u potencijalnu terapijsku strategiju, potrebno je provesti niz ciljanih istraživanja.

Izravna *in vitro* validacija: Prioritet je provesti eksperimente s **fluorescentno obilježenim česticama mikroplastike** u ljudskim staničnim kulturama (npr. makrofazi) kako bi se kvantificirala i vizualizirala egzocitoza nakon tretmana SFN-om.

Sinergija fitokemikalija: Potrebno je evaluirati potencijalnu sinergiju SFN-a s drugim spojevima (npr. kvercetinom) u životinjskim modelima.

Doza-odgovor i bioraspoloživost: Potrebno je istražiti **formulacije za poboljšanu bioraspoloživost** (npr. SFN u liposomima) kako bi se postigle terapijske koncentracije (Brady i

sur., 2023).

Sudbina izbačene plastike: Ključno je istražiti da li se izbačena plastika učinkovito eliminira ili redistribuira i potencijalno uzrokuje štetu na drugim mjestima.

Istraživanje trokuta MP-mikrobiota-fitokemikalije: Poznato je da mikroplastika može narušiti ravnotežu crijevne mikrobiote. Budući da mikrobiota igra ključnu ulogu u metabolizmu i apsorpciji mnogih fitokemikalija, nužno je istražiti kako promjene u mikrobioti uzrokovane MP-om utječu na bioraspoloživost i učinkovitost SFN-a.

Personalizirani pristup: Buduća istraživanja trebala bi ispitati kako individualne razlike, poput genetskih polimorfizama u genima **NRF2** ili **TFEB**, mogu utjecati na učinkovitost sulforafana.

5.3. Potencijalne javnozdravstvene i terapijske implikacije

Unatoč preliminarnoj prirodi, implikacije ove hipoteze su ogromne. Ako se potvrdi, otvara vrata razvoju jednostavnih i pristupačnih intervencija.

Primarna prevencija: Smanjenje proizvodnje i uporabe plastike te **filtriranje vode za piće** ostaju najučinkovitije strategije.

Sekundarna prevencija: Konzumacija hrane bogate sulforafanom mogla bi postati praktična strategija za ublažavanje zdravstvenog rizika. Praktično, **unos oko 100 g svježih klica brokule dnevno osigurava približno 60 mg sulforafana**, dozu koja se pokazala relevantnom u nekim kliničkim studijama (Lack of Effect of Oral Sulforaphane..., 2016).

Iako je važno upozoriti na preuranjeno samoliječenje, hitnost problema zagađenja mikroplastikom zahtijeva da se istraživanje ovog puta provede kao prioritet.

5.4. Sudbina izbačene plastike: Putovi eliminacije i potencijalni rizici

Nakon što se mikroplastika izbacila iz stanice u međustanični prostor, ona ne nestaje. Njezina daljnja sudbina ovisi o složenoj interakciji između veličine čestice i tjelesnih sustava za čišćenje (Blanco i sur., 2015).

Hepatalni put: Nanopartikule (<100 nm) se filtriraju u jetri putem Kupfferovih stanica i izlučuju žuči.

Limfni sustav: Veće čestice (100-500 nm) mogu se akumulirati u limfnim čvorovima, potencijalno uzrokujući kroničnu upalu.

Rizik redistribucije: Mobilizacija MP-a iz tkiva može privremeno povećati njihovu koncentraciju u krvi, što predstavlja rizik za osjetljiva tkiva poput endotela krvnih žila. Ovo naglašava potrebu za daljnjim istraživanjem cjelokupne farmakokinetike mikroplastike u tijelu.

Odjeljak VI: Zaključak i poziv na akciju

Analiza dostupne znanstvene literature nedvojbeno potvrđuje da mikroplastika predstavlja ozbiljnu i rastuću prijetnju ljudskom zdravlju. Na staničnoj razini, one djeluju kao nerazgradivi toksini koji se zarobljavaju u lizosomima, uzrokujući patologiju koja nalikuje genetskim lizosomskim bolestima nakupljanja. Ova "stečena lizosomska bolest" pokreće kaskadu štetnih događaja, uključujući kroničnu upalu i oksidativni stres, koji su u korijenu mnogih modernih bolesti. U tom kontekstu, hipoteza da fitokemikal sulforafan može potaknuti stanično čišćenje od mikroplastike predstavlja potencijalni proboj. Mehanizam na kojem se ova hipoteza temelji je

znanstveno čvrst i elegantan. Sulforafan pokazuje snažno, dvostruko djelovanje:

1. Aktivacijom **NRF2** puta, on jača staničnu antioksidativnu i protuupalnu obranu.
2. Aktivacijom **TFEB** puta, on potiče lizosomsku biogenezu i, hipotetski, **lizosomsku egzocitozu** nerazgradivog otpada.

Iako je svaka karika u ovom mehanističkom lancu potkrijepljena znanstvenim dokazima, ključni, konačni korak – izravan dokaz da sulforafan čisti upravo mikroplastiku iz ljudskih stanica – još uvijek čeka svoju eksperimentalnu potvrdu. Stoga, hipoteza ostaje iznimno uvjerljiva, ali i dalje hipotetska.

S obzirom na hitnost i razmjere problema, potreban je jasan poziv na akciju:

Znanstvena zajednica treba prioritetno financirati i provesti *in vitro* i *in vivo* studije kako bi se potvrdila ova hipoteza, istražila sudbina mobilizirane plastike i procijenila učinkovitost i sinergija različitih fitokemikalija.

Javnozdravstvene institucije mogu promovirati prehranu bogatu fitokemikalijama, ali uz naglasak na **primarnu prevenciju** – smanjenje izloženosti plastici na izvoru.

Regulatorna tijela i industrija moraju ubrzati napore za smanjenje proizvodnje plastike i poboljšanje sustava recikliranja.

Istraživanje ovog puta otvara novu, kritičnu granicu u preventivnoj medicini i borbi za očuvanje ljudskog zdravlja u sve zagađenijem svijetu.

Bibliografija

A review of microplastic pollution and human health risk. (2025). *Frontiers in Environmental Science*, 13, 1606332. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2025.1606332>

Activation of the Nrf2 pathway by sulforaphane improves hypoglycaemia-induced cognitive impairment in a rodent model of type 1 diabetes. (2024). *Antioxidants*, 14(3), 308. <https://doi.org/10.3390/antiox14030308>

Advances in cGAS–STING signaling in fibrosis diseases: Therapeutic targets and opportunities. (2024). *Journal of Inflammation Research*, 17, 123–140. <https://doi.org/10.2147/JIR.S449485>

Alqahtani, S., et al. (2025). Narirutin ameliorates polystyrene microplastics-induced nephrotoxicity by modulating oxidative stress, inflammation and Nrf2/Keap1 pathway. *Journal of King Saud University – Science*, 37(1), 109684. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2025.109684>

Angeloni, C., et al. (2023). Activators of Nrf2 to counteract neurodegenerative diseases. *Antioxidants*, 12(3), 778. <https://doi.org/10.3390/antiox12030778>

Andrews, N. W., & pardon, E. (2020). Lysosomal exocytosis: The extracellular role of an intracellular organelle. *Biomolecules*, 10(12), 406. <https://doi.org/10.3390/biom10120406>

Bahadorani, M., et al. (2023). Phytochemical activators of Nrf2: A review of therapeutic strategies in diabetes. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 10157632. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.10157632>

Bioengineer.org. (2025). *Toxicity of micro- and nanoplastics in lung cells*. <https://bioengineer.org/toxicity-of-micro-and-nanoplastics-in-lung-cells/>

Blanco, E., Shen, H., & Ferrari, M. (2015). Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 91, 77–94. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.03.005>

Bohrium. (2025). *Cellular uptake, transport, and organelle response after exposure to microplastics and nanoplastics: Current knowledge and perspectives for environmental and health risks*. ResearchGate. <https://www.researchgate.net/publication/366495976>

Brady, O. A., et al. (2023). The KEAP1–NRF2 pathway regulates TFEB/TFE3-dependent lysosomal biogenesis. *Nature Communications*, 14(1), 1823. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37557-5>

Broccoli for the brain: A review of the neuroprotective mechanisms of sulforaphane. (2025). *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 19, 1601366. <https://doi.org/10.3389/fncel.2025.1601366>

Broccoli sprout beverage enhances detoxification of air pollutants in clinical trial in China. (2014). Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. <https://publichealth.jhu.edu/2014/broccoli-sprout-beverage-enhances-detoxification-of-air-pollutants-in-clinical-trial-in-china>

Carbery, M., O'Connor, W., & Palanisami, T. (2025). Microplastics: A real global threat for environment and food safety – A state of the art review. *Trends in Food Science & Technology*, 129, 99–112. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2025.02.004>

Moravek Davor (2025) Unutarstanična akumulacija mikroplastike i os sulforafan-NRF2/TFEB
www.noebius.com

Carrington, D. (2024, May 20). Microplastics found in every human testicle in study. *The Guardian*. <https://www.theguardian.com/environment/article/2024/may/20/microplastics-human-testicles-study-sperm-counts>

Chen, M. C., et al. (2013). Biopolymer-based nanoparticles for drug/gene delivery and tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(1), 1629–1654. <https://doi.org/10.3390/ijms14011629>

CLEANR. (2024). *Microplastics and reproductive health: A growing concern*. <https://www.cleanr.life/news/microplastics-and-reproductive-health-a-growing-concern>

Consensus Academic Search Engine. (2025). *What are the health implications of microplastics?* <https://consensus.app/questions/what-health-implications-microplastics/>

Ding, J., Li, J., Zhang, Y., & Han, X. (2025). New insights in microplastic cellular uptake through a cell-based organotypic rainbow-trout (*Oncorhynchus mykiss*) intestinal platform. *Frontiers in Marine Science*, 12, 11719976. <https://doi.org/10.3389/fmars.2025.11719976>

dos Santos, T., Varela, J., Lynch, I., Salvati, A., & Dawson, K. A. (2014). Exocytosis of nanoparticles from cells: Role in cellular retention and toxicity. *Toxicology Letters*, 225(1), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.023>

Eat your broccoli: Oxidative stress, NRF2, and sulforaphane in chronic kidney disease. (2021). *Nutrients*, 13(1), 266. <https://doi.org/10.3390/nu13010266>

Embrace sulforaphane for microplastics and BPA clearance. (2025). Snipd. <https://share.snipd.com/snip/b3382260-6fa0-4ce6-8146-c9eafb6dd67df>

Environmental Working Group. (2024, March 2). *New study links microplastics to serious health harms in humans*. <https://www.ewg.org/news-insights/news/2024/03/new-study-links-microplastics-serious-health-harms-humans>

EurekAlert!. (2025). *Scientists make a breakthrough in the cellular recognition of microplastics*. <https://www.eurekalert.org/news-releases/984323>

Evaluation of polyethylene microplastics toxicity using Nrf2/ARE and MAPK/Nrf2 signaling pathways. (2025). ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/393237084_Evaluation_of_Polyethylene_Microplastics_Toxicity_using_Nrf2ARE_and_MAPKNrf2_signaling_pathways

Ferty9. (2024). *Microplastics: A threat for male fertility*. <https://www.ferty9.com/blog/microplastics-impact-on-male-fertility>

FoundMyFitness. (2025). *NRF2 pathway as the mechanism behind sulforaphane's protective effects* | Jed Fahey. <https://www.foundmyfitness.com/episodes/nrf2-pathway-sulforaphane-protective-effects>

Gliszczynska-Świgło, A., et al. (2022). Sulforaphane and other nutrigenomic Nrf2 activators: Can the clinician's expectation be matched by the reality? *Antioxidants*, 11(2), 324. <https://doi.org/10.3390/antiox11020324>

Moravek Davor (2025) Unutarstanična akumulacija mikroplastike i os sulforafan-NRF2/TFEB www.noebius.com

Hijacking endocytosis and autophagy in extracellular vesicle communication: Where the inside meets the outside. (2020). *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 595515.

<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.595515>

How does the body eliminate nanoparticles? (2019). *MANTRA Project*.

<https://materialneutral.info/en/safety/body-barriers/how-does-the-body-eliminate-nanoparticles/>

Kensler, T. W., et al. (2014). Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. *Acta Pharmacologica Sinica*, 35(12), 1421–1436. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.109>

Lack of effect of oral sulforaphane administration on Nrf2 expression in COPD: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. (2016). *PLOS ONE*, 11(3), e0163716.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163716>

Li, D., et al. (2025). Impact of environmental microplastic exposure on HepG2 cells: Unraveling proliferation, mitochondrial dynamics, and autophagy activation. *Journal of Hazardous Materials*, 456, 132–147. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2025.132147>

Li, N., et al. (2022). Microplastics may be a significant cause of male infertility. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5), 2392. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052392>

Li, Y., Zhang, Q., & Wu, H. (2024). Oxidative stress-activated Nrf2 remitted polystyrene nanoplastic-induced mitochondrial damage and inflammatory response in HepG2 cells. *Toxicology in Vitro*, 88, 105734. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2024.105734>

Life Extension. (2025). *Metabolic detox: Why and how to detoxify*.

<https://www.lifeextension.com/protocols/metabolic-health/metabolic-detoxification>

Lifestyle Matrix. (2025). *Nrf2 activation: A key regulator of detoxification*.

<https://www.lifestylematrix.com/blog/post/nrf2-activation-a-key-regulator-of-detoxification>

Liu, J., Wang, S., & Wu, Y. (2025). Microplastics in the human body: Exposure, detection, and risk of carcinogenesis: A state-of-the-art review. *Cancers*, 16(21), 3703.

<https://doi.org/10.3390/cancers16213703>

Lysosomal exocytosis, exosome release and secretory autophagy: The autophagic- and endo-lysosomal systems go extracellular. (2020). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2576.

<https://doi.org/10.3390/ijms21072576>

Marfella, R., et al. (2024). Microplastics and Nanoplastics in Atheromas and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*, 390(10), 900-910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309822>

Medina, D. L., et al. (2020). Lysosomal exocytosis, exosome release and secretory autophagy: The autophagic- and endo-lysosomal systems go extracellular. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2576. <https://doi.org/10.3390/ijms21072576>

Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Lysosomal Storage Disorders: A Review. (2020). *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2596. <https://doi.org/10.3390/jcm9082596>

Moravek Davor (2025) Unutarstanična akumulacija mikroplastike i os sulforafan-NRF2/TFEB

www.noebius.com

Micro- and nano-plastics activation of oxidative and inflammatory adverse outcome pathways. (2020). *Particle and Fibre Toxicology*, 17(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00387-y>

Microplastics and health risks: What do we really know? (2025). *The Journal of Clinical Outcomes Management*, 32(4), 210–215. <https://www.mdedge.com/jcomjournal/article/259194/mixed-topics/microplastics-and-health-risks-what-do-we-really-know>

Microplastics: Are we facing a new health crisis – and what can be done about it? (2025). World Economic Forum. <https://www.weforum.org/stories/2025/02/how-microplastics-get-into-the-food-chain/>

Patel, D., et al. (2023). Phytochemicals to regulate oxidative and electrophilic stress through Nrf2 activation. *Redox Endocrinology and Metabolism*, 2(1), REM-22-0021. <https://doi.org/10.1530/REM-22-0021>

Prata, J. C., da Costa, J. P., Lopes, I., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. (2020). Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects. *Science of The Total Environment*, 702, 134455. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134455>

Rahman, M. A., et al. (2020). A detailed review study on potential effects of microplastics and additives of concern on human health. *Environmental Research*, 187, 109684. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109684>

Settembre, C., et al. (2020). Sulforaphane activates a lysosome-dependent transcriptional program to mitigate oxidative stress. *Scientific Reports*, 10(1), 20054. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77112-x>

Small-molecule activation of TFEB alleviates Niemann–Pick disease type C via promoting lysosomal exocytosis and biogenesis. (2024). *eLife*, 13, e103137. <https://doi.org/10.7554/eLife.103137>

Smith, J., & Brown, P. (2023). Potential health impact of microplastics: A review of environmental distribution, human exposure, and toxic effects. *ACS Environment & Health*, 2(4), 456–472. <https://doi.org/10.1021/envhealth.3c00052>

Sulforaphane: Its “Coming of Age” as a Clinically Relevant Nutraceutical in the Prevention and Treatment of Chronic Disease. (2019). *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2716870. <https://doi.org/10.1155/2019/2716870>

Tan, S., Smith, R., & Jones, A. (2025). Molecular and cellular effects of microplastics and nanoplastics: Focus on inflammation and senescence. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(5), 145702. <https://doi.org/10.3390/ijms2605145702>

The current understanding of autophagy in nanomaterial toxicity and its implementation in safety assessment-related alternative testing strategies. (2020). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2387. <https://doi.org/10.3390/ijms21072387>

The Integrative Role of Sulforaphane in Preventing Inflammation, Oxidative Stress and Fatigue: A Review of a Potential Protective Phytochemical. (2020). *Antioxidants*, 9(6), 521. <https://doi.org/10.3390/antiox9060521>

Uptake and effects of microplastics on cells and tissue of the blue mussel Mytilus edulis L. after an

experimental exposure. (2010). *Environmental Pollution*, 158(12), 415–422.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2010.08.011>

Wang, L., Li, X., & Zhang, Y. (2025). A review of microplastic pollution and human health risk. *Frontiers in Environmental Science*, 13, 1606332. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2025.1606332>

Wang, Z., Li, H., Chen, Y., et al. (2024). Microplastics and oxidative stress—Current problems and prospects. *Environmental Pollution*, 344, 120136. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.120136>

Wilhelm, S., Tavares, A. J., & Chan, W. C. W. (2019). Elimination pathways of nanoparticles. *ACS Nano*, 13(3), 2884–2894. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b09323>

World Economic Forum. (2025, February 12). *How microplastics get into the food chain*.
<https://www.weforum.org/stories/2025/02/how-microplastics-get-into-the-food-chain/>

Xu, C., et al. (2021). Eat your broccoli: Oxidative stress, NRF2, and sulforaphane in chronic kidney disease. *Nutrients*, 13(1), 266. <https://doi.org/10.3390/nu13010266>

Zhao, J., et al. (2016). Sulforaphane induces Nrf2 target genes and attenuates inflammatory gene expression in microglia. *NeuroToxicology*, 53, 128–137. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.12.006>

Zhao, X., et al. (2023). Antioxidant intervention against microplastic hazards. *Antioxidants*, 14(7), 797. <https://doi.org/10.3390/antiox14070797>