

Revisão de Literatura

Melitina: o uso do principal componente da peçonha de abelha no combate de linhagens de células tumorais pulmonares*Melittin: the use of the main component of bee venom in the fight against lung tumor cell lines***Matheus de Barros Picolotto¹, Helder Silva Luna²**

Picolotto MB, Luna HS. Melitina: o uso do principal componente da peçonha de abelha no combate de linhagens de células tumorais pulmonares / *Melittin: the use of the main component of bee venom in the fight against lung tumor cell lines*. Rev Med (São Paulo). 2022 nov.-dez.;101(6):e-200516.

RESUMO: *Introdução:* Melitina é um peptídeo formado por 26 aminoácidos e principal composto da peçonha produzida por abelhas do gênero *Apis*. Estudos pré-clínicos têm demonstrado uma capacidade antineoplásica do composto, evidenciando seu efeito sobre linhagens celulares de câncer. O câncer de pulmão é o câncer que mais mata no mundo, sendo que 90% dos casos da doença estão relacionados a um histórico tabagista. O diagnóstico tardio muitas vezes devido à falta de sintomas clínicos compromete diretamente o tratamento e o prognóstico, gerando uma baixa taxa de sobrevivência. Neste sentido, a melitina surge como uma abordagem no tratamento de câncer de pulmão. *Objetivo:* Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre as pesquisas publicadas nos últimos cinco anos sobre o efeito da melitina em linhagens de células tumorais pulmonares humanas. *Resultados:* Foram encontradas 15 publicações, 10 foram excluídas por não responderem diretamente ao objetivo proposto ou por se tratarem de artigos duplicados e cinco foram escolhidas para compor esta revisão. *Discussão:* Os artigos avaliados relatam o efeito anticancerígeno da melitina sobre linhagens celulares de câncer de pulmão *in vitro* e *in vivo*. *Conclusão:* Devido sua atividade citotóxica a melitina é uma candidata no desenvolvimento de novos tratamentos de câncer.

Palavras-chave: Antineoplásicos; Peptídeos; Nanopartículas.

ABSTRACT: *Introduction:* Melittin is a peptide formed by 26 amino acids and the main compound of the venom produced by honeybees. Preclinical studies demonstrated an antineoplastic capacity of the compound, evidencing its effect on cancer cell lines. Lung cancer is the deadliest cancer in the world, nine out of ten cases of this disease are related to smoking history. Late diagnosis, often due to lack of clinical symptoms, directly compromises treatment and prognosis, generating a low survival rate. In this sense, melittin appears as a therapeutic approach in lung cancer treatment. *Objective:* Carry out an integrative review of the literature on research published in the last five years about the effect of melittin on human lung tumor cell lines. *Results:* 15 publications were found, 10 were excluded because they didn't respond directly to the proposed objective or because they were duplicate articles, and five were chosen to compose this review. *Discussion:* Melittin proved to be efficient in controlling lung tumor cell lines, corroborating the results already reported in other tumor cell lines. *Conclusion:* The use of melittin is a potential approach in the treatment of lung cancer.

Keywords: Antineoplastics; Peptides; Nanoparticles.

Apresentado e Premiado - área Ciências Básicas - no 3º Congresso Médico Acadêmico – COMAC da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Três Lagoas.

1. Discente do curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS. Câmpus de Três Lagoas. <https://orcid.org/0000-0002-1656-8966>. Email: skylabmatheus@gmail.com.

2. Docente do curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS. <https://orcid.org/0000-0001-5749-8303>. Email: helder.luna@ufms.br.

Endereço para correspondência: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus II. Av. Ranulpho Marques Leal, 3484. Três Lagoas, MS. CEP: 79613-000.

INTRODUÇÃO

As abelhas são um grupo monofilético de insetos himenópteros originários das vespas durante o período Cretáceo há cerca de 125 milhões de anos, logo após o surgimento das primeiras plantas floríferas. Estes animais apresentam um papel fundamental no processo de polinização de uma vasta gama de espécies vegetais¹, contribuindo não somente de forma expressiva na produção agrícola mundial², como também na manutenção e recuperação da biodiversidade de fauna e flora de biomas ameaçados de destruição³. Mais de 20 mil espécies de abelhas estão descritas, destacando as abelhas do gênero *Apis* responsáveis por grande parte da produção de mel, própolis, geléia real e apitoxina para fins comerciais. Seus produtos são altamente ricos em compostos bioativos⁴ e reconhecidos na medicina tradicional e moderna devido suas propriedades: antimicrobiana^{5,6}, antioxidante^{6,7}, anti-inflamatória⁷, antiviral^{8,9,10}, imunomodulatória⁹ e anticancerígena^{11,12,13}. Trabalhos sugerem que seu uso pode trazer grandes benefícios à saúde e que podem ser usados no tratamento de diversas patologias humanas¹⁴.

A apitoxina, também referida como “veneno de abelha”, é a peçonha produzida por duas glândulas presentes no abdome das abelhas do gênero *Apis* a fim da defesa individual ou coletiva¹⁵, e um dos mais recentes produtos destes polinizadores a ser investigado em laboratórios modernos. A apitoxina consiste em uma mistura rica em peptídeos. Dentre seus componentes estão: Apamina, Melitina, Histamina, Dopamina, Noradrenalina, Fosfolipase (A2 e B), Hialuronidase além de diversos carboidratos e lipídios em menores quantidades^{16, 17, 18}. Dentre estes compostos, a melitina se destaca por ser um peptídeo que tem mostrado um potencial anticancerígeno. Trata-se de um peptídeo formado por 26 aminoácidos¹⁰, sendo este o principal componente ativo da apitoxina¹⁹. Estudos pré-clínicos (*in vitro*, *in vivo* e *in silico*) recentes relataram em seus experimentos os efeitos anticancerígenos da melitina por meio de diferentes mecanismos de ação em culturas celulares de osteossarcoma²⁰, carcinoma gástrico^{21, 22}, carcinoma mamário^{23,24,25}, carcinoma urotelial²⁶ e melanoma²⁷. Sua alta atividade citotóxica não seletiva, a elege como uma promissora molécula natural no desenvolvimento de novas tecnologias e medicamentos para tratamento de câncer, no entanto também expõe o maior desafio que os cientistas agora enfrentam no desenvolvimento de uma droga com o peptídeo: o *delivery* seguro de melitina a alvos específicos, sem que haja dano a integridade de células saudáveis^{27,28,29}.

Apesar de todo o expressivo avanço tecnológico e conhecimento obtido nas últimas décadas sobre o diagnóstico e tratamento de câncer, esta segue sendo uma das doenças com maior mortalidade no planeta³⁰. Dentre as neoplasias, o câncer de pulmão é o mais letal dentre os tipos de câncer, isto está amplamente atrelado

ao fato de que inicialmente a doença é assintomática, resultando no diagnóstico tardio do tumor que pode já se encontrar em estágios mais avançados, dificultando possíveis tratamentos e piorando o prognóstico³¹. Muitos dos casos estão diretamente relacionados ao tabagismo (90%), sendo seu maior fator de risco. O câncer de pulmão pode ser classificado em dois subtipos de acordo com suas características histopatológicas, o câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) presentes em 80% dos casos e o câncer pulmonar de células pequenas (CPCP) presentes em 20% dos casos, com sobrevida após o diagnóstico de cerca de cinco anos³².

Neste sentido, os estudos que contemplam o potencial de moléculas no desenvolvimento de novas tecnologias e drogas para tratamento de câncer de pulmão, se mostram extremamente necessários.

OBJETIVO

Desta forma objetivou-se realizar uma revisão integrativa da literatura a fim de analisar os estudos mais recentes sobre o uso da melitina no controle de células tumorais pulmonares humanas.

MÉTODO

Realizou-se levantamento bibliográfico em bases de dados de literatura, em busca dos estudos pré-clínicos que abordassem em seus experimentos o uso da melitina sobre culturas de células tumorais pulmonares humanas. Foram utilizadas as bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO); *National Library of Medicine National Institute of Health* (PubMed); Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e os respectivos descritores: “Melittin”; “Lung Cancer” conectados pelo operador booleano “AND” (ex. Melittin AND Lung Cancer). Foram utilizados como critério de inclusão, artigos publicados na íntegra e disponíveis online, no período de cinco anos (2017 a 2022) e disponíveis em língua Portuguesa ou Inglesa. Foram excluídos artigos duplicados ou que não respondiam diretamente ao objetivo proposto.

RESULTADOS

Após pesquisa nas bases de dados, foram encontrados 15 artigos ao todo, sendo 13 provenientes do PubMed, e dois artigos provenientes das bases SciELO e Lilacs. Após leitura a avaliação, dois artigos foram excluídos por estarem duplicados e outros 8 foram excluídas por não abordarem o tema proposto. Os cinco artigos restantes, que se enquadravam dentro do critério de elegibilidade, foram selecionados para composição deste estudo, como mostrado pela Figura 1.

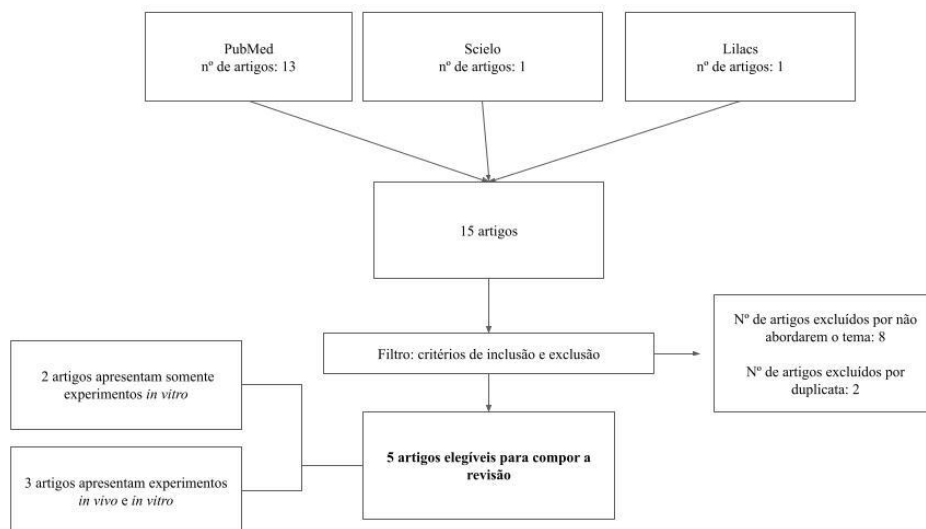


Figura 1. Metodologia aplicada para a seleção dos artigos

Foi realizada uma análise dos resultados mostrados pelos artigos selecionados de forma descritiva, sendo apresentada na Tabela 1 a síntese de cada estudo incluído na revisão.

Tabela 1. Caracterização dos artigos selecionados

Artigo	Metodologia	Resultados	Mecanismos de Ação
Yu et al. ³³ 2021.	Linhagens celulares de câncer de pulmão utilizadas: A549 e H358 (carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma, respectivamente). In vitro: Incubação das culturas de células com melitina. In vivo: Implantação subcutânea das células em animais, seguido da administração de injeções de melitina.	In vitro: Melitina promoveu a apoptose e inibiu o crescimento e migração das células tumorais. In vivo: Melitina inibiu o crescimento e promoveu a atividade apoptótica nos tecidos tumorais.	*Aumento na expressão das proteínas pró apoptóticas Caspase-3 e Apaf-1 *Diminuição na expressão de TGF-β, ERK, e pERK
Zhang; Chen ³⁴ 2017.	Linhagem celular de câncer de pulmão utilizada: A549 (Carcinoma de células escamosas) In vitro: Incubação das culturas celulares com melitina. In vivo: Implantação subcutânea das células em animais, seguido da administração de injeções de melitina.	In vitro: Melitina promoveu apoptose, além de inibir o crescimento e migração das células tumorais. In vivo: Melitina inibiu o crescimento dos tecidos tumorais.	*Supressão dos efeitos induzidos por EGF *Diminuição da expressão de HIF-1α e VEGF
Gao et al. ³⁵ 2018.	Linhagem celular de câncer de pulmão utilizada: NCI-H441 (adenocarcinoma.) In vitro: Incubação da cultura de células com melitina. In vivo: Implantação subcutânea das células em animais, seguido da administração oral de melitina.	In vitro: Melitina promoveu apoptose, além de inibir o crescimento e migração das células tumorais. In vivo: Melitina inibiu o crescimento e promoveu a atividade apoptótica nos tecidos tumorais.	*Diminuição na expressão de miR-183 *Aumento na expressão de proteínas pró apoptóticas Bax e Caspase-2
Jeong et al. ³⁶ 2019.	Linhagens celulares de câncer de pulmão utilizadas: A549, H793 e H23. In vitro: Incubação das culturas de células com melitina.	In vitro: Melitina inibiu o crescimento e migração das células tumorais.	*Supressão dos efeitos induzidos por EGF *Inibição dos fatores de transcrição ZEB2 e Slug
Tipgomut et al. ³⁷ 2018.	Linhagem celular de câncer de pulmão utilizada: ChaGo-K1 In vitro: Incubação das culturas de células com melitina.	In vitro: Melitina inibiu a proliferação das células tumorais.	*Indução da parada do ciclo celular.

DISCUSSÃO

O câncer de pulmão permanece como uma das doenças com maior mortalidade entre humanos no planeta, com cerca de 1,8 milhões de mortes todos os anos. Não obstante, sua profilaxia, diagnóstico e tratamento são perfilados de diversos obstáculos. A popularização do consumo de tabaco (maior fator de risco) e a falta de adesão mundial de políticas públicas fortes antitabagismo são as primeiras barreiras encontradas na tentativa de reduzir o número de pessoas que são afetadas e/ou morrem por essa doença todos os anos. O diagnóstico na maioria dos casos só é realizado quando a doença já se encontra localmente avançada ou metastática, fato que reflete diretamente nas baixas taxas de sobrevivência. Ademais, atualmente o tratamento de câncer usando drogas terapêuticas é inefetivo³⁸. Diante dessas exposições, a necessidade de novas abordagens terapêuticas mais seguras e mais eficazes para tratamento de câncer de pulmão se fazem extremamente necessárias. Neste contexto, os peptídeos com efeito anticancerígeno surgiram como uma nova abordagem no tratamento de câncer. Peptídeos naturais que exibem efeito anticancerígeno foram isolados nas últimas duas décadas dos mais diversos seres vivos, incluindo mamíferos³⁹, peixes⁴⁰, esponjas⁴¹, moluscos⁴², anfíbios⁴³ e algas⁴⁴. O presente estudo, por sua vez, reuniu evidências sobre o efeito anticancerígeno do peptídeo melitina obtido da peçonha de abelhas *Apis spp.*

Todos os artigos avaliados, em busca de compreenderem a ação da melitina sobre células humanas de câncer de pulmão, realizaram *in vitro* a incubação de culturas celulares com melitina em diferentes dosagens, o que permitiu com que os pesquisadores observassem o efeito pró-apoptótico dose-dependente desta molécula, responsável por inibir o crescimento e migração das células tumorais³³⁻³⁷.

Três destes artigos^{33,34,35} também realizaram experimentos *in vivo*, por meio do transplante subcutâneo de células cancerígenas em animais, que dias depois começavam a receber periodicamente uma solução com melitina. Os resultados demonstram que a melitina também apresenta atividade pró apoptótica nos tumores desenvolvidos nos modelos animais, inibindo significativamente o crescimento e a proliferação desses tecidos.

Yu et al.³³ investigou o efeito anticancerígeno da melitina usando linhagens celulares de CPCNP e pode observar *in vitro* que a melitina (2 µg/ml) promoveu a apoptose das células tumorais, o que o autor sugere estar relacionado com o aumento na expressão dos genes pró-apoptóticos Caspase-3 e Apaf-1 (responsáveis por codificar proteínas fundamentais para o processo de morte celular). Além disso, os resultados ainda mostram que a melitina agiu inibindo o crescimento, migração e invasão das células tumorais, fato que foi atrelado a diminuição nas

expressões de fator de transformação do crescimento beta (TGF-β) (proteína envolvida diretamente nos processos de diferenciação/proliferação celular) mediado pela via de sinalização ERK. Os experimentos *in vivo* por sua vez demonstraram a melitina inibindo o crescimento do tumor em modelos animais, e a diminuição nas expressões de TGF-β e ERK quando comparado com o grupo controle.

Zhang e Chen³⁴ investigaram o potencial da melitina como antiangiogênico usando linhagens celulares de CPCNP e puderam observar *in vitro* a melitina (2 µg/ml) inibindo a migração e invasão de células tumorais (processos induzidos pelo fator de crescimento epitelial - EGF), o que os autores sugerem ser resultado da ação supressora da molécula sobre a expressão de HIF-1α e conseqüentemente sobre a secreção de fator de crescimento endotelial nas células tumorais (VEGF) (proteína atuante no processo de angiogênese). Os experimentos *in vivo* por sua vez demonstraram a melitina inibindo o crescimento do tumor nos modelos animais.

Gao et al.³⁵ investigaram a participação do MicroRNA-183 (um gene altamente associado ao câncer de pulmão) no efeito anticancerígeno da melitina usando linhagens celulares de CPCNP e pode demonstrar *in vitro* que a melitina (2 µg/ml) inibe a migração e invasão das células tumorais, além de promover a apoptose dessas por meio da ativação de proteínas pró-apoptóticas como Caspase-2 e Bax, o que o autor sugere ser resultado da redução na expressão de MicroRNA-183 nas células tumorais. Os experimentos *in vivo* por sua vez demonstraram a melitina inibindo o crescimento do tumor desenvolvido nos modelos animais.

Jeong et al.³⁶ investigou o efeito antimetastático da melitina sobre o processo de transição epitelial-mesenquimal (TEM) induzido por EGF usando linhagens celulares de CPCNP e pode demonstrar *in vitro* que a melitina (2 µg/ml) inibe a TEM pelo bloqueio da fosforilação de ERK, FAK e mTOR resultando na supressão de fatores transcritores fundamentais para que este processo ocorra (ZEB2 e Slug).

Tipgomut et al.³⁷ investigou o efeito antiproliferativo da melitina usando uma linhagem de câncer de pulmão e demonstrou que a melitina (2,5 µM) promove a apoptose e inibe a proliferação de células tumorais, efeito que o autor sugere ser resultado da parada do ciclo celular das células tumorais, mais intensamente durante as fases G0/G1. Além disso, a presença de melitina promoveu a expressão da proteína pró-apoptótica Bcl-2.

Os resultados dos experimentos aqui descritos, reiteram os efeitos anticancerígenos já observados em pesquisas que utilizaram outras linhagens celulares tumorais humanas, além de sugerirem alguns dos mecanismos pelos quais essa molécula age. Experimentos que utilizaram linhagens de carcinoma gástrico por exemplo, já haviam sugerido a relação entre o tratamento de células tumorais com melitina e o aumento na expressão de proteínas pró-

apoptóticas, corroborando aos apontamentos de Yu et al.³³ e Gao et al.³⁵. Ademais, o uso de melitina nessas mesmas linhagens já se mostrou capaz de inibir o processo de transição epitelial-mesenquimal de células tumorais⁴⁵, corroborando aos apontamentos de Jeong et al.³⁶. Experimentos utilizando linhagens celulares de carcinoma cervical e carcinoma mamário também já haviam sugerido a relação entre a ação supressora da melitina sobre a expressão de VEGF e HIF-1 α ^{46,47} e seu efeito inibidor na migração e invasão de células tumorais, corroborando aos apontamentos de Zhang e Chen³⁴.

Apesar desses resultados evidenciarem o potencial deste peptídeo como uma possível nova abordagem para o tratamento de câncer de pulmão, esta molécula ainda deve percorrer um longo caminho dentro de laboratórios até que possa passar por testes clínicos. Sua alta atividade citotóxica não seletiva é característica e expõe os ônus

e bônus encontrados no desenvolvimento de uma droga segura e eficaz com melitina para o tratamento de câncer, pois seu contato causa danos as células, independentemente de serem cancerígenas ou não. Logo, por mais que possa ser utilizado no controle de células de câncer de pulmão, a entrega de melitina a órgãos internos de modelos animais sem que haja dano a tecidos saudáveis ainda não foi totalmente desvendada. Cenário que agora os pesquisadores buscam mudar com a ajuda de nanotecnologias^{48,49}.

CONCLUSÃO

A melitina apresenta uma alta atividade citotóxica em contato com células tumorais pulmonares, elegendo-a como uma candidata promissora no desenvolvimento de novas drogas mais seguras e eficazes para o tratamento de câncer de pulmão.

Participação dos autores: *Matheus de Barros Picolotto*: Desenvolvimento do texto; coleta e caracterização dos dados. *Helder Silva Luna*: Orientação e organização dos dados

REFERÊNCIAS

- Silveira FA, Melo GAR, Almeida EAB. Abelhas brasileiras: sistemática e identificação. Belo Horizonte: Fernando A. Silveira; 2002.
- Witter S, Silva PN, Blochtein B, Lisboa BB, Fonseca VLI. As abelhas e a agricultura. Porto Alegre: ediPUCRS; 2014.
- Oliveira-Filho AT, Oliveira LC. Biologia floral de uma população de *Solanum lycocarpum* St.Hil. (Solanaceae) em Lavras, MG. Rev Bras Botânica. 1988;11(2):23-32.
- Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH. Honey, propolis, and royal jelly: a comprehensive review of their biological actions and health benefits. Oxidative Med Cel Longevity. 2017;2017:1-21. <https://doi.org/10.1155/2017/1259510>
- Ratajczak M, Kaminska D, Matuszewska E, Holderna-Kedzia E, Rogacki J, Matysiak J. Promising antimicrobial properties of bioactive compounds from different honeybee products. Molecules (Basel, Suíça). 2021;26(13):4007. <https://doi.org/10.3390/molecules26134007>
- Bridi R, Atala E, Pizarro PN, Montenegro G. Honeybee pollen load: phenolic composition and antimicrobial activity and antioxidant capacity. J Natural Products. 2019;82(3):559–65. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00945>
- Ranneh Y, Akim AM, Hamid HAb, Khazaai H, Fadel A, Zakaria ZA, et al. Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. BMC Compl Med Ther. 2021;21(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03170-5>
- Yosri N, Abd El-Wahed AA, Ghonaim R, Khatlab OM, Sabry A, Ibrahim MAA, et al. Anti-viral and immunomodulatory properties of propolis: chemical diversity, pharmacological properties, preclinical and clinical applications, and in silico potential against SARS-CoV-2. Foods (Basel, Suíça). 2021;10(8):1776. <https://doi.org/10.3390/foods10081776>
- Magnavacca A, Sangiovanni E, Racagni G, Dell'Agli M. The antiviral and immunomodulatory activities of propolis: An update and future perspectives for respiratory diseases. Medicinal Res Rev. 2022;42(2):897–945. <https://doi.org/10.1002/med.21866>
- Memariani H, Memariani M, Moravvej H, Shahidi-Dadras M. Melittin: a venom-derived peptide with promising anti-viral properties. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(1):5–17. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03674-0>
- Ishida Y, Gao R, Shah N, Bhargava P, Furune T, Kaul SC, et al. Anticancer activity in honeybee propolis: functional insights to the role of caffeic acid phenethyl ester and its complex with γ -cyclodextrin. Integrative Cancer Ther. 2018;17(3):867–73. <https://doi.org/10.1177/1534735417753545>
- Duffy C, Sorolla A, Wang E, Golden E, Woodward E, Davern K, et al. Honeybee venom and melittin suppress growth factor receptor activation in HER2-enriched and triple-negative breast cancer. NPJ Precision Oncol. 2020;4(1). <https://doi.org/10.1038/s41698-020-00129-0>
- Nainu F, Masyita A, Bahar MuhA, Raihan M, Prova SR, Mitra S, et al. Pharmaceutical prospects of bee products: special focus on anticancer, antibacterial, antiviral, and antiparasitic properties. Antibiotics. 2021;10(7):822. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070822>
- Zhang S, Liu Y, Ye Y, Wang X-R, Lin L-T, Xiao L-Y, et al. Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. Toxicon. 2018;148:64–73. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.04.012>
- Ruvolo-Takasusuki MCC, Souza PM de. Apitoxina: Utilização do Veneno da abelha *Apis mellifera*. PUBVET. 2019;13:153. <http://dx.doi.org/10.31533/pubvet.v13n8a390.1-7>
- Aufschnaiter A, Kohler V, Khalifa S, Abd El-Wahed A, Du M, El-Seedi H, et al. Apitoxin and its components against cancer, neurodegeneration and rheumatoid arthritis: limitations and

- possibilities. *Toxins*. 2020;12(2):66. <https://doi.org/10.3390/toxins12020066>
17. Wehbe R, Frangieh J, Rima M, El Obeid D, Sabatier J-M, Fajloun Z. Bee venom: overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules*. 2019;24(16). <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules24162997>
 18. Abd El-Wahed AA, Khalifa SAM, Sheikh BY, Farag MA, Saeed A, Larik FA, et al. Chapter 13 - Bee venom composition: from chemistry to biological activity. In: Attar-Rahman, editor. *Studies in natural products chemistry*. ScienceDirect. Elsevier; 2019. v.60, p.459-484 [cited 2022 Jul 14]. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64181-6.00013-9>
 19. Rady I, Siddiqui IA, Rady M, Mukhtar H. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Lett*. 2017;402:16-31. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.05.010>
 20. Zhu H, Chen D, Xie X, Li Y, Fan T. Melittin inhibits lung metastasis of human osteosarcoma: Evidence of wnt/ β -catenin signaling pathway participation. *Toxicon*. 2021;198:132-42. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2021.04.024>
 21. Huang J-Y, Peng S-F, Chueh F-S, Chen P-Y, Huang Y-P, Huang W-W, et al. Melittin suppresses epithelial-mesenchymal transition and metastasis in human gastric cancer AGS cells via regulating Wnt/BMP associated pathway. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2021;85(11):2250-62. <https://doi.org/10.1093/bbb/zbab153>
 22. Jamasbi E, Lucky SS, Li W, Hossain MA, Gopalakrishnakone P, Separovic F. Effect of dimerized melittin on gastric cancer cells and antibacterial activity. *Amino Acids*. 2018;50(8):1101-10. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2587-6>
 23. Moghaddam FD, Mortazavi P, Hamed S, Nabiuni M, Roodbari NH. Apoptotic effects of melittin on 4T1 breast cancer cell line is associated with up regulation of Mfn1 and Drp1 mRNA expression. *anti-cancer agents. Med Chem*. 2020;20(7):790-9. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200211091451>
 24. Mir Hassani Z, Nabiuni M, Parivar K, Abdirdar S, Karimzadeh L. Melittin inhibits the expression of key genes involved in tumor microenvironment formation by suppressing HIF-1 α signaling in breast cancer cells. *Med Oncol (Northwood, Londres, Inglaterra)*. 2021;38(7):77. <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01526-6>
 25. Lischer K, Sitorus S, Guslianto B, Avila F, Khayrani A, Sahlan M. Anti-breast cancer activity on MCF-7 cells of Melittin from Indonesia's Apis cerana: an in vitro study. *Asian Pacific J Cancer Prevent*. 2021;22(12):3913=20. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2021.22.12.3913>
 26. Yao J, Zhang Z, Li S, Li B, Wang X. Melittin inhibits proliferation, migration and invasion of bladder cancer cells by regulating key genes based on bioinformatics and experimental assays. *J Cell Mol Med*. 2019;24(1):655-70. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14775>
 27. Shaw P, Kumar N, Hammerschmid D, Privat-Maldonado A, Dewilde S, Bogaerts A. Synergistic effects of melittin and plasma treatment: a promising approach for cancer therapy. *Cancers*. 2019;11(8):1109. <https://doi.org/10.3390/cancers11081109>
 27. Lv S, Sylvestre M, Song K, Pun SH. Development of D-melittin polymeric nanoparticles for anti-cancer treatment. *Biomaterials*. 2021;277:121076. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121076>
 28. Feng J-P, Zhu R, Jiang F, Xie J, Gao C, Li M, et al. Melittin-encapsulating peptide hydrogels for enhanced delivery of impermeable anticancer peptides. *Biomaterials Sci*. 2020;8(16):4559-69. <https://doi.org/10.1039/C9BM02080B>
 29. Rajabnejad SH, Mokhtarzadeh A, Abnous K, Taghdisi SM, Ramezani M, Razavi BM. Targeted delivery of melittin to cancer cells by AS1411 anti-nucleolin aptamer. *Drug Develop Industrial Pharm*. 2018;44(6):982-7. <https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1427760>
 30. Wang J-J, Lei K-F, Han F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3855-64. https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15270
 31. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):463-73. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.006>
 32. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2019;28(10):1563–79. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0221>
 33. Yu R, Wang M, Wang M, Han L. Melittin suppresses growth and induces apoptosis of non-small-cell lung cancer cells via down-regulation of TGF- β -mediated ERK signal pathway. *Braz J Med Biol Res*. 2021;54(2). <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209017>
 34. Zhang S-F, Chen Z. Melittin exerts an antitumor effect on non-small cell lung cancer cells. *Mol Med Rep*. 2017;16(3):3581-6. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6970>
 35. Gao D, Zhang J, Bai L, Li F, Dong Y, Li Q. Melittin induces NSCLC apoptosis via inhibition of miR-183. *OncoTargets Ther*. 2018;11:4511-23. <https://doi.org/10.2147/OTT.S169806>
 36. Jeong Y-J, Park Y-Y, Park K-K, Choi YH, Kim C-H, Chang Y-C. Bee venom suppresses EGF-induced epithelial-mesenchymal transition and tumor invasion in lung cancer cells. *Am J Chinese Med*. 2019;47(08):1869-83. <https://doi.org/10.1142/S0192415X19500952>
 37. Tipgomut C, Wongprommoon A, Takeo E, Ittiudomrak T, Puthong S, Chanchao C. Melittin Induced G1 Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Chago-K1 Human Bronchogenic Carcinoma Cells and Inhibited the Differentiation of THP-1 Cells into Tumour-Associated Macrophages. *Asian Pacific J Cancer Prev APJCP*. 2018;19(12):3427-34. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2018.19.12.3427>
 38. Lee C, Bae S-JS, Joo H, Bae H. Melittin suppresses tumor progression by regulating tumor-associated macrophages in a Lewis lung carcinoma mouse model. *Oncotarget*. 2017;8(33):54951–65. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18627>

39. Su L, Xu G, Shen J, Tuo Y, Zhang X, Jia S, et al. Anticancer bioactive peptide suppresses human gastric cancer growth through modulation of apoptosis and the cell cycle. *Oncology Rep.* 2010;23(1):3–9. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5778>
40. Lee YG, Kim JY, Lee KW, Kim KH, Lee HJ. Peptides from anchovy sauce induce apoptosis in a human lymphoma cell (U937) through the increase of caspase-3 and -8 activities. *Ann New York Acad Sci.* 2003;1010:399-404. <https://doi.org/10.1196/annals.1299.073>
41. Williams DE, Yu K, Behrisch HW, Van Soest R, Andersen RJ. Rolloamides A and B, cytotoxic cyclic heptapeptides isolated from the caribbean marine sponge *Eurypon laughlini*. *J Natural Products.* 2009;72(7):1253-7. <https://doi.org/10.1021/np900121m>
42. Kim E-K. Purification of a novel anticancer peptide from enzymatic hydrolysate of *mytilus coruscus*. *J Microbiol Biotechnol.* 2012;22(10):1381-7. <https://doi.org/10.4014/jmb.1207.07015>
43. Conlon JM, Mechkarska M, Prajeep M, Arafat K, Zaric M, Lukic ML, et al. Transformation of the naturally occurring frog skin peptide, alyteserin-2a into a potent, non-toxic anti-cancer agent. *Amino Acids.* 2013;44(2):715–23. <https://doi.org/10.1007/s00726-012-1395-7>
44. Skjånes K, Aesoy R, Herfindal L, Skomedal H. Bioactive peptides from microalgae: focus on anti-cancer and immunomodulating activity. *Physiol Plantarum.* 2021;173(2):612-23. <https://doi.org/10.1111/ppl.13472>
45. Huang J-Y, Peng S-F, Chueh F-S, Chen P-Y, Huang Y-P, Huang W-W, et al. Melittin suppresses epithelial-mesenchymal transition and metastasis in human gastric cancer AGS cells via regulating Wnt/BMP associated pathway. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2021;85(11):2250-62. <https://doi.org/10.1093/bbb/zbab153>
46. Shin J-M, Jeong Y-J, Cho H-J, Park K-K, Chung I-K, Lee I-K, et al. Melittin Suppresses HIF-1 α /VEGF Expression through Inhibition of ERK and mTOR/p70S6K Pathway in Human Cervical Carcinoma Cells. Woloschak GE, editor. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e69380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069380>
47. Mir Hassani Z, Nabiuni M, Parivar K, Abdirad S, Karimzadeh L. Melittin inhibits the expression of key genes involved in tumor microenvironment formation by suppressing HIF-1 α signaling in breast cancer cells. *Med Oncol (Northwood, London, England).* 2021;38(7):77. <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01526-6>
48. Zhou J, Wan C, Cheng J, Huang H, Lovell JF, Jin H. Delivery strategies for melittin-based cancer therapy. *ACS Appl Materials Interfaces.* 2021;13(15):17158-73. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c03640>
49. Chiangjong W, Chutipongtanate S, Hongeng S. Anticancer peptide: Physicochemical property, functional aspect and trend in clinical application (Review). *Int J Oncol.* 2020;57(3):678-96. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5099>

Recebido: 29.07.2022

Aceito: 30.08.2022