



Występujące w naturze różnorodne struktury chemiczne często wykazują aktywność biologiczną. Przez długi czas związki pochodzenia naturalnego były jedynymi lekami dostępnymi dla człowieka i nadal stanowią niewyczerpane źródło inspiracji dla współczesnej farmakologii. Tworzą grupę strukturalnie uprzywilejowaną, wykazując wysokie powinowactwo do struktur znajdujących się w organizmach żywych.

Moje zainteresowania naukowe skupiają się wokół właściwości przeciwnowotworowych związków pochodzenia naturalnego, a szczególnie interesują mnie związki, które mogą być wykorzystane w leczeniu czerniaka. Napar z liści złocienia (wrotycza) maruna (łac. *Tanacetum parthenium*) od wieków stosowany był

w medycynie naturalnej jako środek przeciwgorączkowy, przeciwbólowy i przeciwmigrenowy. Badania kliniczne wykazały, że głównym składnikiem decydującym o jego aktywności biologicznej jest seskwiterpenowy lakton, partenolid. Badania wykazały, że wykazuje on także aktywność przeciwnowotworową w wielu typach nowotworów, co udowodniono w licznych badaniach przedklinicznych *in vitro* i *in vivo*. Bardzo ważną cechą partenolidu jest to, że w przeciwieństwie do większości leków stosowanych w terapii onkologicznej, nie uszkadza komórek prawidłowych. Głównym mechanizmem działania partenolidu jest hamowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, który jest konstytutywnie aktywny w wielu typach nowotworów. Udowodniono, że partenolid wpływa także na aktywność białek związanych z powstawaniem i rozwojem nowotworów, m.in. białek z grupy STAT, MAPK i JNK oraz białka p53, indukuje hipometylację DNA i akumulację reaktywnych form tlenu. Moją uwagę na partenolid zwróciła jego szeroka i zróżnicowana aktywność biologiczna, która powoduje, że może być on doskonałym uzupełnieniem standardowych terapii onkologicznych. Do chwili obecnej udowodniono, że partenolid działa synergistycznie z lekami stosowanymi w raku jelita, piersi, płuc, trzustki, wątroby, a także w wielu typach białaczek. Ponadto, poprzez hamowanie aktywności NF- κ B, uwrażliwia komórki nowotworowe na chemio- i radioterapię, a nawet przełamuje lekooporność, zarówno pierwotną jak i wtórną.

Nasz zespół wykazał, że partenolid jest aktywny także w czerniaku (*Czyż i wsp., 2010, Br J Pharmacol*), który jest nowotworem bardzo opornym na leczenie. Zaobserwowaliśmy, że partenolid działa synergistycznie z dakarbazyną, lekiem standardowo stosowanym w terapii czerniaka (*Koprowska i wsp., 2013, Anticancer Drugs*), oraz powoduje wzrost efektywności doksorubicyny (*Woźniak i wsp., 2013, Anticancer Res*). Jedną z przyczyn niepowodzenia w leczeniu czerniaka jest występowanie w obrębie guza heterogennej subpopulacji komórek, zróżnicowanych fenotypowo i genotypowo, w tym komórek o cechach nowotworowych komórek macierzystych. Badania wykonane w naszym Zakładzie pokazały, że partenolid skutecznie usuwał z populacji czerniaka pulę komórek posiadających cechy komórek macierzystych (*Czyż i wsp., 2013, Cancer Biol Ther*).

Większość badań przesiewowych leków jest wykonywana na liniach komórkowych, w których wszystkie komórki prezentują ten sam fenotyp. W oczywisty sposób nie odzwierciedlają one heterogenności nowotworu, tak istotnej w odpowiedzi na leczenie. W naszym Zakładzie mamy unikalną możliwość prowadzenia badań na heterogennej populacjach komórek czerniaka pochodzących z guzów usuniętych podczas interwencji chirurgicznych i scharakteryzowanych przez pracowników naszego Zakładu (*Sztiller-Sikorska i wsp., 2012, Melanoma Res; Sztiller-Sikorska i wsp., 2015, Lab Invest; Hartman i wsp., 2018, Mol Carcinog*).

Duży potencjał terapeutyczny partenolidu zachęcił nas do poszukiwania innych związków naturalnie występujących w przyrodzie, które wykazują aktywność przeciwnowotworową w czerniaku. Badania przesiewowe 120 związków z biblioteki US National Cancer Institute zawierającej związki pochodzenia naturalnego (The Natural Products Set II) pozwoliło na wyselekcjonowanie wielu aktywnych substancji, w tym kilku, które podobnie jak partenolid, powodowały eliminację puli komórek o cechach komórek macierzystych (*Sztiller-Sikorska i wsp., 2014, PLoS One*).