

ARI ZEHİRİ VE MELLİTİN PEPTİDİNİN ANTİKANSER ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Yahya Yasin YILMAZ¹

ÖZET

Mellitin (MEL) ve dolayısıyla arı zehri (BV) kanser tedavisinde kullanılmaya aday önemli hayvansal ilaç kaynağı potansiyelidir. Çeşitli hücre kültürü ve hayvan modeli çalışmalarında anti-kanser özellikler gösteren MEL, sitotoksikite, hemolitik aktivite ve büyüme inhibisyonu gibi etkilere sahiptir. Bunun yanında bu peptid spesifik sitotoksik olmadığından dolayı insan kullanımına henüz uygun değildir. Fakat sorunları alt etmek için çeşitli uygun transport sistemler üzerinde optimizasyon çalışmaları yürütülmektedir. Bu çalışma ile arı zehri ve MEL'in anti-kanser özelliklerine dair yapılan çalışmalara ve mevcut bakış açısına işaret ederek olası etki sistemlerine dair bilgiler sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Mellitin, Arı Zehri, Anti-kanser ilaç, Biyoteknoloji, Biyokimya

INVESTIGATION OF THE ANTI-CANCER PROPERTIES OF BEE VENOM AND MELLITIN PEPTIDE

ABSTRACT

Mellitin (MEL) and thus bee venom (BV) are potential animal drug source candidates for cancer treatment. In various cell culture and animal model studies, MEL has anti-cancer properties such as cytotoxicity, hemolytic activity, and growth inhibition. However, this peptide is not yet suitable for human use due to its specific cytotoxic protection. However, various appropriate transportation systems are being used to resolve the problems. With this study, we present information about the anti-cancer properties of bee venom and MEL, the studies carried out and the current perspective, and their possible effect systems.

Keywords: Melittin, Bee Venom, Anticancer drug, Biotechnology, Biochemistry

¹ Bayburt Üniversitesi, Demirözü MYO, Veterinerlik Bölümü Bayburt/TÜRKİYE, Orcid ID: [0000-0002-1015-7197](https://orcid.org/0000-0002-1015-7197)

*Sorumlu yazar: yahyayilmaz[at]bayburt.edu.tr

1. GİRİŞ

Kanser, insanlığı etkileyen en önemli hastalıklardan biridir ve dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Mevcut veriler, her yıl 10 milyondan fazla yeni hastaya hastalık tanısı konduğunu ve 6 milyonun üzerinde ölümün bu hastalıkla ilişkili olduğunu ve dünya çapındaki ölümlerin kabaca %12'sini temsil ettiğini göstermektedir. 2020 yılında (Frankish, 2003) on beş milyon yeni kanser vakasının teşhis edilmesi bekleniyor; bu sayının 2025 yılına kadar potansiyel olarak 20 milyonun üzerine çıkması (Zugazagoitia vd., 2016) ve önümüzdeki yıllarda daha da fazla olması bekleniyor. Ayrıca nüfusun büyümesi ve yaşlanmasının, 2030 yılına kadar yeni kanser vakalarını 21,7 milyona çıkarabileceği ve yaklaşık 13 milyon kanser ölümüyle sonuçlanabileceği öngörülmektedir (Torre vd., 2012). Kanser gelişimi ve ilerlemesi çok faktörlü bir süreçtir (Ferlay vd., 2015); ya tütün, bulaşıcı organizmalar, çevresel kirlenmeler ve sağlıksız beslenme gibi dış faktörler ya da kalıtsal genetik mutasyonlar, hormonlar ve bağışıklık koşulları gibi iç faktörler birlikte veya birlikte hareket ederek kansere neden olabilir. Kanser dünya çapında bu kadar yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan, bu rahatsızlığın yönetim yollarının belirlenmesine acil ihtiyaç vardır. Mevcut tedavi yöntemleri temel olarak cerrahi, radyasyona dayalı tedavi, kemoterapi, gen terapisi ve/veya hormonal tedaviden oluşmaktadır (Siegel vd., 2015; Lai vd., 2012). Ana akım tıpta kullanılan bu prosedürlerin tümü, neredeyse her zaman, tedavisinde zorluk oluşturan, öngörülemeyen önemli etkilerle ilişkilidir. Ana akım ilaçlarla ilişkili olağan yan etkilerin üstesinden gelme potansiyeline sahip alternatif terapötik yaklaşımlar tasarlamak için yoğun bir çaba var. Önem kazanan bir diğer yaklaşım ise hayvan zehirleri gibi biyotoksinlerin kanser tedavi edici ajanlar olarak kullanılmasıdır (Sadoon vd., 2013; Premratanachai vd., 2014; Diaz-Garcia vd., 2013; Soletti vd., 2008; Huang vd., 2012). Bu biyotoksinler, yırtıcı hayvanlara karşı bir savunma mekanizması olarak canlı organizmalar tarafından üretilir ve hem toksikolojik hem de farmakolojik etkileri olduğu bilinmektedir (Zang, 2015). Mevcut veriler, arı zehirinden (BV) elde edilen toksinin, anti-tümör ajanı olarak bir miktar potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Orsolich, 2012). Öte yandan, bal arısı ürünlerinin arı sütünden BV'ye kadar uzanan tıbbi kullanımları olan apiterapi, kanser kemoterapisinde doğal bir terapötik olarak tanıtılmıştır (Majtan, 2009).

Tablo 1. Kuru arı zehiri bileşimi. (Gajski ve Garaj-Vrhovac, 2013)

Molekül Sınıfı	Bileşen	Arı Zehirindeki Kuru Ağırlığı (%)
Enzimler	Fosfolipaz A2	10–12
	Hiyalüronidaz	1–3
	Asit fosfomonoesteraz	1
	Lizofosfolipaz	1
	α -Glukosidaz	0.6
Peptid	Melittin	40–50
	Apamin	1–3
	Mast hücresi degranüle edici peptid	1–2
	Sekapin	0.5–2
	Prokamin	1–2
	Adolapin	1.0
	Proteaz inhibitörü	0.8
	Tertiapin	0.1
	Diğer küçük peptitler (<5 amino asit)	13–15
Fizyolojik olarak aktif aminler	Histamin	0.5–2.0
	Dopamin	0.2–1.0
	Noradrenalin	0.1–0.7
Amino asitler	Aminobütirik asit	0.5
	α -Amino asitler	1
Karbohidratlar	Glikoz ve fruktoz	2
Fosfolipitler		5
Uçucu bileşikler		4–8

Çeşitli farmasötik özelliklere sahip bir bileşen olan BV, arının karın boşluğunda bulunan bir bez tarafından sentezlenen ve salgılanan bir biyotoksin veya api-toksindir ve Mellitin (MEL), enzimler, biyoaktif aminler ve peptit olmayan çeşitli biyolojik olarak aktif peptitlerin karmaşık birleşiminden oluşur (Tablo 1) (Son vd., 2017).

Arı zehiri tedavisi (BVT), geleneksel tıpta artrit eklem iltihabı, romatizma, ağrı, tümörler ve cilt hastalıkları gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Hider, 1988). Çalışmalar BV'yi apoptozun indüksiyonu, nekroz, sitotoksinite ve prostat, meme, akciğer, karaciğer ve mesane de dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde kanser hücrelerinin çoğalmasının inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli kanser yönetimi etkileriyle ilişkilendirmiştir (Heinen, 2011). Genel olarak BV ve seçici bileşenleri, kanser yönetimi için umut verici ajanlar olarak kabul edilmektedir (Orsolich, 2012). Ek olarak BV, kemoterapinin neden olduğu periferik nöropati için semptom kontrol terapisi olarak BV farmakopunkturunun veya MEL'in kullanıldığı bir çalışma da dahil olmak üzere kanser kemoterapisinin yan etkilerinin yönetimi ile de ilişkilendirilmiştir (Park vd., 2012). Bununla birlikte, BV'nin etkinliği, MEL'in sinerjik etkisine bağlı gibi görünmektedir ve bu anti-kanser peptidi, doğal formdaki BV'den daha iyi bir seçim olabilir (Orsolich, 2012). Arı zehirinin (BV) ve ana bileşeni Mellittin'in (MEL) tıbbi özelliklerine ve

özellikle anti-kanser etkilerine olan ilgi son birkaç yılda büyük ölçüde arttı; bu nedenle mevcut makale, tüm BV'nin ana aktif bileşeni olan MEL'in anti-kanser özelliklerine ilişkin son araştırmalara genel bir bakış sunmaktadır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Arı zehiri

BV, arının karın boşluğundaki zehir bezinde üretilir (Habermann, 1972). Venom'un kendisi, MEL, apamin, adolapin ve mast hücresi degranüle edici peptid dahil olmak üzere çeşitli farklı aktif peptidlerin çok karmaşık bir karışımıdır (Dotimas vd., 1987; Eiseman vd., 1982; Hider ve Ragnarsson, 1980; Shipolini, 1984). Ek olarak fosfolipaz A2 (PLA2) ve hiyalüronidaz enzimlerini, biyolojik olarak aktif aminleri ve lipitler, karbonhidratlar ve serbest amino asitler dahil olmak üzere peptit olmayan bileşenleri de içerir ve hepsi birçok hücrel aktiviteye sahiptir (Lariviere ve Melzack, 1996). BV'nin iki ana bileşeni MEL ve PLA2'dir (Habermann, 1972; Stuhlmeier, 2007). BV'nin ana bileşenleri ve bunların yüzdeleri Tablo 1'de sunulmaktadır. BV, geleneksel tıpta ağrıyı hafifletmek ve kronik inflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için yüzyıllardır kullanılmaktadır. Ayrıca artrit, romatizma ve cilt hastalıkları gibi durumlarda da kullanılmaktadır (Orsolich, 2012; Son vd., 2007). Bugün BV'nin çeşitli faydalı rolleri de bilinmektedir; radyokoruyucu (Gajski ve Garaj-Vrhovac, 2009), antimutajenik (Varanda vd., 1999), antinosiseptif (Baek vd., 2006) ve son yıllarda anti-kanser etkileri (Gajski vd., 2011, 2012; Orsolich, 2012; Son vd., 2007). Bu nedenle BV olası bir tedavi yöntemi olarak büyük ilgi uyandırmıştır.

2.2. Mellitin

MEL, BV'nin ana bileşenidir ve kuru maddesinin yaklaşık %50'sini oluşturan temel toksindir. MEL, $C_{131}H_{228}N_{38}O_{32}$ kimyasal formülüne sahip, bilinen 26 amino asit dizisinden oluşan, 2847,5 Da ağırlığında, güçlü bir hemolitik aktiviteye sahip küçük bir doğrusal bazik peptiddir. Amino asit dizisi Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys'dir. MEL'in çeşitli hücre tiplerinde antibakteriyel, antiviral ve antiinflamatuvar olmak üzere birçok etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Raghuraman ve Chattopadhyay, 2007; Terra vd., 2007). MEL, yüksek yüzey ve membran gerilimine sahip doğal bir deterjandır. Bir monomer veya tetramer olarak suda çözünür olmasına rağmen, bu polipeptit hem doğal hem de sentetik membranlara kolayca dahil olur ve bunları bozar, iyonlar için gözenekler olarak tetramer agregatları oluşturur ve böylece fosfolipid çift katmanlarının yapısında bozukluğa yol açar (Dempsey, 1990; Ladokhin ve Beyaz, 1999). MEL tarafından indüklenen membranlardaki bu morfolojik değişiklikler, hormon salgısının indüklenmesine, membran proteinlerinin toplanmasına ve değişen membran potansiyeline atfedilebilir. Ayrıca MEL, G-protein, protein kinaz C, adenilat siklaz, fosfolipaz C ve D dahil olmak üzere çeşitli enzimleri uyarır (Carrasquer vd., 1998; Haase vd., 1996; Hui vd., 1990; Kiesel vd., 1987; Knowles ve Farndale, 1988; Mahady vd., 1998; Mau ve Vilhardt, 1997; Orsolich, 2012; Saini vd., 1999). Her MEL zinciri iki sarmal parçadan oluşur ve sonuçta bükülmüş bir çubuk şeklini alır. MEL, arının zehir torbasında hakim olan konsantrasyonlarda tetramerik iken, hücre lizisi için gerekli minimum konsantrasyonda monomeriktir (Ladokhin ve White, 1999; Terwilliger ve Eisenberg, 1982a,b; Terwilliger vd., 1982). MEL tetramer sinir uçlarının depolarizasyonuna neden olarak ağrıya neden olur (Bechinger, 1997; Bechinger ve Lohner, 2006; Brown vd., 1980; Gevod ve Birdi, 1984; Lauterwein vd., 1979, 1980; Lavialle vd., 1980). MEL ayrıca PLA2'nin etkisini artırır ve canlı hücreler üzerinde çeşitli etkilere sahiptir (Lad ve Shier, 1979; Shier,

1979). MEL'in bu yapısal özellikleri toksisitesinde önemli bir rol oynayabilir. Tüm lipit membranlara saldıran ve intravenöz olarak enjekte edildiğinde önemli toksisiteye yol açan çok spesifik olmayan bir sitolitik peptid olduğundan, bunun anlamlı bir terapötik faydaya sahip olduğu düşünülmektedir (Hoskin ve Ramamoorthy, 2008).

3. BULGULAR

3.1. Arı zehirinin anti-kanser özellikleri

BV'nin antitümör etkisi, kuru zehirin yaklaşık %50'sini oluşturan temel bir polipeptit olan MEL'e atfedilir. Havas (1950), BV'nin anti-kanser etkisini bildiren ilk kişiler arasındaydı. Ondan sonra Mufson vd. (1979), MEL'in fosfolipid çift katmanlarına girebileceğini ve yüzey aktif madde aktivitesi sergileyebileceğini kaydetti. MEL ile hücre zarları arasındaki ilişki, fosfolipitlerin asil gruplarının bozulmasına, fosfolipaz tarafından fosfolipid hidrolizine duyarlılığın artmasına ve fosfolipitlerden salınan araşidonik asitten prostaglandin sentezinin artmasına neden oldu. McDonald vd. (1979), yayınlanan ölüm ilanlarına göre mesleki olarak maruz kalan arıcılar üzerinde yapılan mortalite çalışmasında BV'nin antitümör özelliklerini de incelemiştir. Ölüm ilanlarını inceleyen yazarlar, arıcılar arasındaki ölüm nedenini belirledi ve bunları genel nüfustakilerle karşılaştırdı. Çalışma, çalışma hayatı boyunca profesyonel olarak BV'ye maruz kalan arıcılarda kanserden ölüm oranının genel popülasyona göre biraz daha düşük olduğunu, akciğer kanserinden ölüm oranının ise maruz kalmayan popülasyonla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük olduğunu ($P < 0,05$) gösterdi. Diğer hastalıklardan ölüm oranı genel nüfusun geri kalanıyla eşitti. Bu sonuçlar BV'nin olası antitümör etkisini gösteren ilk sonuçlar arasındaydı. Daha sonra çok sayıda çalışma BV'nin ve özellikle onun ana bileşeni MEL'in antitümör özelliklerini ortaya koydu. Son raporlar, hücre döngüsü değişiklikleri, çoğalma ve/veya büyüme inhibisyonu üzerindeki etki ve apoptoz veya nekrozun indüksiyonu gibi farklı kanser hücresi türlerinde BV sitotoksitesinin çeşitli mekanizmalarına işaret etmektedir (Hu vd., 2006; Ip vd., 2008a, b; Jang vd., 2003; Liu vd., 2002; Maher ve McClean, 2008; Moon vd., 2006).

3.2. Melittin'in anti-kanser özellikleri

Hait vd. (1985) ilk olarak MEL'in in vitro inhibitör etkisini gösterdi. Kalmodulin inhibitörü olarak MEL'in insan lösemi hücrelerinin büyümesini ve klonojenliğini inhibe edebildiğini gösterdiler. Aynı yıl, Lee ve Hait (1985) MEL'in astrositom hücrelerinin büyümesi üzerindeki inhibitör etkisini de fark ederken, Lazo vd. (1985) lösemi hücrelerinde benzer bir etki mekanizması gözlemledi. Ayrıca MEL'in insan granülosit ve makrofajlarında ve eritroid kök hücre kolonilerinde bleomisin toksisitesini arttırdığını bulmuşlardır (Lazo vd., 1986). Hait ve Lee (1985), MEL'in sitotoksik etkisinin, kalmodulinin antagonistik etkisiyle orantılı olduğunu gözlemledi. Bu çalışmalar, MEL'in antiproliferatif etkisi için potansiyel bir hücre içi hedef olarak kalmodulin'in farmakolojik rolünü desteklemektedir. Ayrıca Killion ve Dunn (1986), lösemi hücrelerinin MEL'e normal fare dalak ve kemik iliği hücrelerine göre daha duyarlı olduğunu gösterdi. Bunun nedeni, kemik iliği hücrelerinin membran üzerinde karbonhidratlar için çok sayıda bağlanma bölgesine sahip olmasıdır. Bu bölgeler yetişkin dalak hücrelerinde kaybolma eğilimindeyken, tümör hücrelerini daha hassas hale getirebilecek neoplastik değişikliklerden sonra neredeyse tamamen yok olurlar. Melittin MEL, BV'nin ana bileşeni ve kuru maddesinin yaklaşık %50'sini oluşturan temel toksindir. MEL, $C_{131}H_{228}N_{38}O_{32}$ kimyasal formülüne sahip, bilinen 26 amino asit dizisinden oluşan, 2847,5 Da ağırlığında, güçlü bir

hemolitik aktiviteye sahip küçük bir doğrusal bazik peptiddir. Bu peptid, zincirdeki amino asitlerin spesifik düzenlenmesinden dolayı amfoterik bir moleküldür. Polar olmayan, hidrofobik ve nötr amino asitler, N-terminalinin (1-20 amino asit) sonunda bulunurken, hidrofilik ve bazik amino asitler, C-terminalinin yakınında (21-26 amino asit) bulunur. Bir monomer veya tetramer olarak suda çözünür olmasına rağmen, bu polipeptit hem doğal hem de sentetik membranlara kolayca dahil olur ve bunları bozar, iyonlar için gözenekler olarak tetramer agregatları oluşturur ve böylece fosfolipid çift katmanlarının yapısında bozukluğa yol açar (Dempsey, 1990; Ladokhin ve Beyaz, 1999). MEL tarafından indüklenen membranlardaki bu morfolojik değişiklikler, hormon salgısının indüklenmesine, membran proteinlerinin toplanmasına ve değişen membran potansiyeline atfedilebilir. Tüm lipit membranlara saldıran ve intravenöz olarak enjekte edildiğinde önemli toksisiteye yol açan çok spesifik olmayan bir sitolitik peptid olduğundan, bunun anlamlı bir terapötik faydaya sahip olduğu düşünülmektedir (Hoskin ve Ramamoorthy, 2008). MEL, kanser kemoterapisi için çok çekici bir adaydır çünkü kanser hücrelerinin membran gözenek oluşturucuya karşı direnç geliştirme olasılığı daha düşüktür ve kemoterapötik bir ilacın MEL ile birlikte kombinasyonu sinerjistik olabilir, dolayısıyla her ikisinin de gerekli terapötik dozu azaltılabilir (Hui vd., 2002). MEL'in bir kanser kemoterapötik ajanı olarak potansiyel uygulanabilirliği uzun süredir bilinmesine rağmen, peptidin kandaki hızlı bozunması ve spesifik olmayan hücresel litik aktivitesi önemli zorluklar oluşturmaktadır (Pan vd., 2011). Bugüne kadar MEL'in lenfositler, timositler ve eritrositler gibi hematopoietik sistem hücreleri için toksik olduğu ve bağırsak hücrelerinde de toksisitesinin gözlemlendiği gösterilmiştir (Lee vd., 2007; Maher ve McClean, 2006; Pratt vd., 2006; Tosteson vd., 1985; Watala ve Gwoz'dzin' ski, 1992; Watala ve Kowalczyk, 1990;). Ayrıca MEL, hücrelerin birçok metabolik fonksiyonuyla reaksiyona girerek plazma zarını bozarak enzimatik sistemde değişikliklere neden olur. Öte yandan, onun litik aktivitesi, hücre zarlarının fosfolipid çift katmanlarına dahil olma olasılığı ile ilişkilidir (Fletcher ve Jiang, 1993; Raghuraman ve Chattopadhyay, 2007; Vogel, 1981). Hait vd. (1985) çalışması ile MEL'in anti-kanser özellikleri ilk olarak in vitro inhibitör etki olarak görüldü. Kalmomodulin inhibitörü olarak MEL'in insan lösemi hücrelerinin büyümesini ve klonojenliğini inhibe edebildiğini gösterdiler. Aynı yıl, Lee ve Hait (1985) MEL'in astrositom hücrelerinin büyümesi üzerindeki inhibitör etkisini de fark ederken, Lazo vd. (1985) lösemi hücrelerinde benzer bir etki mekanizması gözlemledi. Ayrıca MEL'in insan granülosit ve makrofajlarında ve eritroid kök hücre kolonilerinde bleomisin toksisitesini arttırdığını bulmuşlardır (Lazo vd., 1986). Hait ve Lee (1985), MEL'in sitotoksik etkisinin, kalmomodulinin antagonistik etkisiyle orantılı olduğunu gözlemledi. Bu çalışmalar, MEL'in antiproliferatif etkisi için potansiyel bir hücre içi hedef olarak kalmomodulin'in farmakolojik rolünü desteklemektedir. Ayrıca Killion ve Dunn (1986), lösemi hücrelerinin MEL'e normal fare dalak ve kemik iliği hücrelerine göre daha duyarlı olduğunu gösterdi. Bunun nedeni, kemik iliği hücrelerinin membran üzerinde karbonhidratlar için çok sayıda bağlanma bölgesine sahip olmasıdır. Bu bölgeler yetişkin dalak hücrelerinde kaybolma eğilimindeyken, tümör hücrelerini MEL'e daha duyarlı hale getirebilecek neoplastik değişikliklerden sonra neredeyse yok olurlar. Zhu vd.. (1991), MEL'in, akciğer kanseri hücreleri gibi tümör hücrelerinin çoğalmasını önleyen bir konsantrasyonda normal hücrelerin büyümesini engellemediğini gözlemlemiştir. Hücre tepkisindeki bu farklılıklar, normal ve tümör hücreleri arasındaki sinyal yollarının farklı aktivasyonunu gösterir. MEL'in özellikle yüksek düzeyde rasonkogeni eksprese eden kültürdeki fibroblast hücrelerine karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır (Orsolich, 2012; Sharma, 1992, 1993; Son vd., 2007). Aynı zamanda ras onkogeni ile transforme edilmiş hücrelerde PLA2 aktivasyonunu da artırır, bu da bu hücrelerin seçici olarak yok edilmesiyle sonuçlanır. Bu sonuçlar, PLA2'nin MEL tarafından artırılmış aktivasyonunun,

tümör hücrelerine karşı MEL sitotoksitesinin hedefi olabileceğini göstermektedir (Son vd., 2007). MEL'in sitotoksitesi daha önce hem nekrotik hem de apoptotik hücre ölümüne atfedilmiştir. MEL'in neden olduğu apoptoz, vasküler düz kas hücreleri (Son vd., 2006) ve hepatoselüler karsinom hücreleri (Li vd., 2006) için rapor edilmiştir. Aksine nekroz, MEL'in sıçan timositleri (Duke vd., 1994; Sakamoto vd., 1996; Shaposhnikova vd., 1997), fare iskelet kası hücreleri (Ownby vd., 1997) üzerindeki MEL etkisinin bir sonucudur ve gastrointestinal tümör hücreleri (Maher ve McClean, 2006, 2008), eritrositler (Tosteson vd., 1985), lenfoblastoid hücreler (Weston ve Raison, 1998), lenfositler (Pratt vd., 2005) ve sıçan primer alveoler hücreleri (Findlay vd., 1995) üzerindeki etkisinin sonucu olarak görülmektedir.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yukarıda belirtilen çalışmalar, hem BV'nin hem de ana bileşeni MEL'in böbrek, akciğer, karaciğer, prostat, mesane, meme ve lösemi hücreleri gibi farklı tipteki tümör hücreleri üzerinde güçlü bir toksik etkiye neden olduğunu, normal hücrelerde ise bu etkinin daha az olduğunu göstermektedir. telaffuz edildi. BV ve peptid bileşenlerinin önerilen etki mekanizması, tümör hücrelerini yok eden PLA2, kaspaz ve matris metaloproteinazın aktivasyonu ile ilgilidir (Holle vd., 2003; Moon vd., 2006). MEL'in hormon reseptörleri ile konjugasyonu ve MEL ile gen terapisi, meme ve prostat tümörleri gibi bazı tümörlerin gelecekteki tedavisinde yararlı olabilir (Li vd., 2003, 2004; Ling vd., 2004; Russell vd., 2004).). Ling vd. (2005), MEL genini taşıyan rekombinant virüsün hepatoselüler karsinom üzerinde hem in vitro hem de in vivo inhibitör etkisini bildirmiş, bu da hayvan toksin geninin bir antitümör ajanı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. MEL ile ilgili olarak, kodlanmış MEL'in gen dizisi kısadır (78 bp); bu nedenle sentezi ve transfeksiyonu hedefe yönelik bir tedavi için nispeten kolay olacaktır. Dolayısıyla amfipatik protein olarak MEL, arzu edilen terapötik amaçlarda rol oynayabilir. Bu peptid özellikle kültürde yüksek seviyede ras onkogeni eksprese eden hücrelere karşı aktiftir (Sharma, 1992, 1993). Ayrıca MEL, ras onkogeni ile dönüştürülmüş hücrelerde PLA2'nin aktivitesini artırır, bu da bunların seçici olarak yok edilmesine yol açar ve PLA2'nin MEL tarafından bu şekilde hiperaktivasyonu, tümör hücrelerine karşı bu peptid sitotoksitesinin hedeflerinden biri olabilir (Son vd., 2007). MEL, geniş spektrumlu litik özellikleri nedeniyle çekici bir anti-kanser adaydır (Giuliani vd., 2007; Leuschner ve Hansel, 2004; Papo ve Shai, 2005). Her ne kadar tümör hücrelerinin geniş bir spektrumuna karşı sitotoksik olsa da, peptid aynı zamanda normal hücreler için de toksiktir ve terapötik potansiyeline uygun bir dağıtım aracı olmaksızın ulaşamaz. Bu, önemli miktarda MEL'i intravenöz olarak güvenli bir şekilde verme ve tümörleri hedef alma ve öldürme yeteneğine sahip MEL nanopartikülleri ile aşılabilir (Pan vd., 2011; Soman vd., 2009). Diğer bir olasılık, kemoterapi sırasında standart kemoterapötik ilaçların konsantrasyonunun en aza indirilmesi açısından yararlı olabilecek, MEL ile mevcut kemoterapötik ajanların kullanıldığı bir kombinasyon ilaç tedavisidir. Kanser tedavisinin gelecekteki umutlarının kombinasyon terapisinde yatabileceği öne sürülebileceğinden, bu tür kombinasyonların, gözlemlenen anti-kanser potansiyeli ile birlikte değerlendirilmesi gereken toksisitelerin gelişmesine yol açabileceği de unutulmamalıdır. Bu derlemede sunulan sonuçlar, MEL'in antitümör ilaçlarının geliştirilmesinde kullanılma olasılığına açıkça işaret etmektedir. Ancak olası klinik kullanımından önce bu bileşiğin enjeksiyon yolunun, tam dozajının ve normal hücreler üzerindeki olası yan etkilerinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Adhami, V.M., Bailey, H.H., Mukhtar, H., 2014, Cancer chemoprevention is not a failure, *Carcinogenesis* 35 2154e2155.
- Adhami, V.M., Mukhtar, H., 2013, Human cancer chemoprevention: hurdles and challenges, *Top. Curr. Chem.* 329 203e220.
- Al-Sadoon, M.K., Rabah, D.M., Badr, G., 2013, Enhanced anticancer efficacy of snake venom combined with silica nanoparticles in a murine model of human multiple myeloma: molecular targets for cell cycle arrest and apoptosis induction, *Cell Immunol.* 284 129e138.
- Amin, A.R., Kucuk, O., Khuri, F.R., Shin, D.M., 2009. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *J. Clin. Oncol.* 27, 2712–2725.
- Baek, Y.H., Huh, J.E., Lee, J.D., Choi do, Y., Park, D.S., 2006. Antinociceptive effect and the mechanism of bee venom acupuncture (Apipuncture) on inflammatory pain in the rat model of collagen-induced arthritis: Mediation by alpha2-Adrenoceptors. *Brain Res.* 1073-1074, 305–310.
- Bechinger, B., 1997. Structure and functions of channel-forming peptides: magainins, cecropins, melittin and alamethicin. *J. Membr. Biol.* 156, 197–211.
- Bechinger, B., Lohner, K., 2006. Detergent-like actions of linear amphipathic cationic antimicrobial peptides. *Biochim. Biophys. Acta* 1758, 1529–1539.
- Brown, L.R., Lauterwein, J., Wüthrich, K., 1980. High-resolution ¹H NMR studies of self-aggregation of melittin in aqueous solution. *Biochim. Biophys. Acta* 622, 231–244.
- Borkow, G., Chaim-Matyas, A., Ovadia, M., 1992. Binding of cytotoxin P4 from *Naja nigricollis nigricollis* to B16F10 melanoma and WEHI-3B leukemia cells. *FEMS Microbiol. Immunol.* 5, 139–145.
- Carrasquer, G., Li, M., Yang, S., Schwartz, M., 1998. Effect of melittin on PD, resistance and short-circuit current in the frog gastric mucosa. *Biochim. Biophys. Acta* 1369, 346–354.
- Cherniak, E.P., 2010. Bugs as drugs, Part 1: insects: the new alternative medicine for the 21st century? *Altern. Med. Rev.* 15, 124–135.
- Das Gupta, S., Debnath, A., Saha, A., Giri, B., Tripathi, G., Vedasiromoni, J.R., Gomes, A., Gomes, A., 2007. Indian black scorpion (*Heterometrus bengalensis* Koch) venom induced antiproliferative and apoptogenic activity against human leukemic cell lines U937 and K562. *Leuk. Res.* 31, 817–825.
- Da Rocha, A.B., Lopes, R.M., Schwartzmann, G., 2001. Natural products in anticancer therapy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 1, 364–369.
- Debnath, A., Chatterjee, U., Das, M., Vedasiromoni, J.R., Gomes, A., 2007. Venom of Indian monocellate cobra and Russell's viper show anticancer activity in experimental models. *J. Ethnopharmacol.* 111, 681–684.
- Dempsey, C.E., 1990. The actions of melittin on membranes. *Biochim. Biophys. Acta* 1031, 143–161.
- Diaz-Garcia, A., Morier-Diaz, L., Frion-Herrera, Y., Rodriguez-Sanchez, H., Caballero-Lorenzo, Y., Mendoza-Llanes, D., vd., 2013, In vitro anticancer effect of venom from

- Cuban scorpion *Rhopalurus junceus* against a panel of human cancer cell lines, *J. Venom. Res.* 4 5e12.
- Dotimas, E.M., Hamid, K.R., Hider, R.C., Ragnarsson, U., 1987. Isolation and structure analysis of bee venom mast cell degranulating peptide. *Biochim. Biophys. Acta* 911, 285–293.
- Duke, R.C., Witter, R.Z., Nash, P.B., Young, J.D., Ojcius, D.M., 1994. Cytolysis mediated by ionophores and pore-forming agents: role of intracellular calcium in apoptosis. *FASEB J.* 8, 237–246.
- Eiseman, J.L., von Bredow, J., Alvares, A.P., 1982. Effect of honeybee (*Apis mellifera*) venom on the course of adjuvant-induced arthritis and depression of drug metabolism in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 31, 1139–1146.
- Feofanov, A.V., Sharonov, G.V., Astapova, M.V., Rodionov, D.I., Utkin, Y.N., Arseniev, A.S., 2005. Cancer cell injury by cytotoxins from cobra venom is mediated through lysosomal damage. *Biochem. J.* 390, 11–18.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, 2012, Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN, *Int. J. Cancer* 136 (2015) E359eE386.
- Findlay, R.D., Tausch, H.W., David-Cu, R., Walther, F.J., 1995. Lysis of red blood cells and alveolar epithelial toxicity by therapeutic pulmonary surfactants. *Pediatr. Res.* 37, 26–30.
- Fletcher, J.E., Jiang, M.S., 1993. Possible mechanisms of action of cobra snake venom cardiotoxins and bee venom melittin. *Toxicon* 31, 669–695.
- Frankish, H., 2003, 15 million new cancer cases per year by 2020, says WHO, *Lancet* 361 1278.
- Gajski, G., Garaj-Vrhovac, V., 2008. Genotoxic potential of bee venom (*Apis Mellifera*) on human peripheral blood lymphocytes in vitro using single cell gel electrophoresis assay. *J. Environ. Sci. Health A: Toxic Hazard. Subst. Environ. Eng.* 43, 1279–1287.
- Gajski, G., Garaj-Vrhovac, V., 2009. Radioprotective effects of honeybee venom (*Apis Mellifera*) against 915-MHz microwave radiation-induced DNA damage in Wistar rat lymphocytes. In vitro study. *Int. J. Toxicol.* 28, 88–98.
- Gajski, G., Garaj-Vrhovac, V., 2010. Increased frequency of sister chromatid exchanges and decrease in cell viability and proliferation kinetics in human peripheral blood lymphocytes after in vitro exposure to whole bee venom. *J. Environ. Sci. Health A: Toxic Hazard. Subst. Environ. Eng.* 45, 1654–1659.
- Gajski, G., Čimborča-Zovko, T., Osmak, M., Garaj-Vrhovac, V., 2011. Bee venom and melittin are cytotoxic against different types of tumor and non-tumor cell lines in vitro. *Cancer Res. J.* 4, 159–174.
- Gajski, G., Garaj-Vrhovac, V., 2011. Bee venom induced cytogenetic damage and decreased cell viability in human white blood cells after treatment in vitro: a multi-biomarker approach. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 32, 201–211.
- Gajski, G., Domijan, A.M., Garaj-Vrhovac, V., 2012. Alterations of GSH and MDA levels and their association with bee venom-induced DNA damage in human peripheral blood leukocytes. *Environ. Mol. Mutagen.* 53, 469–477.

- Gajski, G., Garaj-Vrhovac, V., 2013. Melittin: A lytic peptide with anticancer properties. *Environmental toxicology and pharmacology* 36, 697–705
- Garaj-Vrhovac, V., Gajski, G., 2009. Evaluation of the cytogenetic status of human lymphocytes after exposure to a high concentration of bee venom in vitro. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 60, 27–34.
- Gao, L., Yu, S., Wu, Y., Shan, B., 2007. Effect of spider venom on cell apoptosis and necrosis rates in MCF-7 cells. *DNA Cell Biol.* 26, 485–489.
- Gevod, V.S., Birdi, K.S., 1984. Melittin and the 8–26 fragment. Differences in ionophoric properties as measured by monolayer method. *Biophys. J.* 45, 1079–1083.
- Giuliani, A., Pirri, G., Nicoletto, S., 2007. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Cent. Eur. J. Biol.* 2, 1–33.
- Gomes, A., Bhattacharjee, P., Mishra, R., Biswas, A.K., Dasgupta, S.C., Giri, B., Debnath, A., Gupta, S.D., Das, T., Gomes, A., 2010. Anticancer potential of animal venoms and toxins. *Indian J. Exp. Biol.* 48, 93–103.
- Gotay, C.C., 2010. Cancer prevention: major initiatives and looking into the future. *Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 10, 143–154.
- Graziose, R., Lila, M.A., Raskin, I., 2010. Merging traditional Chinese medicine with modern drug discovery technologies to find novel drugs and functional foods. *Curr. Drug. Discov. Technol.* 7, 2–12.
- Guilford, J.M., Pezzuto, J.M., 2008. Natural products as inhibitors of carcinogenesis. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 17, 1341–1352.
- Haase, I., Czarnetzki, B.M., Rosenbach, T., 1996. Thrombin and melittin activate phospholipase C in human HaCaT keratinocytes. *Exp. Dermatol.* 5, 84–88.
- Habermann, E., 1972. Bee and wasp venoms: the biochemistry and pharmacology of their peptides and enzymes are reviewed. *Science* 177, 314–322.
- Hait, W.N., Grais, L., Benz, C., Cadman, E.C., 1985. Inhibition of growth of leukemic cells by inhibitors of calmodulin: phenothiazines and melittin. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 14, 202–205.
- Hait, W.N., Lee, G.L., 1985. Characteristics of the cytotoxic effects of the phenothiazine class of calmodulin antagonists. *Biochem. Pharmacol.* 34, 3973–3978.
- Harvey, A., 1998. From demons to darlings: drugs from venoms. *Drug Discov. Today* 3, 531–532.
- Harvey, A., 2000. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products. *Drug Discov. Today* 5, 294–300.
- Havas, L.J., 1950. Effect of bee venom on colchicine-induced tumours. *Nature* 166, 567–568.
- Heinen, T.E., da Veiga, A.B., 2011, Arthropod venoms and cancer, *Toxicon* 57 497e511.
- Hider, H.C., 1988, Honeybee venom: a rich source of pharmacologically active peptides, *Endeavour* 12 60e65.
- Hider, R.C., Ragnarsson, U., 1980. A proposal for the structure of apamin. *FEBS Lett.* 111, 189–193.

- Holle, L., Song, W., Holle, E., Wei, Y., Wagner, T., Yu, X., 2003. A matrix metalloproteinase 2 cleavable melittin/avidin conjugate specifically targets tumor cells in vitro and in vivo. *Int. J. Oncol.* 22, 93–98.
- Hoskin, D.W., Ramamoorthy, A., 2008. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. *Biochim. Biophys. Acta* 1778, 357–375.
- Huang, T., Gong, W.H., Li, X.C., Zou, C.P., Jiang, G.J., Li, X.H., 2012. Efficient killing effect of osteosarcoma cells by cinobufacini and cisplatin in combination. *Asian Pac J. Cancer Prev.* 13 2847e2851.
- Hui, S.W., Stewart, C.M., Cherry, R.J., 1990. Electron microscopic observation of the aggregation of membrane proteins in human erythrocyte by melittin. *Biochim. Biophys. Acta* 1023, 335–340.
- Hui, L., Leung, K., Chen, H.M., 2002. The combined effects of antibacterial peptide cecropin A and anti-cancer agents on leukemia cells. *Anticancer Res.* 22, 2811–2816.
- Ip, S.W., Liao, S.S., Lin, S.Y., Lin, J.P., Yang, J.S., Lin, M.L., Chen, G.W., Lu, H.F., Lin, M.W., Han, S.M., Chung, J.G., 2008a. The role of mitochondria in bee venom-induced apoptosis in human breast cancer MCF7 cells. *In Vivo* 22, 237–245.
- Ip, S.W., Wei, H.C., Lin, J.P., Kuo, H.M., Liu, K.C., Hsu, S.C., Yang, J.S., Mei-Dueyang Chiu, T.H., Han, S.M., Chung, J.G., 2008b. Bee venom induced cell cycle arrest and apoptosis in human cervical epidermoid carcinoma Ca Ski cells. *Anticancer Res.* 28, 833–842.
- Jang, M.H., Shin, M.C., Lim, S., Han, S.M., Park, H.J., Shin, I., 2003. Bee venom induces apoptosis and inhibits expression of cyclooxygenase-2 mRNA in human lung cancer cell line NCI-H1299. *J. Pharmacol. Sci.* 91, 95–104.
- Kiesel, L., Rabe, T., Hauser, G., Przylipek, A., Jadali, F., Runnebaum, B., 1987. Stimulation of luteinizing hormone release by melittin and phospholipase A2 in rat pituitary cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 51, 1–6.
- Killion, J.J., Dunn, J.D., 1986. Differential cytolysis of murine spleen, bone-marrow and leukemia cells by melittin reveals differences in membrane topography. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 139, 222–227.
- Knowles, B.H., Farndale, R.W., 1988. Activation of insect cell adenylate cyclase by *Bacillus thuringiensis* delta-endotoxins and melittin. Toxicity is independent of cyclic AMP. *Biochem. J.* 253, 235–241.
- Kotecha, R., Takami, A., Espinoza, J.L., 2016. Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: a review of the clinical evidence. *Oncotarget* 7 52517e52529.
- Lad, P.J., Shier, W.T., 1979. Activation of microsomal guanylate cyclase by a cytotoxic polypeptide: melittin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 89, 315–321.
- Ladokhin, A.S., White, S.H., 1999. Folding of amphipathic alpha-helices on membranes: energetics of helix formation by melittin. *J. Mol. Biol.* 285, 1363–1369.
- Lai, D., Visser-Grieve, S., Yang, X., 2012. Tumour suppressor genes in chemotherapeutic drug response. *Biosci. Rep.* 32 361e374.
- Lariviere, W.R., Melzack, R., 1996. The bee venom test: a new tonic-pain test. *Pain* 66, 271–277. Lauterwein, J., Bösch, C., Brown, L.R., Wüthrich, K., 1979. Physicochemical

- studies of the protein–lipid interactions in melittin-containing micelles. *Biochim. Biophys. Acta* 556, 244–264.
- Lauterwein, J., Brown, L.R., Wüthrich, K., 1980. High-resolution ¹H NMR studies of monomeric melittin in aqueous solution. *Biochim. Biophys. Acta* 622, 219–230.
- Lavialle, F., Levin, I.W., Mollay, C., 1980. Interaction of melittin with dimyristoyl phosphatidylcholine liposomes: evidence for boundary lipid by Raman spectroscopy. *Biochim. Biophys. Acta* 600, 62–71.
- Lazo, J.S., Hait, W.N., Kennedy, K.A., Braun, I.D., Meandzija, B., 1985. Enhanced bleomycin-induced DNA damage and cytotoxicity with calmodulin antagonists. *Mol. Pharmacol.* 27, 387–393.
- Lazo, J.S., Chen, D.L., Gallicchio, V.S., Hait, W.N., 1986. Increased lethality of calmodulin antagonists and bleomycin to human bone marrow and bleomycin-resistant malignant cells. *Cancer Res.* 46, 2236–2240.
- Lee, G.L., Hait, W.N., 1985. Inhibition of growth of C6 astrocytoma cells by inhibitors of calmodulin. *Life Sci.* 36, 347–354.
- Lee, Y.J., Kang, S.J., Kim, B.M., Kim, Y.J., Woo, H.D., Chung, H.W., 2007. Cytotoxicity of honeybee (*Apis Mellifera*) venom in normal human lymphocytes and HL-60 cells. *Chem. Biol. Interact.* 169, 189–197.
- Leuschner, C., Hansel, W., 2004. Membrane disrupting lytic peptides for cancer treatments. *Curr. Pharm. Des.* 10, 2299–2310.
- Lewis, R.J., Garcia, M.L., 2003. Therapeutic potential of venom peptides. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2, 790–802. Li, S.X., Ling, C.Q., Liu, X.Y., 2003. Impact of infection with recombinant adenovirus carrying melittin gene on CD54 expression in HepG2 cells. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 23, 300–305.
- Li, B., Ling, C.Q., Zhang, C., Gu, W., Li, S.X., Huang, X.Q., Zhang, Y.N., Yu, C.Q., 2004. The induced apoptosis of recombinant adenovirus carrying melittin gene for hepatocellular carcinoma cell. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 12, 453–455.
- Ling, C.Q., Li, B., Zhang, C., Gu, W., Li, S.X., Huang, X.Q., Zhang, Y.N., 2004. Anti-hepatocarcinoma effect of recombinant adenovirus carrying melittin gene. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 12, 741–744.
- Ling, C.Q., Li, B., Zhang, C., Zhu, D.Z., Huang, X.Q., Gu, W., Li, S.X., 2005. Inhibitory effect of recombinant adenovirus carrying melittin gene on hepatocellular carcinoma. *Ann. Oncol.* 16, 109–115.
- Liu, X., Chen, D., Xie, L., Zhang, R., 2002. Effect of honey bee venom on proliferation of K1735M2 mouse melanoma cells in vitro and growth of murine B16 melanomas in vivo. *J. Pharm. Pharmacol.* 54, 1083–1089.
- Mahady, G.B., Liu, C., Beecher, C.W., 1998. Involvement of protein kinase and G proteins in the signal transduction of benzophenanthridine alkaloid biosynthesis. *Phytochemistry* 48, 93–102.
- Maher, S., McClean, S., 2006. Investigation of the cytotoxicity of eukaryotic and prokaryotic antimicrobial peptides in intestinal epithelial cells in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 71, 1289–1298.

- Maher, S., McClean, S., 2008. Melittin exhibits necrotic cytotoxicity in gastrointestinal cells which is attenuated by cholesterol. *Biochem. Pharmacol.* 75, 1104–1114.
- Majtan, J., 2009, [Apitherapy the role of honey in the chronic wound healing process], *Epidemiol. Mikrobiol. Immunol.* 58 137e140.
- Mau, S.E., Vilhardt, H., 1997. Cross talk between substance P and melittin-activated cellular signaling pathways in rat lactotroph-enriched cell cultures. *J. Neurochem.* 69, 762–772.
- McDonald, J.A., Li, F.P., Mehta, C.R., 1979. Cancer mortality among beekeepers. *J. Occup. Med.* 21, 811–813.
- Mehta, R.G., Pezzuto, J.M., 2002. Discovery of cancer preventive agents from natural products: from plants to prevention. *Curr. Oncol. Rep.* 4, 478–486.
- Mehta, R.G., Murillo, G., Naithani, R., Peng, X., 2010. Cancer chemoprevention by natural products: how far have we come? *Pharm. Res.* 27, 950–961.
- Meunier, F.A., Frangez, R., Benoit, E., Ouanounou, G., Rouzaire-Dubois, B., Suput, D., Molgó, J., 2000. Ca²⁺ and Na⁺ contribute to the swelling of differentiated neuroblastoma cells induced by equinatoxin-II. *Toxicon* 38, 1547–1560.
- Mufson, R.A., Laskin, J.D., Fisher, P.B., Weinstein, I.B., 1979. Melittin shares certain cellular effects with phorbol ester tumour promoters. *Nature* 280, 72–74.
- Mukhtar, H., 2012, Chemoprevention: making it a success story for controlling human cancer, *Cancer Lett.* 326 123e127.
- Nagaraju, S., Mahadeswaraswamy, Y.H., Girish, K.S., Kemparaju, K., 2006. Venom from spiders of the genus *Hippasa*: biochemical and pharmacological studies. *Comp. Biochem. Physiol. C: Toxicol. Pharmacol.* 144, 1–9.
- Nishioka, D., Marcell, V., Cunningham, M., Khan, M., Von Hoff, D.D., Izbicka, E., 2003. The use of early sea urchin embryos in anticancer drug testing. *Methods Mol. Med.* 85, 265–276.
- Nobili, S., Lippi, D., Witort, E., Donnini, M., Bausi, L., Mini, E., Capaccioli, S., 2009. Natural compounds for cancer treatment and prevention. *Pharmacol. Res.* 59, 365–378.
- Orsolich, N., 2012. Bee venom in cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 31, 173–194.
- Ownby, C.L., Powell, J.R., Jiang, M.S., Fletcher, J.E., 1997. Melittin and phospholipase A2 from bee (*Apis Mellifera*) venom cause necrosis of murine skeletal muscle in vivo. *Toxicon* 35, 67–80.
- Pan, H., Soman, N.R., Schlesinger, P.H., Lanza, G.M., Wickline, S.A., 2011. Cytolytic peptide nanoparticles ('NanoBees') for cancer therapy. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 3, 318–327.
- Papo, N., Shai, Y., 2005. Host defense peptides as new weapons in cancer treatment. *Cell. Mol. Life Sci.* 62, 784–790.
- Parekh, H.S., Liu, G., Wei, M.Q., 2009. A new dawn for the use of traditional Chinese medicine in cancer therapy. *Mol. Cancer* 8, 21.

- Park, J.W., Jeon, J.H., Yoon, J., Jung, T.Y., Kwon, K.R., Cho, C.K., 2012, Effects of sweet bee venom pharmacopuncture treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a case series, *Integr. Cancer Ther.* 11 166e171.
- Pettit, G.R., Hasler, J.A., Paull, K.D., Herald, C.L., 1981. Antineoplastic agents. 76. The sea urchin *Strongylocentrotus droebachiensis*. *J. Nat. Prod.* 44, 701–704.
- Pratt, J.P., Ravnic, D.J., Huss, H.T., Jiang, X., Orozco, B.S., Mentzer, S.J., 2005. Melittin-induced membrane permeability: a nonosmotic mechanism of cell death. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 41, 349–355.
- Premratanachai, P., Chanchao, C., 2014, Review of the anticancer activities of bee products, *Asian Pac J. Trop. Biomed.* 4 337e344.
- Raghuraman, H., Chattopadhyay, A., 2007. Melittin: a membrane-active peptide with diverse functions. *Biosci. Rep.* 27, 189–223.
- Russell, P.J., Hewish, D., Carter, T., Sterling-Levis, K., Ow, K., Hattarki, M., Doughty, L., Guthrie, R., Shapira, D., Molloy, P.L., Werkmeister, J.A., Kortt, A.A., 2004. Cytotoxic properties of immunoconjugates containing melittin-like peptide 101 against prostate cancer: in vitro and in vivo studies. *Cancer Immunol. Immunother.* 53, 411–421.
- Schweitz, H., Bidard, J.N., Frelin, C., Pauron, D., Vijverberg, H.P., Mahasneh, D.M., Lazdunski, M., Vilbois, F., Tsugita, A., 1985. Purification, sequence, and pharmacological properties of sea anemone toxins from *Radianthus paumotensis*. A new class of sea anemone toxins acting on the sodium channel. *Biochemistry* 24, 3554–3561.
- Saini, S.S., Chopra, A.K., Peterson, J.W., 1999. Melittin activates endogenous phospholipase D during cytolysis of human monocytic leukemia cells. *Toxicon* 37, 1605–1619.
- Sakamoto, T., Repasky, W.T., Uchida, K., Hirata, A., Hirata, F., 1996. Modulation of cell death pathways to apoptosis and necrosis of H₂O₂-treated rat thymocytes by lipocortin I. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 220, 643–647.
- Shier, W.T., 1979. Activation of high levels of endogenous phospholipase A₂ in cultured cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 76, 195–199.
- Shaposhnikova, V.V., Egorova, M.V., Kudryavtsev, A.A., Levitman, M.Kh., Korystov, YuN., 1997. The effect of melittin on proliferation and death of thymocytes. *FEBS Lett.* 410, 285–288.
- Sharma, S.V., 1992. Melittin resistance: a counterselection for ras transformation. *Oncogene* 7, 193–201.
- Sharma, S.V., 1993. Melittin-induced hyperactivation of phospholipase A₂ activity and calcium influx in ras-transformed cells. *Oncogene* 8, 939–947.
- Shipolini, R.A., 1984. Biochemistry of bee venom. In: Tu, T.A. (Ed.), *Handbook of Natural Toxins Vol. 2. Insect Poisons, Allergens, and Other Invertebrate Venoms*. Marcel Dekker Inc., New York and Basel, pp. 49–85.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A., 2016, Cancer statistics, *CA Cancer J. Clin.* 66 (2016) 7e30.
- Siddiqui, I.A. Sanna, V., 2016, Impact of nanotechnology on the delivery of natural products for cancer prevention and therapy, *Mol. Nutr. Food Res.* 60 1330e1341.

- Soletti, R.C., de Faria, G.P., Vernal, J., Terenzi, H., Anderluh, G., Borges, H.L., Moura-Neto, V., Gabilan, N.H., 2008. Potentiation of anticancer-drug cytotoxicity by sea anemone pore-forming proteins in human glioblastoma cells. *Anticancer Drugs* 19, 517–525.
- Song, C.C., Lu, X., Cheng, B.B., Du, J., Li, B., Ling, C.Q., 2007. Effects of melittin on growth and angiogenesis of human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cell xenografts in nude mice. *Ai Zheng* 26, 1315–1322.
- Soman, N.R., Baldwin, S.L., Hu, G., Marsh, J.N., Lanza, G.M., Heuser, J.E., Arbeit, J.M., Wickline, S.A., Schlesinger, P.H., 2009. Molecularly targeted nanocarriers deliver the cytolytic peptide melittin specifically to tumor cells in mice, reducing tumor growth. *J. Clin. Invest.* 119, 2830–2842.
- Son, D.J., Ha, S.J., Song, H.S., Lim, Y., Yun, Y.P., Lee, J.W., Moon, D.C., Park, Y.H., Park, B.S., Song, M.J., Hong, J.T., 2006. Melittin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation through induction of apoptosis via suppression of nuclear factor-kappaB and Akt activation and enhancement of apoptotic protein expression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 317, 627–634.
- Soroceanu, L., Gillespie, Y., Khazaeli, M.B., Sontheimer, H., 1998. Use of chlorotoxin for targeting of primary brain tumors. *Cancer Res.* 58, 4871–4879.
- Stewart, B.W., Kleihues, P., 2003. *World Cancer Report*, second ed. IARC Press, Lyon.
- Stuhlmeier, K.M., 2007. Apis Mellifera venom and melittin block neither NF-kappa B-p50-DNA interactions nor the activation of NF-kappa B, instead they activate the transcription of proinflammatory genes and the release of reactive oxygen intermediates. *J. Immunol.* 179, 655–664.
- Terra, R.M., Guimarães, J.A., Verli, H., 2007. Structural and functional behavior of biologically active monomeric melittin. *J. Mol. Graph. Model.* 25, 767–772.
- Terwilliger, T.C., Eisenberg, D., 1982a. The structure of melittin. I. Structure determination and partial refinement. *J. Biol. Chem.* 257, 6010–6015.
- Terwilliger, T.C., Eisenberg, D., 1982b. The structure of melittin. II. Interpretation of the structure. *J. Biol. Chem.* 257, 6016–6022.
- Terwilliger, T.C., Weissman, L., Eisenberg, D., 1982. The structure of melittin in the form I crystals and its implication for melittin's lytic and surface activities. *Biophys. J.* 37, 353–361.
- Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Jemal, A., 2012. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 65 (2015) 87e108.
- Tosteson, M.T., Holmes, S.J., Razin, M., Tosteson, D.C., 1985. Melittin lysis of red cells. *J. Membr. Biol.* 87, 35–44.
- Van Den Berg, C.W., De Andrade, R.M., Magnoli, F.C., Marchbank, K.J., Tambourgi, D.V., 2002. *Loxosceles* spider venom induces metalloproteinase mediated cleavage of MCP/CD46 and MHCI and induces protection against C-mediated lysis. *Immunology* 107, 102–110.
- Varanda, E.A., Monti, R., Tavares, D.C., 1999. Inhibitory effect of propolis and bee venom on the mutagenicity of some direct and indirect-acting mutagens. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 19, 403–413.

- Vogel, H., 1981. Incorporation of melittin into phosphatidylcholine bilayers. Study of binding and conformational changes. *FEBS Lett.* 134, 37–42.
- Wang, W.X., Ji, Y.H., 2005. Scorpion venom induces glioma cell apoptosis in vivo and inhibits glioma tumor growth in vitro. *J. Neurooncol.* 73, 1–7.
- Wang, S., Shen, P., Zhou, Y., Lu, Y., 2017, Diet phytochemicals and cutaneous carcinoma chemoprevention: a review, *Pharmacol. Res.* 119 327e346.
- Watala, C., Gwoźdździński, K., 1992. Melittin-induced alterations in dynamic properties of human red blood cell membranes. *Chem. Biol. Interact.* 82, 135–149.
- Watala, C., Kowalczyk, J.K., 1990. Hemolytic potency and phospholipase activity of some bee and wasp venoms. *Comp. Biochem. Physiol. C* 97, 187–194.
- Weston, K.M., Raison, R.L., 1998. Interaction of melittin with a human lymphoblastoid cell line, HMy2. *J. Cell. Biochem.* 68, 164–173.
- Yang, R.S., Tang, C.H., Chuang, W.J., Huang, T.H., Peng, H.C., Huang, T.F., Fu, W.M., 2005. Inhibition of tumor formation by snake venom disintegrin. *Toxicon* 45, 661–669.
- Zhang, Y., 2015, Why do we study animal toxins? *Dongwuxue Yanjiu* 36 183e222.
- Zhu, H.G., Tayeh, I., Israel, L., Castagna, M., 1991. Different susceptibility of lung cell lines to inhibitors of tumor promotion and inducers of differentiation. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 5, 52–58.
- Zugazagoitia, J., Guedes, C., Ponce, S., Ferrer, I., Molina-Pinelo, S., Paz-Ares, L., 2016, Current challenges in cancer treatment, *Clin. Ther.* 38 1551e1566.