



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. Głównym składnikiem decydującym o jego aktywności biologicznej jest seskwiterpenowy lakton, partenolid. W licznych badaniach przedklinicznych, prowadzonych *in vitro* i *in vivo*, udowodniono, że partenolid wykazuje także aktywność przeciwnowotworową. Bardzo ważną cechą partenolidu jest to, że w przeciwieństwie do większości leków stosowanych w terapii onkologicznej, nie uszkadza komórek prawidłowych. Podstawowym mechanizmem działania partenolidu jest hamowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ 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. Obecnie wiadomo, że partenolid działa synergistycznie z lekami stosowanymi w leczeniu raka jelita, piersi, płuc, trzustki, wątroby, a także w wielu typach białaczek. Ponadto, poprzez hamowanie aktywności NF- $\kappa$ B, uwrażliwia komórki nowotworowe na chemo- i radioterapię, a nawet przełamuje lekooporność, zarówno pierwotną jak i wtórną ([Sztiller-Sikorska, Czyż, 2020, Pharmaceuticals](#)).

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 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. Większość badań przesiewowych leków jest prowadzona na liniach komórkowych, w których wszystkie komórki prezentują ten sam fenotyp. Nie odzwierciedlają one zatem heterogenności nowotworu, tak istotnej w odpowiedzi na leczenie. W naszym Zakładzie mamy unikalną możliwość prowadzenia badań na heterogennej populacji 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](#)). Dzięki temu udało się wykazać m.in., że partenolid skutecznie obniża liczebność populacji komórek posiadających cechy komórek macierzystych ([Czyż i wsp., 2013, Cancer Biol Ther](#)).

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) pozwoliły na wyselekcjonowanie wielu aktywnych substancji, w tym kilku, które, podobnie jak partenolid, powodują zmniejszenie puli komórek o cechach komórek macierzystych ([Sztiller-Sikorska i wsp., 2014, PLoS One](#)).