

KATARZYNA
POPIOŁEK-BARCZYK
Zakład Neurochemii,
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk w Krakowie
ORCID: 0000-0003-4366-6577

Złocień maruna – starożytny lek na współczesne choroby¹

The Feverfew – an ancient remedy for modern diseases

Summary

The feverfew (*Tanacetum parthenium* L.), also known as the *Chrysanthemum parthenium*, is a perennial plant belonging to the *Asteraceae* family, growing mainly in gardens and open spaces, can be found growing in the regions of Southern Europe and Asia Minor. The healing effects of feverfew were known in antiquity. In folk medicine, this plant has been used to treat fever, migraine headaches, as well as rheumatoid arthritis, stomach and toothache, and insect bites. The active compounds contained in the feverfew include sesquiterpene lactones, and the most important of them – is parthenolide, which is considered to be the main ingredient determining the biological activity of extracts from this perennial. Feverfew preparations, containing parthenolide, reduce the production of prostaglandins, inhibit the release of serotonin and histamine, and antagonize the 5-HT_{2A} receptors, thus showing the anti-migraine effects. Moreover, feverfew extract has anti-inflammatory properties and reduces allergy symptoms by inhibiting the secretion of histamine from mast cells. Currently, studies are being conducted on the use of parthenolide in the treatment of neuropathic pain. This type of chronic pain is caused by damage to the somatosensory nervous system, which is observed in the development of diabetes, stroke, cancer, or after mechanical injuries (e.g. as postoperative complications or after traffic accidents). In *in vivo* studies parthenolide showed a strong analgesic effect, moreover, its use allowed for the reduction of morphine doses in neuropathic animals. This important clinical implication raises great hopes for designing a multimodal therapy for neuropathic pain. In addition to its anti-inflammatory and analgesic properties, parthenolide exhibits antitumor activity by inhibiting the NF-κB and STAT transcription factors

¹ Finansowanie z projektu SONATA, Narodowe Centrum Nauki, 2019/35/D/NZ7/01042.

and inducing the permanent activation of JNK kinase and p53 protein, thereby sensitizing neoplastic cells to radio- and chemotherapy. Interestingly, parthenolide induces apoptosis of cancer cells but has no toxic effects on normal cells. Currently, preparations from the feverfew are used in the phytotherapy of migraine headaches, however, the results of the preclinical research open up new perspectives for the use of this perennial, in particular parthenolide, in modern therapy.

Słowa kluczowe: złocień maruna, partenolid, migrena, ból neuropatyczny

Keywords: feverfew, parthenolide, migraine, neuropathic pain

Rys historyczny

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) około 88% wszystkich krajów korzysta z medycyny tradycyjnej, w tym ziołolecznictwa, akupunktury, jogi i innych². Ziołolecznictwo towarzyszy człowiekowi od samego początku istnienia, a złocień maruna jest tego najlepszym przykładem. Złocień maruna to gatunek z rodziny astrowatych (*Asteraceae*) pochodzący z Bałkanów, obecnie spotykany w całej Europie, a także Ameryce Północnej i Południowej, Azji, Australii oraz Afryce Północnej³. Roślinę tę można znaleźć wzdłuż dróg, na nieużytkach, polach czy skrajach lasów, jej kwitnienie przypada na okres od kwietnia do lipca⁴. Złocień maruna jest byliną silnie aromatyczną o charakterystycznym, korzennym zapachu. Swoim wyglądem przypomina rumianek pospolity (Ryc. 1), jego kwiaty mają średnicę 2 cm, a cała roślina osiąga wysokość do 1 m. Drugi człon nazwy binominalnej złocienia maruna (*Tanacetum parthenium*) wywodzi się z historii starożytnej Grecji opisanej przez Plutarcha, gdzie stosowanie złocienia miało uratować życie robotnika, który spadł z Partenonu podczas jego budowy w V w. p.n.e. Nazwa rośliny wiąże się również z jej zastosowaniem w zapobieganiu bólom miesiączkowym u dziewcząt (z gr. *parthenos*)³, co potwierdzają niemieckie i walijskie nazwy złocienia, odpowiednio *mutterkraut* („ziele matki”) i *feddygen fenyw* („roślina kobieca”)³. W literaturze możemy spotkać się z innymi nazwami tej rośliny, m.in. *feverfew* (nazwa angielska), *Chrysanthemum parthenium*, *feather-*

² <https://www.who.int/initiatives/who-global-centre-for-traditional-medicine> [dostęp 26.09.2022].

³ A. Pareek, M. Suthar, G.S. Rathore, *Feverfew (Tanacetum parthenium L.): A systematic review*, “Bansal Pharmacogn Rev.” 2011, nr 5(9), s. 103–110; D.W. Knight, *Feverfew: Chemistry and biological activity*, “Nat Prod Rep.” 1995, nr 12(3), s. 271–276; N.C. Veitch, M. Smith, J. Barnes, L.A. Anderson, J.D. Phillipson, *Herbal medicine. 4th ed.*, Pharmaceutical Press., London, UK 2013.

few, kawalerski guzik, febrifuge, *midsummer daisy*, *nosebleed*, *Santa Maria*, dziki rumianek, *flirtwort*, *Matricaria parthenium* L., *mother herb*, *parthenolide*, *flirtroot* i *vetter-voo*.

Od stuleci wyciąg ze złocienia maruny był wykorzystywany ze względu na swoje działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Opis zastosowania złocienia jako środka przeciwgorączkowego znajdujemy w pracy greckiego lekarza Dioskuridesa *O materii lekarskiej* (*De materia medica*) z I w. Przez wieki roślina ta była używana jako remedium na gorączkę i ból, dzięki czemu zyskała miano „aspiryny średniowiecza”, a później też „aspiryny XVIII w.”. Nazwa angielszczyzna oraz łacińska złocienia maruny (odpowiednio *feverfew* i *febrifugia*) odnoszą się właśnie do jego działania przeciwgorączkowego. John Hill (1716?–1775) w dziele *The British herbal: an history of plants and trees, natives of Britain, cultivated for use or raised for beauty* pisał, że na ziemiach angielskich złocień wykorzystywany był w leczeniu bólu głowy, roślina ta miała „użyć nawet przy najcięższych bólach”⁴. W pracach polskich botaników i lekarzy również znajdujemy wzmianki o wykorzystaniu złocienia maruny. W dziele Stefana Falimirza pt. *O ziołach i o mocy ich* (Kraków, rok 1534) (Ryc. 2) autor określa roślinę mianem „matki wszystkich ziół”⁵. W zielniku z XVIII w. (Zakład Narodowy im. Ossolińskich we Wrocławiu)⁶ (Ryc. 3) znajdujemy szczegółowy opis wykorzystania złocienia maruny w leczeniu „febry i gorączki”. Autor tak opisuje działanie maruny: „dzieciom drżącym i morzyska z robactwa załęgłego z nich wypędza”, „gorączkę uśmierza i wychędoża tak w ludziach dorosłych i starych jako dzieciach”, a także „kolce i darciu okrutnemu w kiszczkach jest ratunkiem”. Ponadto „piersiom białogłowskim obfitością mleka rozpieranym i z boleścią nabrzmiąłym bywa ratunkiem”. Znajdujemy również szeroki



Rycina 1. Złocień maruna. Fot. Katarzyna Popiołek-Barczyk.

⁴ John Hill (1716?–1775), *The British herbal: an history of plants and trees, natives of Britain, cultivated for use or raised for beauty*, <https://www.biodiversitylibrary.org/item/108521#page/3/mode/1up> [dostęp 7.10.2022].

⁵ Stefan Falimirz, *O ziołach i o mocy ich*, Kraków 1534.

⁶ Zielnik z XVIII w., Zakład Narodowy im. Ossolińskich we Wrocławiu.



Rycina 2. Stefan Falimirz, *O ziołach i o mocy ich*, Kraków 1534.

opis działania przeciwbólowego, w bólach nóg, żołądka, macicy, uszu czy zębów, a także w boleściach podgrycznych.

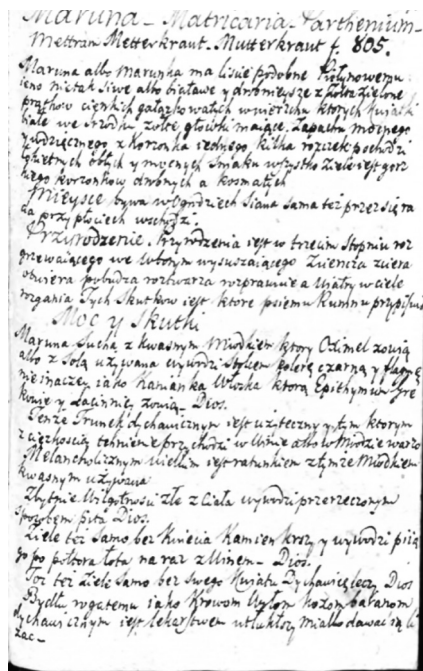
Z kolei botanik Marcin Siennik przytaczał w swojej pracy *Herbarz to jest...* z 1568 r. kilka nazw złoczenia – maruna, *Matricaria*, *Mater traüt* – porównywał jego właściwości z właściwościami leczniczymi bylicy. W ślad za Falimirzem, którego dzieło z pewnością znał, nazywał marunę „matką wszystkich ziół”⁷. Zalecał stosowanie maruny przy problemach z poczęciem, radził podawanie jej zarówno w postaci soku i wywaru do picia, jak i nacierania macicy – „a tym winem z tym to zieleń naparżaj macice na noc i poranu, niewymownie poczęcie paniam czyni, gdy to parzenie będzie po rzeczach przyrodzonych”. Jako skuteczne uważał również czopki wykonane ze sproszkowanego ziela maruny i kości słoniowej, które miały pobudzać macicę i „rzeczy przyrodzone paniom”. Siennik proponował stosowanie maruny nie tylko w leczeniu chorób kobiecych, ale także w problemach z odda-

⁷ Marcin Siennik, *Herbarz to jest Ziół tutecznych, postronnych, y Zamorskich opisanie: co za moc mają, a iako ich używać, tak ku przestrzeżeniu zdrowia ludzkiego, iako ku wzdrowieniu rozmaitych chorób: Teraz nowo, wedle Herbarzow dzisiejszego wieku, y innych zacnych Medyków, poprawiony. Przydano Alexego Pedemontana Księgi ośmiory, o tajemnych a skrytych Lekarstwiech. Przy czym dosyć misterynych a trafnych rzeczy y doświadczonych mieć będziesz. Co się w tych Księgach więcej opisuię, zarazem po Epistole znajdziesz: a gdyż czego szukać potrzeba, Regestra dostateczne na końcu snadnieć pokażą. W Krakowie, w Drukarni Mikołaja Szarffenberga. Roku Pańskiego 1568.*

waniem stolca czy zółcach. Marunę znajdziemy jeszcze w dziewiętnastowiecznym rękopisie jako lek „na różne choroby”⁸. W *Apteczce Lekarstw Domowych*⁹ z 1754 r. zaleca się złocien marunę jako lek na morowe powietrze, podając opis przygotowania wyciągu z tego ziele: „jest lekarstwem czasu powietrza (...) warz to źiele w winie i daj choremu pić z driakwią, może z tey maruny wycisnąć sok i dawać go z winem”. Co więcej, autor poradnika potwierdzał, iż „jest to lekarstwo doświadczone”, a więc skuteczne. W innym miejscu poradnika marunę polecano jako remedium na „febry rozmaite” i zalecano picie kilku łyżek wywaru z ziele w winie lub wodzie, „póki nie ustanie”. Na tym jednak nie kończyła się cudowna moc maruny, gdyż w poradniku znajdziemy jeszcze liczne jej zastosowania, np. na pozbycie się glist – „nazbiraj tego ziele, warz to z winem i pij, zabija glisty, morzy i wywodzi stolcem. Możesz utłuc to ziele i wycisnąć z niego sok, ocukrowawszy pić, toż czyni”¹⁰.

Skład fitochemiczny

Biologicznie aktywnymi składnikami złocienia maruna są laktony seskwiterpenowe, a wśród nich najważniejszy – partenolid (Ryc. 4), stanowiący do 85% wszystkich seskwiterpenów i znajdujący się jedynie w liściach. Innymi laktonami seskwiterpenowymi są m.in. seko-tanapartenoid A, 3 β -hydroksypartenolid, kostunolid, artemoryna,

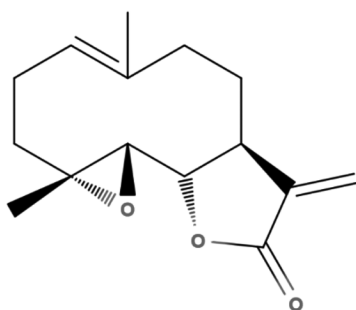


Rycina 3. Zielnik z XVIII w. Zakład Narodowy im. Ossolińskich we Wrocławiu.

⁸ *Przepisy lekarskie i gospodarskie, XIX w.*, Lwowska Naukowa Biblioteka im. W. Stefanyka NAN Ukrainy (dalej cyt. LNNB), f. 45, rkps 239, k. 35.

⁹ *Apteczka lekarstw domowych, które każdy człowiek mając w niebytności Medyka snadno zdrowia poratować może.* Tak z ziół iako też y z zwierząt bardzo doświadczone, tak dla Ludzi iako y dla była zebrana y przedrukowana w Lublinie w drukarni J.K.M. Societatis Jesu Roku Pańskiego 1754.

¹⁰ *Ibidem*, s. 14.



Rycina 4. Partenolid – wzór strukturalny.

santamaryna, rejozyna, kanina, artekanina, anapartyna, balchalin, kostunolid, sanatamaryna i artekanina. Kolejną grupą związków są flawonoidy pochodne apigeniny, luteoliny, kemferolu i kwercetyny oraz olejki eteryczne, których głównymi składnikami są m.in. kamfora, kamfen, chryzantenol, werbenol, borneol, germakren D i farnezen¹¹

Aktywność biologiczna

Farmakologiczne efekty działania złożenia nie ograniczają się do pojedynczego mechanizmu. Substancją determinującą jego lecznicze działanie jest należący do klasy germakranolidów partenolid (CAS nr 20554-84-1)¹². Cząsteczka partenolidu zawiera pierścień α -metyleno- γ -laktonowy, który wchodząc w reakcję Michaela, pozwala na interakcję z miejscami nukleofilowymi cząsteczek (m.in. białek, glutationu), co może tłumaczyć różnorodność działań biologicznych wyciągu ze złożenia zawierających partenolid. W ostatnich latach prowadzono intensywne badania nad molekularnym mechanizmem działania partenolidu. Do najlepiej poznanych układów biologicznych, na które oddziałuje partenolid, są białka szlaku czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. *nuclear factor κ B*) oraz przekaźników sygnału i aktywatorów transkrypcji STAT (ang. *signal transducer and activator of transcription*)¹³.

Obecnie prowadzone badania nad mechanizmem działania partenolidu i wyciągów ze złożenia dotyczą głównie chorób o podłożu zapalnym, migreny, reakcji alergicznych, bólu przewlekłego i nowotworów. Pojawiły się również badania dotyczące roli samego partenolidu w terapii COVID-19.

¹¹ A. Pareek, M. Suthar, G.S. Rathore, *Feverfew (Tanacetum parthenium L.): A systematic review*, "Bansal Pharmacogn Rev." 2011, nr 5(9), s. 103–110; D.W. Knight, *Feverfew: Chemistry and biological activity*, "Nat Prod Rep." 1995, nr 12(3), s. 271–276; N.C. Veitch, M. Smith, J. Barnes, L.A. Anderson, J.D. Phillipson, op. cit.

¹² D.W. Knight, op. cit., s. 271–276.

¹³ Ibidem, s. 6; B.H. Kwok, B. Koh, M.I. Ndubuisi, M. Eloffsson, C.M. Crews, *The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly binds to and inhibits I κ B kinase*, "Chem. Biol." 2001, nr 8, s. 759–766; R. Sobota, M. Szwed, A. Kasza, M. Bugno, T. Kordula, *Parthenolide inhibits activation of signal transducers and activators of transcription (STATs) induced by cytokines of the IL-6 family*, "Biochem. Biophys. Res. Commun." 2000, nr 267, s. 329–333.

Migrena

Migrena jest nawrotowym, samoistnym bólem głowy, zwykle zlokalizowanym jednostronnie, częściej występującym u kobiet (17%) niż mężczyzn (9%)¹⁴. Często migrenowym bólowi głowy towarzyszą nudności, wymioty oraz nadwrażliwość na światło i dźwięk. Ataki migreny mogą trwać od kilku godzin do kilku dni, a ból może być tak silny, że obniża jakość życia pacjentów i przeszkadza im w codziennych czynnościach. U niektórych osób przed wystąpieniem ataku migreny pojawiają się objawy neurologiczne, tzw. aura, która może obejmować zaburzenia widzenia (m.in. błyski światła, martwe punkty), drętwienie i niedowłady połowicze, afazja. Etiologia migreny pozostaje nie do końca poznana, jednak wyniki badań podstawowych i klinicznych wykazały istotny udział zaburzeń nerwowo-naczyniowych, zmian w uwalnianiu neuropeptydów i neuroprzekaźników [m.in. peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP), serotoniny, histaminy, dopaminy], prowadzących do rozszerzania naczyń krwionośnych, szczególnie opony pajęczej, i rozwoju zapalenia neurogennego. Bliższe poznanie mechanizmów powstawania migreny pozwoliło na prowadzenie nowych terapii preparatów ze złocienia maruny.

W szczyrim modelu migrenowych bólów głowy wywołanych podaniem nitrogliceryny wykazano zdolność partenolidu do hamowania aktywowanych neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym, m.in. w części ogonowej jądra trójdzielnego, regionu mózgu odgrywającego istotną rolę w patogenezie migreny. Tassorelli i współpracownicy wykazali przeciwmigrenowe działanie partenolidu związane z zahamowaniem aktywacji czynnika NF- κ B¹⁵. Przeciwmigrenowe działanie wyciągów ze złocienia i samego partenolidu można częściowo tłumaczyć ich zdolnością do hamowania sekrecji serotoniny z płytek krwi i leukocytów wielojądrzastych. Dodatkowo, Weber i współpracownicy wykazali, że partenolid ma słabe działanie antagonistyczne w stosunku do receptora 5-HT_{2A} w tkance mózgowej szczura i królika¹⁶. Ekstrakt chloroformowy ze złocienia hamował również uwalnianie histaminy z komórek tucz-

¹⁴ R.B. Lipton, M.E. Bigal, M. Diamond, F. Freitag, M.L. Reed, W.F. Stewart, *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy*, "Neurology" 2007, nr 68, s. 343–334.

¹⁵ C. Tassorelli, R. Greco, P. Morazzoni, A. Riva, G. Sandrini, G. Nappi, *Parthenolide is the component of Tanacetum parthenium that inhibits nitroglycerin-induced Fos activation: studies in an animal model of migraine*, "Cephalalgia" 2005, nr 25, s. 612–621.

¹⁶ J.T. Weber, M.F. O'Connor, K. Hayataka, N. Colson, R. Medora, E.B. Russo, K.K. Parker, *Activity of parthenolide at 5HT_{2A} receptors*, "J Nat Prod." 1997, nr 60–65, s. 1–3.

nych¹⁷. Wspomniane mechanizmy działania leżą u podstaw obserwowanych efektów przeciwbólowych złożenia w przebiegu migreny.

W latach 80. preparaty ze złożenia maruny były popularne w leczeniu migrenowych bólów głowy (szczególnie w Wielkiej Brytanii, Francji, Kanadzie i Stanach Zjednoczonych Ameryki). Z przeprowadzonych badań klinicznych wynika, że złożeń zmniejszyła częstotliwość występowania migreny o nieco ponad połowę (0,6) w ciągu miesiąca w porównaniu z grupą kontrolną¹⁸. W leczeniu migrenowych bólów głowy zaleca się doustne stosowanie preparatów ze złożenia, standaryzowanych na ilość partenolidu (0,2–0,6 mg/dobę). Preparaty zawierają często sproszkowane liście w formie tabletek, ale zaleca się również picie naparu (z 2 łyżeczek rozdrobnionego surowca) lub nalewki (5–20 kropli/dobę)¹⁹.

Ból neuropatyczny

Ból neuropatyczny jest przewlekłym stanem bólowym, który rozwija się w wyniku uszkodzenia nerwów somatosensorycznego układu nerwowego w wyniku rozwoju różnych chorób, m.in. nowotworów, cukrzycy, stwardnienia rozsianego, zakażeń wirusem HIV, a także po zabiegach chirurgicznych. Ocenia się, że ten rodzaj bólu przewlekłego dotyka 6,9–10% populacji ogólnej, a jego występowanie jest częstsze u kobiet (8%) niż u mężczyzn (5,7%)²⁰. Badania epidemiologiczne wskazują na częstsze występowanie zaburzeń związanych z bólem (w tym migreny, zapalenia stawów) u kobiet, co wiąże się ze wzmożonym stosowaniem leków przeciwbólowych. W terapii bólu neuropatycznego zaobserwowano słabsze działanie leków opioidowych w porównaniu z innymi stanami bólowymi. Przewlekłość objawów i nie w pełni zrozumiałe mechanizmy rozwoju sprawiają, że ból neuropatyczny jest palącym problemem światowej opieki zdrowotnej i stanowi aktualną potrzebę medyczną.

¹⁷ N.A. Hayes, J.C. Foreman, *The activity of compounds extracted from feverfew on histamine release from rat mast cells*, "J Pharm Pharmacol." 1987, nr 39, s. 466–470.

¹⁸ B. Wider, M.H. Pittler, E. Ernst, *Feverfew for Preventing Migraine*, "The Cochrane database of systematic reviews" 2015, nr 4, CD002286.

¹⁹ D.W. Knight, *Feverfew: Chemistry and biological activity*, "Nat Prod Rep." 1995, nr 12(3), s. 271–276; E. Studzińska-Sroka, P. Znajdek-Awizeń, A. Gawron-Gzella, *Studies on the antimigraine action of Feverfew (Tanacetum parthenium (L.) Sch. Bip.)*, "Wiad Lek." 2013, nr 66(2 Pt 2), s. 195–199.

²⁰ N.B. Finnerup, S. Haroutounian, P. Kamerman et al., *Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice*, "Pain" 2016, Aug, nr 157(8), s. 1599–1606; L. Colloca, T. Ludman, D. Bouhassira, *Neuropathic pain*, "Nat Rev Dis Primers" 2017, Feb 16, nr 3, s. 17002.

W badaniach prowadzonych z wykorzystaniem zwierzęcego modelu bólu neuropatycznego polegającego na luźnym podwiązaniu nerwu kulszowego u szczurów wykazano, że partenolid w sposób istotny obniżał symptomy bólu neuropatycznego [tj. nadwrażliwości na bodźce bólowe (hiperalgezia) oraz bodźce niebólowne (alodynia)]. Ponadto zwiększał on efektywność analgetyczną morfiny, co było skorelowane ze zwiększeniem poziomu ekspresji receptorów opioidowych *MOP*, *DOP* i *KOP* w odcinku lędźwiowym rdzenia kręgowego²¹. Dalsza analiza biochemiczna wykazała, że przeciwbólowne działanie partenolidu było skorelowane z zahamowaniem aktywacji szlaku czynnika NF- κ B, a także kinaz p38 i ERK1/2, oraz obniżeniem ekspresji czynników probólowych, tj. IL-1 β , IL-18 i iNOS. Ponadto partenolid nasilał aktywację białka STAT3 i ekspresję przeciwbólownej IL-10 oraz TIMP1²². Przeprowadzone badania wykazały, że partenolid może być nowym, obiecującym narzędziem farmakologicznym w terapii bólu neuropatycznego. Ponadto nasilenie skuteczności morfiny przy jednoczesnym stosowaniu partenolidu stanowi obiecujący kierunek badań nad włączeniem wyciągów ze złocienia jako środków adiuwantowych w terapii multimodalnej bólu przewlekłego.

Nowotwory

Zmiany zachodzące w komórkach nowotworowych (m.in. zmodyfikowane białka powierzchniowe, zaburzenia ekspresji czynników wzrostu, defekty segregacji i replikacji chromosomów, zmiany w poziomie receptorów) prowadzą do nieprawidłowej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Niestety większość obecnie stosowanych leków ma wąski profil terapeutyczny ze względu na wysoki poziom cytotoksyczności i stosunkowo niską swoistość. Pierwsze doniesienia na temat aktywności przeciwnowotworowej partenolidu pochodzą z lat 70. i 80. ubiegłego wieku. W przeprowadzonych licznych badaniach *in vivo* i *in vitro* [m.in. w ostrej białaczce szpikowej (AML), raku wątroby, szpiczaku mnogim, przewlekłej białaczce limfocytowej, raku jelita grubego, raku żołądka] wykazano przeciwnowotworowe działanie

²¹ K. Popiolek-Barczyk, W. Makuch, E. Rojewska, D. Pilat, J. Mika, *Inhibition of intracellular signaling pathways NF- κ B and MEK1/2 attenuates neuropathic pain development and enhances morphine analgesia*, "Pharmacological Reports" 2014, nr 66, s. 845–851.

²² K. Popiolek-Barczyk, N. Kolosowska, A. Piotrowska et al., *Parthenolide Relieves Pain and Promotes M2 Microglia/Macrophage Polarization in Rat Model of Neuropathy*, "Neural Plasticity" 2015.

partenolidu²³. Ponadto unikalną cechą partenolidu jest brak wpływu na funkcjonowanie zdrowych komórek przy jednoczesnej indukcji apoptotycznej śmierci komórek nowotworowych, wykazując tym samym wysoki potencjał terapeutyczny. Dane literaturowe sugerują, że zarówno przeciwzapalne, jak i przeciwnowotworowe działanie tego związku jest skorelowane z jego zdolnością do modulacji ekspresji genów przez wpływ na aktywność czynników transkrypcyjnych, szczególnie NF- κ B i STAT.

Na skutek aktywacji szlaku czynnika NF- κ B dochodzi do ekspresji genów m.in. dla cytokin prozapalnych, czynników wzrostu, białek ostrej fazy, które biorą udział w regulacji stanu zapalnego, proliferacji, apoptozie czy angiogenezie. Konstytutywna aktywacja czynnika NF- κ B jest obserwowana w przebiegu wielu typów nowotworów, ponadto radio- i chemioterapia dodatkowo prowadzą do jego wzmożonej aktywacji, co w konsekwencji może prowadzić do rozwoju oporności na stosowaną terapię. Dlatego możliwość interwencji farmakologicznej i modulacja jego aktywacji stanowią przedmiot wielu badań. Hamowanie ścieżki sygnałowej czynnika NF- κ B stanowi istotny mechanizmem przeciwzapalnego działania partenolidu²⁴. Wykazano, że związek ten hamował kompleks kinazy I κ B β (IKK β) (będącej elementem ścieżki sygnałowej NF- κ B), w wyniku czego dochodziło do obniżenia ekspresji cytokin prozapalnych. W badaniach z wykorzystaniem hybrydowej linii komórkowej CGL1 partenolid hamował konstytutywną aktywację NF- κ B, indukował apoptozę oraz nasilał ekspresję proapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2, a także wzmacniał cytotoksyczność indukowaną naswietlaniem²⁵. Ponadto w badaniach *in vitro* z wykorzystaniem komórek raka trzustki i wątroby wykazano, że partenolid w połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) hamował wzrost komórek rakowych. Kombinacja tych dwóch typów substancji, ukierunkowanych na zahamowanie czynnika NF- κ B, silniej obniżała poziom aktywacji czynnika transkrypcyjnego niż stosowanie ich samodzielnie²⁶. Dzięki swoim właściwościom pre-

²³ B.H. Kwok, B. Koh, M.I. Ndubuisi, M. Elofsson, C.M. Crews, op. cit., s. 759–766; D. Carlisi, M. Lauricella, A. D’Anneo et al., *Parthenolide and Its Soluble Analogues: Multitasking Compounds with Antitumor Properties*, “Biomedicines”, Feb 21, nr 10(2)514; M.S. Mendonca, H. Chin-Sinex, J. Gomez-Millan et al., *Parthenolide sensitizes cells to X-ray-induced cell killing through inhibition of NF- κ B and split-dose repair*, “Radiat. Res.” 2007, nr 168, s. 689–697.

²⁴ B.H. Kwok, B. Koh, M.I. Ndubuisi, M. Elofsson, C.M. Crews, op. cit., s. 759–766.

²⁵ M.S. Mendonca, H. Chin-Sinex, J. Gomez-Millan et al., op. cit., s. 689–697.

²⁶ M.T. Yip-Schneider, H. Nakshatri, C.J. Sweeney, M.S. Marshall, E.A. Wiebke, C.M. Schmidt, *Parthenolide and sulindac cooperate to mediate growth suppression and*

ciwzupalnym i przeciwnowotworowym partenolid może stanowić terapię adjuwantową w leczeniu nowotworów, zwłaszcza w przypadku nowotworów z natywnym białkiem p53 i konstytutywnie aktywnym czynnikiem NF- κ B.

W badaniach wykazano, że przeciwnowotworowe działanie partenolidu wynika również z jego wpływu na białka z rodziny STAT. Czynniki transkrypcyjne STAT pełnią istotne funkcje w wielu procesach fizjologicznych, m.in. kontroli odpowiedzi immunologicznej, regulacji cyklu komórkowego. Zaburzenia funkcji tych białek, w szczególności STAT3 i STAT5, jest przyczyną progresji nowotworów²⁷. Nadmierna aktywacja tych białek prowadzi do wystąpienia chronicznego stanu zapalnego i zwiększa podatność komórek na karcynogenezę. Wykazano, że w komórkach raka wątroby (HepG2) partenolid hamuje aktywację białka STAT3 oraz jego wiązanie do DNA²⁸. Natomiast w badaniach przeprowadzonych z wykorzystaniem linii komórkowej ludzkiego raka wątrobowokomórkowego (HCC) partenolid redukował fosforylację białka STAT3, indukując tym samym śmierć komórek rakowych²⁹.

W 2018 r. opisano przypadek pacjentki z zaawansowanym rakiem drobnokomórkowym płuca, u której oprócz standardowego leczenia (6 cykli chemioterapii, usunięcie węzłów chłonnych śródpiersia metodą Gamma Knife) zastosowano związki pochodzenia naturalnego, w tym partenolidu w dawce 0,624 mg dziennie³⁰. W badaniach zaobserwowano całkowitą regresję guza, a pacjentka pozostawała w remisji > 7 lat (dane z 2018 r.). Nie zaobserwowano skutków ubocznych związanych z prowadzonym leczeniem ani interakcji międzylekowych.

inhibit the nuclear factor-kappa B pathway in pancreatic carcinoma cells, "Mol. Cancer Ther." 2005, nr 4, s. 587–594; M.C. Ralstin, E.A. Gage, M.T. Yip-Schneider, P.J. Klein, E.A. Wiebke, C.M. Schmidt, *Parthenolide cooperates with NS398 to inhibit growth of human hepatocellular carcinoma cells through effects on apoptosis and G0-G1 cell cycle arrest*, "Mol. Cancer Res." 2006, nr 4, s. 387–400.

²⁷ Ch.Y. Loh, A. Arya, A.F. Naema, W.F. Won Fen Wong, G. Sethi, Ch.Y. Looi, *Signal Transducer and Activator of Transcription (STATs) Proteins in Cancer and Inflammation: Functions and Therapeutic Implication*, "Front Oncol." 2019, Feb. 21, nr 9, s. 48.

²⁸ R. Sobota, M. Szwed, A. Kasza, M. Bugno, T. Kordula, op. cit., s. 329–333.

²⁹ D. Carlisi, A. D'Anneo, L. Angileri et al., *Parthenolide sensitizes hepatocellular carcinoma cells to TRAIL by inducing the expression of death receptors through inhibition of STAT3 activation*, "J. Cell. Physiol." 2011, nr 226, s. 1632–1641.

³⁰ P.J. Kruk, *Beneficial effect of additional treatment with widely available anti-cancer agents in advanced small lung cell carcinoma: A case report*, "Mol Clin Oncol." 2018, nr 9(6), s. 647–650.

Bezpieczeństwo stosowania

W raporcie¹⁴ sporządzonym na podstawie 6 badań klinicznych obejmujących 561 pacjentów wskazano jedynie łagodne i odwracalne efekty niepożądane stosowania preparatów ze złocienia maruny. Najczęściej zgłaszane dolegliwości dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ból brzucha, biegunka, wzdęcia, niestrawność, nudności, wymioty)³¹. Niektórzy pacjenci skarżyli się również na gorzki smak w ustach, ból języka, stany zapalne ust i języka, utratę smaku, owrzodzenie jamy ustnej oraz opuchliznę warg. Ponadto preparaty ze złocienia maruny, jak i sama roślina, mogą powodować alergię kontaktową, co jest spowodowane reakcją pierścienia α -metyleno- γ -laktonowego laktonów seskwiterpenowych (w tym partenolidu) z grupami -SH białek.

W jednym z badań odnotowano „syndrom odstawienia” po zakończeniu leczenia złoceniem maruną – niepokój, bezsenność, sztywność mięśni i stawów³². Należy zaznaczyć, że jednoczesne stosowanie preparatów ze złocienia wraz z lekami zmniejszającymi krzepliwość krwi zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień wewnętrznych. Jest to szczególnie istotne u osób planujących zabieg chirurgiczny, mających zaburzenia krzepnięcia krwi lub przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Ze względu na wywoływanie skurczy macicy wyciągi ze złocienia nie powinny być stosowane u kobiety w ciąży³³. W 2021 r. opisano przypadek 36-letniej kobiety z rozpoznaną migreną, która zgłosiła się do poradni położniczo-ginekologicznej z powodu krwawienia z pochwy oraz przedłużonego cyklu miesiączkowego³⁴. Pacjentka przyjmowała preparat złocienia w dawce 800 mg trzy razy dziennie. Wyniki przeprowadzonych badań wskazywały na związek między zażywaniem preparatem ze złocienia a krwawieniami z pochwy. Obecnie w literaturze nie ma badań opisujących działanie wyciągów ze złocienia u dzieci, dlatego nie zaleca się ich stosowania w tej grupie wiekowej.

Podsumowanie

Wyciągi ze złocienia maruny oraz sam partenolid mają szeroki wachlarz aktywności biologicznej przy jednocześnie niskiej toksyczności i nieznacznych efektach ubocznych. Ponadto w badaniach wy-

³¹ B. Wider, M.H. Pittler, E. Ernst, op. cit.

³² E.S. Johnson, N.P. Kadam, D.M. Hylands, P.J. Hylands, *Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine*, "BMJ" 1985, nr 291, s. 569–573.

³³ N.C. Veitch, M. Smith, J. Barnes, L.A. Anderson, J.D. Phillipson, op. cit.

³⁴ K.A. Alenzi, F.H. Alharbi, F.M. Tawhari, G.S. Fradees, *Alteration of Coagulation Test Results and Vaginal Bleeding Associated With the Use of Feverfew (Tanacetum parthenium)*, "J Med Cases" 2021, Jan., nr 12(1), s. 9–12.

kazano, że zastosowanie partenolidu w skojarzeniu z innymi lekami (m.in. przeciwzapalnymi czy morfiną) ma korzystniejsze efekty terapeutyczne, co daje podstawy do włączenia partenolidu do multiterapii m.in. schorzeń onkologicznych, bólu przewlekłego czy chorób o podłożu zapalnym. Z uwagi na działanie przeciwmigrenowe surowce ze złocienia są często stosowane w wielu krajach (szczególnie w Wielkiej Brytanii, Francji, Kanadzie i Stanach Zjednoczonych). Na polskim rynku suplementy ze złocienia są mało znane i dostępnych jest zaledwie kilka preparatów.

Złocień maruna ma długą historię stosowania, jednak we współczesnej historii brak jest długoterminowych badań klinicznych. W piśmiennictwie znajdujemy dużą liczbę doniesień z badań podstawowych, jedynie nieliczne odnoszą się do badań z udziałem pacjentów. Najnowsze raporty sugerują wprowadzenie partenolidu do badań klinicznych w leczeniu tzw. burzy cytokinowej u pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym wirusem SARS-CoV-2³⁵. Obecnie zalecane stosowanie preparatów ze złocienia dotyczy profilaktyki migren. Dlatego wskazane jest prowadzenie dalszych badań, szczególnie z udziałem ludzi.

Bibliografia

- Alenzi K.A., Alharbi F.H., Tawhari F.M., Fradees G.S., *Alteration of Coagulation Test Results and Vaginal Bleeding Associated With the Use of Feverfew (Tanacetum parthenium)*, "J Med Cases" 2021, Jan., nr 12(1).
- Apteczka lekarstw domowych, które każdy człowiek mając w niebytności Medyka snadno zdrowia poratować może. Tak z ziół iako też y z zwierząt bardzo doświadczone, tak dla Ludzi iako y dla była zebrana y przedrukowana w Lublinie w drukarni J.K.M. Societatis Jesu Roku Pańskiego 1754.*
- Bahrami M., Kamalinejad M., Latifi S.A., Seif F., Dadmehr M., *Cytokine storm in COVID-19 and parthenolide: Preclinical evidence*, "Phytother. Res." 2020, nr 10.
- Carlisi D., D'Anneo A., Angileri L., Lauricella M., Emanuele S., Santulli A., Vento R., Tesoriere G., *Parthenolide sensitizes hepatocellular carcinoma cells to TRAIL by inducing the expression of death receptors through inhibition of STAT3 activation*, "J. Cell. Physiol." 2011, nr 226.

³⁵ M. Bahrami, M. Kamalinejad, S.A. Latifi, F. Seif, M. Dadmehr, *Cytokine storm in COVID-19 and parthenolide: Preclinical evidence*, "Phytother. Res." 2020, nr 10, s. 1002.

- Carlisi D., Lauricella M., D'Anneo A., De Blasio A., Celesia A., Pratelli G., Notaro A., Calvaruso G., Giuliano M., Emanuele S., *Parthenolide and Its Soluble Analogues: Multitasking Compounds with Antitumor Properties*, "Biomedicines" 2022, Feb 21, nr 10.
- Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., Baron R., Dickenson A.H., Yarnitsky D., Freeman R., Truini A., Attal N., Finnerup N.B., Eccleston C., Kalso E., Bennett D.L., Dworkin R.H., Raja S.N., *Neuropathic pain*, "Nat Rev Dis Primers" 2017, Feb 16, nr 3.
- Finnerup N.B., Haroutounian S., Kamerman P., Baron R., Bennett D.L.H., Bouhassira D., Cruccu G., Freeman R., Hansson P., Nurmikko T., Raja S.N., Rice A.S.C., Serra J., Smith B.H., Treede R.D., Jensen T.S., *Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice*, "Pain." 2016, Aug, nr 157(8).
- Hayes N.A., Foreman J.C., *The activity of compounds extracted from feverfew on histamine release from rat mast cells*, "J Pharm Pharmacol." 1987, nr 39.
- <https://www.who.int/initiatives/who-global-centre-for-traditional-medicine>.
- John Hill, *The British herbal: an history of plants and trees, natives of Britain, cultivated for use or raised for beauty*, <https://www.biodiversitylibrary.org/item/108521#page/3/mode/1up>.
- Johnson E.S., Kadam N.P., Hylands D.M., Hylands P.J., *Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine*, "BMJ" 1985, nr 291.
- Kruk P.J., *Beneficial effect of additional treatment with widely available anticancer agents in advanced small lung cell carcinoma: A case report*, "Mol Clin Oncol." 2018, nr 9(6).
- Knight D.W., *Feverfew: Chemistry and biological activity*, "Nat Prod Rep." 1995, nr 12(3).
- Kwok B.H., Koh B., Ndubuisi M.I., Elofsson M., Crews C.M., *The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly binds to and inhibits I κ B kinase*, "Chem. Biol." 2001, nr 8.
- Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., Freitag F., Reed M.L., Stewart W.F., *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy*, "Neurology" 2007, nr 68.
- Loh Ch.Y., Arya A., Naema A.F., Won Fen Wong W.F., Sethi G., Looi Ch.Y., *Signal Transducer and Activator of Transcription (STATs) Proteins in Cancer and Inflammation: Functions and Therapeutic Implication*, "Front Oncol." 2019, Feb. 21, nr 9.

- Marcin Siennik, *Herbarz to iest Zioł tutecznych, postronnych, y Zamorskich opisanie: co za moc maią, a iako ich vzywać, tak ku przestrzeżeniu zdrowia ludzkiego, iako ku vzdrowieniu rozmaitych chorob: Teraz nowo, wedle Herbarzow dzisieyszego wieku, y innych zacnych Medykow, poprawiony. Przydano Alexego Pedemontana Księgi ośmiory, o tajemnych a skrytych Lekarstwiech. Przy czym dosyć misternych a trafnych rzeczy y doświadczonych mieć będziesz. Co się w tych Księgach więcey opisuie, zarazem po Epistole znajdziesz: a gdyć czego szukać potrzeba, Regestra dostateczne na końcu snadnieć pokażą.* W Krakowie, w Drukarni Mikołaja Szarffenberga. Roku Pańskiego 1568.
- Mendonca M.S., Chin-Sinex H., Gomez-Millan J., Datzman N., Hardacre M., Comerford K., Nakshatri H., Nye M., Benjamin L., Mehta S., Patino F., Sweeney C., *Parthenolide sensitizes cells to X-ray-induced cell killing through inhibition of NF- κ B and split-dose repair*, "Radiat. Res." 2007, nr 168.
- Pareek A., Suthar M., Rathore G.S., *Feverfew (Tanacetum parthenium L.): A systematic review*, "Bansal Pharmacogn Rev." 2011, nr 5(9).
- Popiolek-Barczyk K., Makuch W., Rojewska E., Pilat D., Mika J., *Inhibition of intracellular signaling pathways NF- κ B and MEK1/2 attenuates neuropathic pain development and enhances morphine analgesia*, "Pharmacological Reports" 2014, nr 66.
- Popiolek-Barczyk K., Kolosowska N., Piotrowska A., Makuch W., Rojewska E., Jurga A.M., Pilat D., Mika J., *Parthenolide Relieves Pain and Promotes M2 Microglia/Macrophage Polarization in Rat Model of Neuropathy*, "Neural Plasticity" 2015.
- Przepisy lekarskie i gospodarskie, XIX w.*, Lwowska Naukowa Biblioteka im. W. Stefanyka NAN Ukrainy, f. 45, rkps 239.
- Ralstin M.C., Gage E.A., Yip-Schneider M.T., Klein P.J., Wiebke E.A., Schmidt C.M., *Parthenolide cooperates with NS398 to inhibit growth of human hepatocellular carcinoma cells through effects on apoptosis and G0-G1 cell cycle arrest*, "Mol. Cancer Res." 2006, nr 4.
- Sobota R., Szwed M., Kasza A., Bugno M., Kordula T., *Parthenolide inhibits activation of signal transducers and activators of transcription (STATs) induced by cytokines of the IL-6 family*, "Biochem. Biophys. Res. Commun." 2000, nr 267.
- Stefan Falimirz, *O ziołach i o mocy ich*, Kraków 1534.
- Studzińska-Sroka E., Znajdek-Awizeń P., Gawron-Gzella A., *Studies on the antimigraine action of Feverfew (Tanacetum parthenium L.) Sch. Bip.)*, "Wiad. Lek." 2013, nr 66(2 Pt 2).

- Tassorelli C., Greco R., Morazzoni P., Riva A., Sandrini G., Nappi G., *Parthenolide is the component of Tanacetum parthenium that inhibits nitroglycerin-induced Fos activation: studies in an animal model of migraine*, "Cephalalgia" 2005, nr 25.
- Yip-Schneider M.T., Nakshatri H., Sweeney C.J., Marshall M.S., Wiebke E.A., Schmidt C.M., *Parthenolide and sulindac cooperate to mediate growth suppression and inhibit the nuclear factor-kappa B pathway in pancreatic carcinoma cells*, "Mol. Cancer Ther." 2005, nr 4.
- Weber J.T., O'Connor M.F., Hayataka K., Colson N., Medora R., Russo E.B., Parker K.K., *Activity of parthenolide at 5HT_{2A} receptors*, "J Nat Prod." 1997, nr 60.
- Wider B., Pittler M.H., Ernst E., *Feverfew for Preventing Migraine*, "The Cochrane database of systematic reviews" 2015, nr 4.
- Veitch N.C., Smith M., Barnes J., Anderson L.A., Phillipson J.D., *Herbal medicine. 4th ed.*, Pharmaceutical Press, London, UK 2013.
- Zielnik z XVIII w., Zakład Narodowy im. Ossolińskich we Wrocławiu.