دوفصلنامه علمی ترویجی علوم و فنون زنبورعسل
دوره ۱۴، شماره ۲۷، سال ۱۴۰۲، (۱۰-۲۲)

نقش ترکیبات ضد سرطانی زهر زنبور عسل در برابر سرطان پستان

محمد آراد زندیه[1]، سعید بکایی[1*]

۱- گروه بهداشت و کنترل مواد غذایی، بخش اپیدمیولوژی و بیماری های مشترک، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۴/۱۲ **تاریخ پذیرش**: ۱۴۰۲/۶/۱۱
شناسه دیجیتال (DOI): 10.22034/HBSJ.2023.362786.1142
رایانامه: s.bokaie@ut.ac.ir / m.aradzandieh@ut.ac.ir

چکیده:

امروزه بقای سرطان پستان به دلیل درمان‌های جدید افزایش یافته است، اما کیفیت زندگی به دلیل عوارض جانبی شیمی درمانی کاهش یافته است. سموم مختلفی به عنوان درمان‌های جایگزین برای سرطان پستان در حال توسعه هستند، که زهر زنبور عسل یکی از آنها می‌باشد که توجه زیادی به خود جلب کرده است. در این مقاله اثر زهر زنبور عسل و ترکیبات آن بر سلول‌های سرطانی پستان تجزیه و تحلیل شده است و سازوکارهای زیستی اثرات ضد سرطانی زهر زنبور نیز مورد بررسی قرار گرفته است. داده‌ها تا مارس ۲۰۲۲ از پایگاه‌های اطلاعاتی برخط PubMed، EMBASE، KISS، OASIS و Science Direct مورد جستجو قرار گرفتند و مطالعاتی که معیارهای ورود را داشتند، در این مطالعه بررسی شدند. از میان ۶۱۲ مطالعه، ۱۱ مطالعه برای این پژوهش انتخاب شد. داروهای مختلفی از جمله زهر خام زنبور عسل، ملیتین، فسفولیپاز A2 و کمپلکس‌های آنها توسط متخصصین تجویز شده است. همه‌ی این داروها تعداد سلول‌های سرطان پستان را به نسبت دوز و زمان کاهش دادند. سازوکار اثرات ضد سرطانی شامل سمیت سلولی، آپوپتوز، هدف قرار دادن سلول، تنظیم بیان ژن و تجزیه سلولی بوده است. به طور خلاصه زهر زنبور عسل و اجزای آن اثرات ضد سرطانی بر

سلول‌های سرطان پستان انسان دارند. بسته به سازوکار اثرات ضد سرطانی، انتظار می‌رود استفاده از امکانات مختلف عوارض جانبی کاهش یابد. زهر زنبور عسل و اجزای آن پتانسیل پیشگیری و درمان سرطان پستان را در آینده دارند.

واژه‌های کلیدی: زهر زنبور عسل، ملیتین، فسفولیپاز A2، سرطان پستان

مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در بین زنان است به طوریکه ۳۰ درصد از سرطان‌های تازه تشخیص داده شده را به خود اختصاص می‌دهد [۱،۲]. بر اساس گزارش انجمن سرطان آمریکا، تقریباً ۲،۳ میلیون بیمار جدید مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده شدند و ۶۸۵۰۰۰ مورد مرگ ناشی از سرطان پستان آن را به پنجمین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان در سال ۲۰۲۰ بدل کرده است [۳]. سرطان پستان زنان دارای میزان بقای نسبی ۵ ساله‌ی ۹۰ درصدی برای همه مراحل است که سومین میزان بقای را در میان سرطان‌های اصلی در ایالات متحده نشان می‌دهد [۴]. با این حال با پیشرفت مرحله‌ی بیماری، میزان بقا نیز به سرعت کاهش می‌یابد [۵]. بسته به وجود نشانگرهای مولکولی، سرطان پستان را می‌توان به سه زیر گروه طبقه‌بندی کرد: گیرنده هورمونی مثبت/ ژن گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی منفی[1]، ERBB2 مثبت و سه‌گانه منفی [۶]. این زیرگروه‌ها میزان حاد بودن بیماری و استراتژی‌های درمانی از جمله درمان غدد درون ریز، شیمی‌درمانی، جراحی، پرتودرمانی یا ترکیبی از این موارد را تعیین می‌کنند [۶].

درمان استاندارد از طریق غدد درون ریز شامل مصرف داروهایی است که به طور رقابتی اتصال استروژن به گیرنده‌های آن را مهار می‌کنند یا با مهار تبدیل آندروژن به استروژن، سطح استروژن در گردش را کاهش می‌دهند. عوارض جانبی این داروها شامل گرگرفتگی، سرطان رحم، درد مفاصل، درد ماهیچه ای و پوکی استخوان می‌باشد. در چندین مورد شیمی درمانی یک درمان ضروری برای جلوگیری از عود با ایجاد اختلال در میتوز یا تکثیر DNA می‌باشد. البته بیمارانی که تحت این درمان قرار می‌گیرند از ضعف، ادم، درد ماهیچه و لوسمی شکایت دارند. بسته به متاستاز سلول‌های سرطان پستان، جراحی از نظر میزان برداشتن از ناحیه موضعی به کل پستان با غدد لنفاوی زیر بغل متفاوت است [۷،۸]. جراحی می‌تواند با قطع سیستم تخلیه لنفاوی یا ایجاد آسیب عصبی به لنف ادم منجر شود. پرتودرمانی، به ویژه پرتودرمانی پس از ماستکتومی، خطر عود موضعی را کاهش می‌دهد و بقا مطلق را بهبود می‌بخشد [۹]. با این وجود در یک مطالعه ده ساله، عود موضعی-منطقه ای مشاهده شد و شکایات لنف ادم بازو از جمله علائم مهم تأیید شده بود [۱۰]. به منظور کاهش عوارض جانبی این درمان‌های استاندارد، بیماران سرطانی به دنبال داروهای مکمل و جایگزین هستند.

محصولات طبیعی حیوانات و گیاهان به عنوان عوامل درمانی برای مبارزه با بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۱]. سمومی که برای آسیب رساندن به سایر موجودات زنده تکامل یافته اند، از نظر بالینی در زمینه بیماری‌های سرطان مورد ارزیابی قرار گرفته اند [۱۲]. به عنوان مثال، سم بوتولین در پرتودرمانی سرطان اثر بیهوشی دارد و نه تنها می‌تواند رشد تومور را سرکوب کند، بلکه می‌تواند باعث آپوپتوز در سلول‌های سرطانی نیز شود [۱۳]. زهر زنبور عسل حاوی بسیاری از اجزای فعال از جمله ملیتین، پپتید گرانول‌کننده ماست سل، آپامین، آنزیم‌ها (مانند فسفولیپاز A2، هیالورونیداز) و اسیدهای آمینه است [۱۴]. ملیتین، جزء اصلی زهر زنبور عسل، ۴۰ تا ۶۰ درصد از ترکیب زهر زنبور عسل را تشکیل می‌دهد و اصلی‌ترین ماده ای است که درد ایجاد می‌کند [۱۵]. ملیتین را می‌توان به راحتی با تشکیل منافذ به روشی غیرانتخابی وارد غشاها کرد که منجر به فعالیت‌های ضد میکروبی و ضد توموری و همولیز می‌شود [۱۴]. بنابراین زهر زنبور عسل بدون ناقل مناسب قابل استفاده نیست. تا به امروز، مطالعات متعددی بر روی زهر زنبور عسل برای ساخت ناقل مناسب به منظور رسیدن دوز مناسب به سلول‌های سرطانی انجام شده است.

زهر زنبور عسل و ملیتین در سرطان تخمدان، سرطان پروستات و تومورهای بدخیم سلول‌های کبدی انسان مؤثر هستند [۱۶،۱۷،۱۸]. علاوه بر این مطالعات اثرات درمانی زهر زنبور عسل و ملیتین را بر سرطان پستان نشان داده‌اند. با این حال از آنجایی که مسیرهای سلولی، ناقل‌ها و نتایج متفاوت است، تحقیقات یکپارچه باید انجام شود. در این بررسی مطالعات آزمایشگاهی منتشر شده در مورد درمان سرطان پستان با زهر زنبور عسل و ملیتین مورد بحث قرار گرفته است و به طور جامع مکانیسم‌های اساسی درمان و پیشگیری از متاستاز سرطان پستان نیز شناسایی گردیده است.

1- hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor-2 gene (ERBB2)

نتایج

در این بررسی ۶۱۲ مطالعه بررسی شد. از این مطالعات، ۲۶۲ مورد تکراری از متاآنالیز حذف شدند. عناوین و چکیده‌ها بررسی شدند و مطالعاتی که معیارهای ورود را نداشتند حذف شدند. پس از آن، تنها مطالعاتی که قابلیت‌های لازم معیارهای انتخاب را داشتند انتخاب شدند، با بررسی کل مقاله‌ها ۲۵ مطالعه انتخاب شد و در نهایت از این میان در مجموع ۱۱ مطالعه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت (شکل ۱).

۲-۱ تجزیه و تحلیل روش‌های تجربی

در شش مطالعه [۲۴،۲۳،۲۲،۲۱،۲۰،۱۹] زهر زنبور عسل به سلول‌های سرطانی پستان تزریق شده بود، همچنین ملیتین یا ملیتین فرآوری شده در هفت مطالعه به سلول‌های سرطانی پستان تزریق شده بود [۲۶،۲۵،۲۲،۲۱،۲۰، ۲۸،۲۷]. در میان آنها سه مطالعه نتایج تجویز ملیتین و زهر زنبور را مقایسه کردند [۲۲،۲۱،۲۰]. تنها یک مطالعه روی فسفولیپاز A2 از زهر زنبور عسل انجام شده بود [۲۹]. همه مطالعات به جز یک مورد، سعی کردند نتایج را با توجه به دوز تایید کنند [۲۹،۲۸،۲۶،۲۵،۲۴،۲۳،۲۲،۲۱،۲۰،۱۹]. از سوی دیگر، سه مطالعه نتایج را با توجه به مدت زمان تجویز تایید کردند [۲۶،۲۳،۲۲] (جدول ۱).

جدول ۱. روش‌های آزمایشی مطالعات

نویسنده اول (سال انتشار)	عامل ضد سرطان	سلول سرطانی	دوز	مدت زمان آزمایش
Kamran و همکاران، (۲۰۱۹) [۱۹]	BV	MCF-7	۲.۵، ۵.۰، ۷.۵، ۱۰، ۱۲.۵ (گرم در میلی لیتر)	۲۴ ساعت
Sharkawi و همکاران، (۲۰۱۵) [۲۰]	BV MEL ترکیبی از ال آمینو اسید اکسیداز از سم مار و MEL	MCF-7	۲۰، ۱۰۰ (گرم در میلی لیتر)	۲۴ ساعت
Hematyar و همکاران، (۲۰۱۸) [۲۵]	MEL و دوکسوروبیسینی که روی سیتریک اسید با نانو ذرات مغناطیسی Fe_3O_4 سوار شده است	MCF-7	۰.۰۱-۲۵۰ (گرم در میلی لیتر)	۴۸ ساعت
Moghaddam و همکاران، (۲۰۲۱) [۲۶]	MEL MLN نیوزوم خالی	SK-BR-3	۸، ۱۶، ۳۲، ۶۴، ۱۲۸، ۲۵۶ (گرم در میلی لیتر)	۴۸، ۷۲ ساعت
LeBeau و همکاران، (۲۰۰۹) [۲۷]	پروملیتین اصلاح شده	MCF-7	-	۷۲ ساعت
Cho و همکاران، (۲۰۱۰) [۲۱]	BV MEL	PMA-induced MCF-7	۰.۵، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵ (گرم در میلی لیتر)	۲۴ ساعت

منبع: یافته‌های تحقیق

ادامه جدول ۱. روش‌های آزمایشی مطالعات

نویسنده اول (سال انتشار)	عامل ضد سرطان	سلول سرطانی	دوز	مدت زمان آزمایش
Putz و همکاران، (۲۰۰۶) [۲۹]	فسفولیپاز A2 از BV فسفاتیدیلینوزیتول-(۳،۴) -بیس فسفات	T47D	۱۰ (گرم در میلی لیتر)	۳۲ ساعت
Duffy و همکاران، (۲۰۲۰) [۲۲]	BV MEL	TNBC (SUM159، (SUM149 رده‌های سلولی سرطان پستان MDA-MB-453،) (SK-BR-3 سلول‌های سرطان پستان لومینال (MCF7، (T47D	BV : ۴، ۵، ۶، ۷ گرم در میلی لیتر MEL: ۳، ۴، ۵ گرم در میلی لیتر	کاسپاز۳-: تجزیه و تحلیل فلوسایتومتری ۱۸، ۲۴ ساعت، زنده ماندن سلول، میکروسکوپ سلولی زنده confocal، میکروسکوپ الکترونی ۱ :scanning ساعت
Jung و همکاران، (۲۰۱۸) [۲۳]	BV	MDA-MB-231		
Shaw و همکاران، (۲۰۱۹) [۲۸]	MEL PT-PBS ترکیبی از PT-PBS و MEL	MCF-7	۰.۶، ۱.۲، ۲.۵، ۵، ۱۰ گرم در میلی لیتر	۲۴ ساعت
Yeo و همکاران، (۲۰۰۳) [۲۴]	BV	MCF-7	۰.۰۱، ۰.۱، ۱ گرم در میلی لیتر	۲۴ ساعت

BV=زهر زنبور عسل؛ MEL=ملیتین؛ MLN=نیوزوم بارگذاری شده با ملیتین. PMA=فوربول-۱۲-میریستات-۱۳-استات؛ PTPBS=سالین بافر فسفات تیمار شده با پلاسما. TNBC=سرطان پستان سه‌گانه منفی.

۲-۲ تجزیه و تحلیل نتایج تجربی

از آنجایی که زهر زنبور عسل و اجزای آن باعث ایجاد اثرات سمی و آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌شوند، بیشتر مطالعات سازوکارهای مرتبط با این موارد را تایید کرده اند. نتایج تجربی آنها تایید کرد که سلول‌های سرطانی پستان در گروه آزمایش به طور موثرتری نسبت به گروه کنترل بیانگر این حالت بودند. با توجه به مطالعاتی که زهر زنبور عسل و ملیتین را مقایسه کرده اند، یک مطالعه گزارش داده است که اثر ملیتین بیشتر از زهر زنبور عسل است [۲۰] و مطالعه دیگری نشان داد که اثر زهر زنبور عسل به دلیل ملیتین آن است [۲۱]. یک مطالعه با هدف قرار دادن پروتئین‌های خاص در سلول‌های سرطانی گزارش داد که آنها انتخاب پذیری بالاتری را نشان دادند [۲۷] (جدول ۲).

جدول ۲ - تجزیه و تحلیل نتایج تجربی

نویسنده اول (سال انتشار)	سازوکار	روش	نتایج اصلی
Kamran و همکاران [۱۹]	اثرات سایتوتوکسیک و آپوپتوز	زنده ماندن سلولی واسطه‌های واکنش دهنده‌ی نیتروژنی گلوتاتیون کاهش یافته فعالیت آنزیم کاتالاز فعالیت کاسپاز۳-	CBV (به روش وابسته به دوز) ↑ تولید NO، ↑ فعال شدن کاسپاز۳- ↓ زنده مانی MCF-۷، ↓ فعالیت کاتالاز، ↓ محتوای گلوتاتیون ارزیابی آسیب DNA، سمیت سلولی CBV در سلول‌های MCF-۷ به صورت وابسته به دوز نشان داده شده
Sharkawi و همکاران [۲۰]	اثرات سایتوتوکسیک و آپوپتوتیک	سنجش سمیت سلولی ارزیابی آپوپتوز تجزیه و تحلیل چرخه سلولی	فعالیت سیتوتوکسیک BV: سلول‌های MCF-۷ بیشتر از سلول‌های طبیعی است فعالیت سیتوتوکسیک در سلول‌های MCF-۷: MEL > CBV MEL: ↑بیان p53 و Bcl-۲ BV: ↑بیان p53 و Bcl-۲ و Bax MEL فعالیت فسفولیپاز A2 را از زهر مار افزایش داد و فعالیت مشارکتی بر بیان p53 و Bax در سلول‌های MCF-۷ نشان داد.
Hematyar و همکاران [۲۵]	اثر سیتوتوکسیک	سنجش سمیت سلولی	رشد سلول توسط تمام فرمولاسیون‌های دارویی به روشی وابسته به غلظت کاهش یافت. سمیت سلولی: CA-MNP های بارگذاری شده با DOX/ DOX/MEL < MEL آزاد (۱:۴) < DOX آزاد و MEL آزاد
Moghaddam و همکاران [۲۶]	اثرات سیتوتوکسیک و آپوپتوز جلوگیری از مهاجرت سلولی مورد نیاز برای تکثیر سلول‌های سرطانی و متاستاز	تزاید سلولی سنجش ترمیم زخم سنجش کلونی آگار نرم آنالیز فلوسیتومتری PCR ریل-تایم برای بیان ژن	تأثیر مهاری SK-BR-3 (به روش وابسته به دوز و زمان): فرمولاسیون نیوزومی > محلول دارویی آزاد مهاجرت سلولی SK-BR-3: MEL > MLN کاهش تعداد کلونی سلول‌های BC: نیوزوم‌های خالی، MEL و MLN > کنترل/ MLN < MEL درصد آپوپتوز: کنترل < MEL < MLN بیان کاسپاز-۳، کاسپاز-۹ و Bax: نویزوم خالی، MLN، MEL > کنترل/ MEL < MLN بیان bcl-2، MMP-2، MMP-9: MLN، MEL و نویزوم خالی < کنترل/ MEL < MLN
LeBeau و همکاران [۲۷]	هدف قرار دادن FAP	پروتوکپستانای پرومیلیتین FAP promelittin protoxins ، مسیرهای سلولی سرطان پستان انسان که FAP را بیان می‌کند از بین می‌برد	سمیت MEL: بدون انتخاب، FAP(+)↑، FAP(-)↑ سمیت پرومیلیتین اصلاح شده: FAP(+)↑، FAP(-)↓ FAP2، Ac-FAP6 با مقاومت DPP4 با افزودن یک گلیسین استیله شده به پایانه NH2 به پپتید FAP2، بالاترین حساسیت و کارایی را داشت.

ادامه جدول ۲ - تجزیه و تحلیل نتایج تجربی

نویسنده اول (سال انتشار)	سازوکار	روش	نتایج اصلی
Cho و همکاران [۲۱]	تنظیم بیان MMP-۹ در طول تهاجم سلولی سرطان پستان و متاستاز	سمیت سلولی تهاجم Matrigel سنجش ترمیم زخم زیموگرافی تحلیل وسترن بلات RT-PCR	MEL در ماده BV تهاجم و مهاجرت سلولی را به روشی وابسته به دوز سرکوب کرده است. با مهار فعال سازی ژن MMP-9 ناشی از PMA از طریق مسیرهایی مانند MAPK، p38، JNK و NF-KB
Putz و همکاران [۲۹]	تجزیه عظیم سلولی که تعداد سلول‌های دارای ظرفیت تکثیر را کاهش می‌دهد	مهار ترکیب تیمیدین [H^3]	درمان منفرد با PtdIns (3,4) P2 یا bv-sPLA2 در سلول‌های T-47D با مهار تکثیر Bv-sPLA2 و PtdIns (3,4) P2 اثر هم افزایی قابل مقایسه ای بر مهار T-47D با اثرگذاری بر الحاق [3H] بر تیمیدین دارد
Duffy و همکاران [۲۲]	القای مرگ سلولی و سرکوب فعال سازی EGFR و HER2 با تداخل در فسفوریلاسیون این گیرنده‌ها در غشای پلاسمایی سلول‌های سرطانی پستان	اثربخشی و گزینش پذیری ضد سرطان	BV و MEL زنده ماندن سلول‌های BC را کاهش داده و سلول‌های BC را به روشی وابسته به دوز با افزایش ویژگی برای رده‌های سلولی تومور تهاجمی موش حذف کرد. RGD هدف گیری ملیتین در برابر سرطان پستان را افزایش داد. BV و MEL مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با RTK را با جلوگیری از فعال سازی وابسته به لیگاند EGFR و HER2 در سلول‌های BC در SUM159، SK-BR-3
Jung و همکاران [۲۳]	آپوپتوز	سمیت سلولی مرگ سلولی آپوپتوتیک تغییرات مورفولوژیکی طیف Raman	BV: ↓تکثیر سلول‌های MDA-MB-231 ، ↓سطوح پروتئین کاسپاز۸-، کاسپاز۹- و کاسپاز۳-، ↑ تغییر شکل مورفولوژیکی، ↑ میانگین طیف‌های Raman در سلول‌های MDA-MB-231 در یک زمان و روش وابسته به دوز
شاو و همکاران [۲۸]	ترکیبی از مسیرهای دارویی استرس اکسیداتیو و سمیت سلولی	زنده ماندن سلول‌ها مرگ سلولی تحلیل فلوسیتومتری پراکسیداسیون لیپیدی با استفاده از روش MDA و پروب فلورسنت تحلیل طیف سنجی جرمی	MEL: ↑ اثر سیتوتوکسیک، آپوپتوز/نکروز، پراکسیداسیون لیپیدی در سلول‌های MCF-7 ترکیبی از MEL و PT-PBS: اثر هم افزایی این اثرات و ایجاد تغییر کووالانسی پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک که باعث مرگ سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو می‌شود. هیچ تغییری در سطوح اکسیداسیون MEL بین تیمارهای شاهد و پلاسما وجود نداشت و هیچ شواهدی مبنی بر افزایش تعداد اکسیداسیون‌ها با گذشت زمان وجود نداشت.

ادامه جدول ۲ - تجزیه و تحلیل نتایج تجربی

نویسنده اول (سال انتشار)	سازوکار	روش	نتایج اصلی
Yeo و همکاران [۲۴]	آپوپتوز	رشد و زنده ماندن سلول تغییرات مورفولوژیکی القای آپوپتوز و تخریب بتا-کاتنین در سلول‌های MCF-7 تیمار شده با زهر زنبور عسل مهار Bcl-XS/L و القای بیان Bax سطوح محصولات ژنی تنظیم کننده چرخه سلولی و سرکوبگرهای تومور	BV: ↓زنده مانی سلول MCF-7 (به روش وابسته به دوز)، ↓ بتا-کاتنین (به صورت وابسته به دوز)، ↓ Bcl-XS/L، ↓سیکلین B1، ↓سیکلین C، ↑ تغییر شکل مورفولوژیکی (به صورت روش وابسته به دوز)، ↑ مرگ سلولی BV، ↑ بیان Bax (به روشی وابسته به دوز)، ↑ بیان p53، ↑ مهار کننده "Cdk p31

CBV=زهر زنبور عسل خام؛ NO=اکسید نیتریک؛ BV=زهر زنبور عسل؛ MEL - melittin; DOX/MEL=دوکسوروبیسین/ملیتین؛ BC=سرطان پستان؛ CA-MNPs=نانوذرات مغناطیسی Fe3O4 عامل دار شده با اسید سیتریک. EGFR=گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی. FAP=پروتئین فعال کننده فیبروبلاست-MMP. α=متالوپروتئینازهای ماتریکس. MLN=نیوزوم مملو از ملیتین. RGD=تری پپتید متشکل از آرژنین، گلیسین، آسپارتات.

بحث

۳-۱ فعالیت سایتوتوکسیک

از آنجایی که سلول‌های سرطانی احتمال کمتری برای ایجاد مقاومت در برابر تشکیل منافذ غشایی دارند، ترکیب یک داروی شیمی درمانی با ملیتین می‌تواند یک درمان هم‌افزای موثر باشد [۲۰]. Hematyar و همکاران [۲۵] نشان داد که تمام فرمول‌های دارویی، مانند ملیتین، دوکسوروبیسین، و نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 فعال شده با اسید سیتریک (دوکسوروبیسین/ملیتین بارگذاری شده با CA-MNPs)، رشد سلول را به روشی وابسته به دوز کاهش دادند. دوکسوروبیسین و ملیتین با هم یک اثر هم افزایی بر تکثیر سلول‌های سرطان پستان MCF-7 نشان دادند. از آنجایی که داروهای ضد سرطان به طور موثرتری از طریق نانوذرات در همان دوز به سلول‌ها منتقل می‌شدند، CA-MNP های بارگذاری شده با دوکسوروبیسین/ملیتین عملکرد سایتوتوکسیک بهتری نسبت به دوکسوروبیسین/ملیتین آزاد داشتند (۱:۴).

نیوزوم‌ها که وزیکول‌های سورفکتانتی غیر یونی هستند، توانایی هدف قرار دادن مستقیم سلول‌های توموری را با افزایش کارایی و کاهش عوارض جانبی دارند [۳۰]. اثرات منفی حفاظت دارویی، پایداری بالا و ماندگاری طولانی از مهم‌ترین دلایل تاخیر در تحویل دارو به سلول‌های هدف در تحقیقات دارویی است [۳۱]. به منظور جلوگیری از این عوارض، مقدم و همکاران [۲۶] از نیوزوم‌ها به عنوان نانوحامل برای ملیتین برای تقویت اثرات ضد سرطانی و جلوگیری از عوارض جانبی همولیتیک استفاده کردند. آنها ثابت کردند که نانوذرات حاوی ملیتین دارای اثرات ضد سرطانی بالاتر و عوارض جانبی کمتری در درمان سلولی سرطان پستان هستند. از آنجایی که ملیتین، یک پپتید موجود در زهر زنبور عسل، شناخته شده است که باعث سمیت سلولی و همولیز غیراختصاصی می‌شود، کاهش دوز ملیتین برای درمان سرطان مهم است. Shaw و همکاران [۲۸] تلاش کرد تا دوز ملیتین را با ترکیب ملیتین با سالین بافر فسفات تیمار شده با پلاسما (PT-PBS) کاهش دهند، که می‌تواند از طریق مسیرهای استرس اکسیداتیو باعث مرگ سلول‌های سرطانی شود. ملیتین به تنهایی یک اثر سیتوتوکسیک وابسته به دوز، آپوپتوز و پراکسیداسیون لیپیدی در سلول‌های MCF-7 اعمال کرد. با این حال، هنگامی که با PT-PBS سنتز شد، یک اثر هم افزایی مشاهده شد. از آنجایی

که ملیتین توسط پلاسما اکسید نمی‌شود، تصور می‌شود که این اثر به پتانسیل بهبود یافته ملیتین از طریق غشای سلولی در طی اکسیداسیون فسفولیپیدها ناشی از پلاسما نسبت داده است.

آزمایش‌های مبتنی بر سلول یکی از مهم‌ترین مطالعات برای تأیید اثربخشی و سازوکار داروها هستند. کشت سلولی که حیاتی‌ترین بخش آزمایشات مبتنی بر سلول است، مبنای پاسخ سلولی به داروها، ترکیبات و غیره است [۳۲]. چندین آزمایش بر اساس کشت سلولی دو بعدی انجام شده است. با این حال، از آنجایی که این تنها یک محیط یکنواخت را فراهم می‌کند، نیاز به کشت سلولی سه بعدی که بتواند ریزمحیط سلول‌های طبیعی و سرطانی را تقلید کند، افزایش یافته است. کشت سلولی سه بعدی با کشت سلولی دو بعدی از نظر مورفولوژی، تکثیر و مرحله چرخه سلولی متفاوت است و مطالعات سرطان با استفاده از کشت سه بعدی قبلاً انجام شده است [۳۳ و ۳۴]. Kamran و همکاران [۱۹] زهر زنبور را به سلول‌های MCF-7 به نسبت دوز تزریق کرد تا اثرات سیتوتوکسیک و آپوپتوز زهر زنبور را تأیید کند. نتایج مربوط به کاهش زنده ماندن سلولی و مهار رشد سلولی در یک کشت سه بعدی تایید شد. مشابه سایر مطالعات، مقاومت بالاتری نسبت به اثر سیتوتوکسیک زهر زنبور عسل در کشت سه بعدی نسبت به کشت دو بعدی مشاهده شد.

۳-۲ فعالیت آپوپتوزی

آپوپتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلولی یک مکانیسم دفاعی پیچیده انسانی است که تحت کنترل ژنتیکی به دلیل مراحل خاص وقوع، آسیب DNA و عفونت ویروسی رخ می‌دهد [۳۵]. نقش مهمی در حذف سلول‌های آسیب دیده در سطح حفاظت فردی دارد و می‌تواند عامل اصلی انحراف از چرخه سلولی طبیعی باشد [۳۶]. Yeo و همکاران [۲۴] با تعیین ضریب تعداد سلول‌های زنده، تغییرات مورفولوژیکی، تغییرات بیوشیمیایی و تغییرات بیان ژن در سلول‌های MCF-7، اثر آپوپتوتیک زهر زنبور عسل را در سلول‌های MCF-7 بررسی کردند. در مجموع، نتایج آنها نشان داد که سرکوب تکثیر سلولی سرطان پستان انسان ناشی از زهر زنبور عسل با القای آپوپتوز مرتبط است. yong و همکاران [۲۳] تلاش کرد تا اثرات درمان زهر زنبور را با انجام یک تحلیل چند متغیره نشان دهد. زهر زنبور عسل بر سلول‌های MDA-MB-۲۳۱ به روشی وابسته به غلظت و زمان از طریق فرآیندهای مربوط به مرگ سلولی شامل دناتوره‌سازی و تخریب پروتئین و همچنین تکه تکه شدن DNA تأثیر دارد. به طور مشابه، ملیتین آمفی پاتیک است و می‌تواند یکپارچگی غشای سلولی تومور را مختل کند و منجر به نقص، اختلال یا تشکیل منافذ شود. علیرغم اثر استثنایی ضد سرطانی ملیتین، سمی بودن آن برای سلول‌های طبیعی شناخته شده است و برای ایجاد اثر درمانی به حامل مناسبی نیاز است. با این وجود شرکاوی و همکاران [۲۰] نشان داد که ملیتین می‌تواند برای سلول‌های تومور سمی باشد و این دوز درست قبل از تأثیر بر سلول‌های طبیعی نیز اثر می‌گذارد. علاوه بر این همانطور که توسط مطالعات دیگر تایید شده است، Sherkawi و همکاران [۲۰] گزارش دادند که زهر زنبور عسل و ملیتین با تنظیم ژن‌های مرتبط با آپوپتوز مانند Bax، p53 و Bcl-2 باعث آپوپتوز سلول‌های سرطانی می‌شوند.

۳-۳ هدف گذاری سلولی

یک مطالعه افزایش قابل توجهی از بیان ژن فعال کننده پروتئین α فیبروبلاست (FAP) را در مقایسه با سلول‌های طبیعی تایید کرد [۳۷].LeBeau و همکاران [۲۷]، FAP را که یک آنتی ژن استرومایی تومور است، نشان دادند که این ماده بیش از حد توسط فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان بیان می‌شود و آن را به عنوان یک هدف خاص توموری بیان کردند [۳۸]. مطالعه آنها نشان داد که علیرغم عملکرد FAP در تومورها، فعالیت آنزیمی FAP می‌تواند برای فعال کردن انتخابی سیتوتوکسین‌های با شدت بالا در تزریق قبل توموری استفاده شود. این فعال‌سازی می‌تواند منجر به مرگ سلول‌های توموری شود و یک اثر هم افزایی ایجاد کند که باعث مرگ تومور در داخل و اطراف محوطه‌ی استرومایی شود. اثربخشی هدف‌گیری سلولی تایید شده است، اما محدودیت در این است که هدف‌گیری سلولی باید به صورت داخل توموری و درون اندامی انجام شود. مطالعات بیشتری برای تایید اثربخشی آن با توجه به روش تجویز مورد نیاز است.

۳-۴ تنظیم بیان ژن

متالوپروتئینازهای ماتریکس گروهی از آنزیم‌های مورد نیاز برای تجزیه ماتریکس خارج سلولی برای رشد سلول‌های سرطانی در محل‌های متاستاتیک هستند (۳۹). این ماده نقشی کلیدی در تهاجم و گسترش سلول‌های سرطانی در انسان ایفا می‌کند [۴۰]. Cho و همکاران [۲۱] گزارش کردند که زهر زنبور بیان بازدارنده‌های بافتی متالوپروتئینازهای ۱ و ۲ را از بین نمی‌برد و به طور مستقیم توانایی سلول‌های MCF-7 را برای حمله و حرکت با سرکوب بیان MMP-9 مهار می‌کند. مهار فعالیت آنزیم MMP-9 توسط مهار بیان JNK، p39 و NF-

Kb ایجاد شد. در میان اجزای زهر زنبور، ملیتین باعث این اثر می‌شود.

سرطان پستان سه‌گانه منفی و سرطان پستان با گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی-۲ (HER2) مثبت شایع‌ترین سرطان پستان هستند. درمان Anti-HER2 میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان اولیه HER2 مثبت را افزایش می‌دهد. با این حال، زمانی که به پایان مرحله پیشرفته نزدیک می شویم، مقاومت به داروها ایجاد می شود که درمان آن را دشوار می کند. بنابراین تحقیق در مورد روش‌های جایگزین برای درمان تهاجمی سرطان پستان مورد نیاز است [۴۱ و ۴۲]. Dafi و همکاران [۲۲] نشان دادند که زهر زنبور عسل و ملیتین با مهار فسفوریلاسیون لیگاندهای گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) و HER2، مسیر سیگنالینگ پایین دست سلول‌های سرطان پستان را به صورت پویا تنظیم می‌کنند. علاوه بر این، ملیتین به طور خاص به سلول‌های سرطان پستان با بیان بیش از حد HER2 و EGFR واکنش نشان داد و سمیت بیشتری نسبت به زهر زنبور نشان داد.

۳-۵ تجزیه سلولی

سلول‌های دندریتیک مشتق از مونوسیت ،که در سلول‌های پیش‌ساز خون محیطی پر از لیزهای تومور یا آنتی‌ژن تولید می‌شوند، هنگامی که دوباره به بیماران تزریق می‌شوند، واکنش‌های ایمنی ضد توموری را القا می‌کنند [۴۳]. در یک مطالعه، تایید شد که فسفولیپاز A2 باعث بلوغ moDCها از طریق فعال‌سازی آنزیم و NF-kB می‌شود که پروتئین-۱ را فعال می‌کند، یک فاکتور هسته‌ای سلول‌های T فعال شده [۴۴]. Potz و همکاران [۲۹] تلاش کردند تا اثر هم افزایی بین فسفولیپاز (bv-sPLA2) A2 و فسفاتیدیل‌لینوزیتول- (۳،۴)- بیس فسفات (P2) را که در طول بلوغ moDCهای تحریک‌کننده ایمنی واسطه لیز سلولی تومور رخ می‌دهد، تعیین کنند.

برای تعیین کمیت میزان تجزیه سلولی، داده‌ها با اندازه‌گیری[H3] ترکیب تیمیدین به‌دست آمدند. اگرچه ترکیب[H3] تیمیدین به طور مستقیم ظرفیت تجزیه را اندازه‌گیری نمی‌کند، این یک رویکرد حساس برای تشخیص تکثیر تعداد کمی از سلول‌های لیز نشده است که از درمان ترکیبی جان سالم به در می‌برند. Potz و همکاران [۲۹] مهار سلول T-47D و اثرات هم افزایی bv-sPLA2 و PtdIns(3,4) P2 را شناسایی کرد که احتمال واکسن ضد توموری را پیشنهاد می دهد.

نتیجه‌گیری

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین زنان در سراسر جهان است و به دلیل توسعه دستگاه‌های تشخیصی و تغییر در سبک زندگی، تعداد زنانی که به سرطان پستان مبتلا می‌شوند، سالانه در حال افزایش است. جراحی و درمان ضد سرطان به عنوان درمان‌های عمومی سرطان پستان انجام می‌شود. با این وجود کیفیت زندگی بیماران در طول درمان به دلیل عوارض جانبی کاهش یافته است. روش‌های درمانی مختلفی برای کاهش ظرفیت این درمان‌ها در حال بررسی است و پتانسیل سموم مختلف به عنوان عوامل ضد سرطانی در حال بررسی هستند. زهر زنبور موجود در زنبور عسل ماده ای است که تقریباً از ۴۰ ماده فعال تشکیل شده است و به دلیل خواص ضد درد و ضد التهابی آن برای درمان بیماری‌های مرتبط تحت نظر متخصصین استفاده می‌شود.

اخیراً امکان درمان با شیمی درمانی گسترش یافته است و تحقیقات در مورد سرطان‌های پروستات، تخمدان و پستان به طور فعال در حال انجام است. در مورد سرطان تخمدان و پروستات، یک مقاله مروری که مکانیسم اثرات ضد سرطانی زهر زنبور عسل که اجزای آن را نشان می‌دهد منتشر شده است. با این حال مقاله مروری با تمرکز بر سرطان پستان هنوز منتشر نشده است. بر این اساس مطالعه حاضر سعی در جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل مطالعات تجربی منتشر شده در مورد سرطان پستان انسان برای شناسایی اثرات زهر زنبور عسل و اجزای آن بر سلول‌های سرطان پستان و تایید سازوکارهای پایه دارد.

در این مطالعه ما تایید کردیم که زهر زنبور متاستاز سلول‌های سرطان پستان را کنترل می‌کند و زنده‌مانی سلول را متناسب با دوز و زمان کاهش می‌دهد. علاوه بر این سمیت سلولی، آپوپتوز، هدف‌گیری انتخابی، تنظیم بیان ژن و تجزیه‌ی سلولی به عنوان مکانیسم‌های مهار سلولی سرطان پستان شناسایی شد. اثر همولیتیک، که نگران‌کننده‌ترین عارضه جانبی زهر زنبور عسل است، می‌تواند با افزایش گزینش‌پذیری، تنظیم دوز به مقدار مناسب یا استفاده از اثر پیش‌گیرانه moDCs کاهش یابد.

مواد و روش‌ها

۵-۱ منابع داده و جستجوها

در مارس ۲۰۲۲، مطالعه ای در مورد سرطان پستان و درمان زهر زنبور عسل با استفاده از پایگاه‌های الکترونیکی زیر انجام

شد: مدلاین (پابمد)، Science Direct، Excerpta Medica Database، OASIS, KISS (EMBASE). از هر دو اصطلاح MeSH استفاده شده است. ترکیبی از کلمات کلیدی که شامل زهر زنبور عسل ("bee venom" و "melittin") و سرطان پستان ("Breast"، "breast carcinoma"، "breast cancer" "Neoplasms" و "BRCA2 Protein" و یا "BRCA1 Proteins") و ترکیبی از آن‌ها استفاده شد. هیچ محدودیتی نیز در زمان انتشار وجود نداشت.

منبع ها:

1. Berek J.S. *Berek & Novak's Gynecology*. 16th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA: 2019. p. 2796. [Google Scholar]

2. Ahmad A. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance*. 2nd ed. Springer Nature; New York, NY, USA: 2019. [Google Scholar]

3. Sung H.A., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2021;71:209–449. doi: 10.3322/caac.21660. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

4. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics 2021. *CA Cancer J. Clin*. 2021;71:7–33. doi: 10.3322/caac.21654. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. The American Cancer Society Medical and Editorial Content Team . *Understanding a Breast Cancer Diagnosis*. American Cancer Society Inc; Marietta, GA, USA: 2021. [(accessed on 13 May 2002)]. Available online: https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis.html [Google Scholar]

6. Waks A.G., Winer E.P. Breast cancer treatment: A review. *JAMA*. 2019;321:288–300. doi: 10.1001/jama.2018.19323. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

7. Ridner S.H. Pathophysiology of lymphedema. *Semin. Oncol. Nurs*. 2013;29:4–11. doi: 10.1016/j.soncn.2012.11.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

8. Ducic I., Zakaria H.M., Felder J.M., Fantus S. Nerve injuries in aesthetic breast surgery: Systematic review and treatment options. *Aesthet. Surg. J*. 2014;34:841–856. doi: 10.1177/1090820X14536726. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

9. Lyons J.A., Sherertz T. Postmastectomy radiation therapy. *Curr. Oncol. Rep*. 2014;16:361. doi: 10.1007/s11912-013-0361-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

10. Mignot F., Quero L., Guillerm S., Benadon B., Labidi M., Cuvier C., Giacchetti S., Lorphelin H., Cahen-Doidy L., Teixeira L., et al. Ten-year outcomes of hypofractionated postmastectomy radiation therapy of 26 Gy in 6 fractions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2022;112:1105–1114. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.12.154. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

11. Gajski G., Madunic J., Madunic I.V., Zovko T.C., Rak S., Breljak D., Osmak M., Vrhovac V.G. Anticancer effects of natural products from animal and plant origin. *Biomed. Res. Ther*. 2017;4:118. doi: 10.15419/bmrat.v4iS.316. [CrossRef] [Google Scholar]

12. Shapira A., Benhar I. Toxin-based therapeutic approaches. *Toxins*. 2010;2:2519–2583. doi: 10.3390/toxins2112519. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

13. Grenda T., Grenda A., Krawczyk P., Kwiatek K. Botulinum toxin in cancer therapy-current perspectives and limitations. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2022;106:485–495. doi: 10.1007/s00253-021-11741-w. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14. 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;24:2997. doi: 10.3390/molecules24162997. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

15. Chen J., Guan S.M., Sun W., Fu H. Melittin, the major pain-producing substance of bee venom. *Neurosci. Bull*. 2016;32:265–272. doi: 10.1007/s12264-016-0024-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

16. Moga M.A., Dimienescu O.G., Arvătescu C.A., Ifteni P., Pleş L. Anticancer activity of toxins from bee and snake venom-an overview on ovarian cancer. *Molecules*. 2018;23:692. doi: 10.3390/molecules23030692. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Badawi J.K. Bee venom components as therapeutic tools against prostate cancer. *Toxins*. 2021;13:337. doi: 10.3390/toxins13050337. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

18. Li B., Gu W., Zhang C., Huang X.Q., Han K.Q., Ling C.Q. Growth arrest and apoptosis of the human hepatocellular carcinoma cell line BEL-7402 induced by melittin. *Onkologie*. 2006;29:367–371. doi: 10.1159/000094711. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

19. Kamran M.R., Zargan J., Keshavarzalikhani H., Hajinoormohamadi A. The comparative cytotoxic effects of *Apis mellifera* crude venom on MCF-7 breast cancer cell line in 2D and 3D cell culture. *Int. J. Pept. Res. Ther*. 2020;26:1819–1828. doi: 10.1007/s10989-019-09979-0. [CrossRef] [Google Scholar]

20. Sharkawi F.Z., Saleh S.S., Sayed A.F.M. Potential anticancer activity of snake venom, bee venom and their components in liver and breast carcinoma. *Int. J. Pharm. Sci. Res*. 2015;6:3224–3235. [Google Scholar]

21. Cho H.J., Jeong Y.J., Park K.K., Park Y.Y., Chung I.K., Lee K.G., Yeo J.H., Han S.M., Bae Y.S., Chang Y.C. Bee venom suppresses PMA-mediated MMP-9 gene activation via JNK/p38 and NF-kappaB-dependent mechanisms. *J. Ethnopharmacol*. 2010;127:662–668. doi: 10.1016/j.jep.2009.12.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

22. Duffy C., Sorolla A., Wang E., Golden E., Woodward E., Davern K., Ho D., Johnstone E., Pfleger K., Redfern A., et al. Honeybee venom and melittin suppress growth factor receptor activation in HER2-enriched and triple-negative breast cancer. *NPJ Precis. Oncol*. 2020;4:24. doi: 10.1038/s41698-020-00129-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

23. Jung G.B., Huh J.E., Lee H.J., Kim D., Lee G.J., Park H.K., Lee J.D. Anti-cancer effect of bee venom on human MDA-MB-231 breast cancer cells using Raman spectroscopy. *Biomed. Opt. Express*. 2018;9:5703–5718. doi: 10.1364/BOE.9.005703. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

24. Yeo S.W., Seo J.C., Choi Y.H., Jang K.J. Induction of the growth inhibition and apoptosis by beevenom in human breast carcinoma MCF-7 Cells. *J. Korean Acupunct. Mox. Med. Sci*. 2003;20:45–62. [Google Scholar]

25. Hematyar M., Soleimani M., Es-Haghi A., Rezaei Mokarram A. Synergistic co-delivery of doxorubicin and melittin using functionalized magnetic nanoparticles for cancer treatment: Loading and in vitro release study by LC-MS/MS. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol*. 2018;46:S1226–S1235. doi: 10.1080/21691401.2018.1536063. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

26. Moghaddam F.D., Akbarzadeh I., Marzbankia E., Farid M., Khaledi L., Reihani A.H., Javidfar M., Mortazavi P. Delivery of melittin-loaded niosomes for breast cancer treatment: An in vitro and in vivo evaluation of anti-cancer effect. *Cancer Nanotechnol*. 2021;12:14. doi: 10.1186/s12645-021-00085-9. [CrossRef] [Google Scholar]

27. LeBeau A.M., Brennen W.N., Aggarwal S., Denmeade S.R. Targeting the cancer stroma with a fibroblast activation protein-activated promelittin protoxin. *Mol. Cancer Ther*. 2009;8:1378–1386. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-1170. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

28. 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;11:1109. doi: 10.3390/cancers11081109. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

29. Putz T., Ramoner R., Gander H., Rahm A., Bartsch G., Thurnher M. Antitumor action and immune activation through cooperation of bee venom secretory phospholipase A2 and phosphatidylinositol-(3,4)-bisphosphate. *Cancer Immunol. Immunother*. 2006;55:1374–1383. doi: 10.1007/s00262-006-0143-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

30. Kanaani L., Javadi I., Ebrahimifar M., Shahmabadi H.E., Khiyavi A.A., Mehrdiba T. Effects of cisplatin-loaded niosomal nanoparticles on BT-20 human breast carcinoma cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2017;18:365–368. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

31. Kumar G.P., Rajeshwarrao P. Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery—An overview. *Acta Pharm. Sin. B*. 2011;1:208–219. doi: 10.1016/j.apsb.2011.09.002. [CrossRef] [Google Scholar]

32. Edmondson R., Broglie J.J., Adcock A.F., Yang L. Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors. *Assay Drug Dev. Technol*. 2014;12:207–218. doi: 10.1089/adt.2014.573. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

33. Chitcholtan K., Sykes P.H., Evans J.J. The resistance of intracellular mediators to doxorubicin and cisplatin are distinct in 3D and 2D endometrial cancer. *J. Transl. Med*. 2012;10:38. doi: 10.1186/1479-5876-10-38. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

34. Nath S., Devi G.R. Three-dimensional culture systems in cancer research: Focus on tumor spheroid model. *Pharmacol. Ther*. 2016;163:94–108. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

35. Evans V.G. Multiple pathways to apoptosis. *Cell. Biol. Int*. 1993;17:461–476. doi: 10.1006/cbir.1993.1087. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Shi L., Nishioka W.K., Th'ng J., Bradbury E.M., Litchfield D.W., Greenberg A.H. Premature p34cdc2 activation required for apoptosis. *Science*. 1994;263:1143–1145. doi: 10.1126/science.8108732. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

37. Ghilardi C., Chiorino G., Dossi R., Nagy Z., Giavazzi R., Bani M. Identification of novel vascular markers through gene expression profiling of tumor-derived endothelium. *BMC Genom*. 2008;9:201. doi: 10.1186/1471-2164-9-201. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

38. Xia Q., Zhang F.F., Geng F., Liu C.L., Xu P., Lu Z.Z., Yu B., Wu H., Wu J.X., Zhang H.H., et al. Anti-tumor effects of DNA vaccine targeting human fibroblast activation protein α by producing specific immune responses and altering tumor microenvironment in the 4T1 murine breast cancer model. *Cancer Immunol*. Immunother. 2016;65:613–624. doi: 10.1007/s00262-016-1827-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

39. Rahman K.M., Sarkar F.H., Banerjee S., Wang Z., Liao D.J., Hong X., Sarkar N.H. Therapeutic intervention of experimental breast cancer bone metastasis by indole-3-carbinol in SCID-human mouse model. *Mol. Cancer Ther*. 2006;5:2747–2756. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0221. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

40. Mondal S., Adhikari N., Banerjee S., Amin S.A., Jha T. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: A minireview. *Eur. J. Med. Chem*. 2020;194:112260. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112260. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

41. de Melo Gagliato D., Jardim D.L., Marchesi M.S., Hortobagyi G.N. Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer. Oncotarget. 2016;7:64431–64446. doi: 10.18632/*oncotarget*.7043. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

42. Shah S.P., Roth A., Goya R., Oloumi A., Ha G., Zhao Y., Turashvili G., Ding J., Tse K., Haffari G., et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature*. 2012;486:395–399. doi: 10.1038/nature10933. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Den Brok M.H., Nierkens S., Figdor C.G., Ruers T.J., Adema G.J. Dendritic cells: Tools and targets for antitumor vaccination. *Expert Rev. Vaccines*. 2005;4:699–710. doi: 10.1586/14760584.4.5.699. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. Perrin-Cocon L., Agaugué S., Coutant F., Masurel A., Bezzine S., Lambeau G., André P., Lotteau V. Secretory phospholipase A2 induces dendritic cell maturation. *Eur. J. Immunol*. 2004;34:2293–2302. doi: 10.1002/eji.200324797. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Anticancer Activity of Bee Venom Components against Breast Cancer

Mohammad Arad Zandieh[1], Saied Bokaie[1]*

1- Department of Food Hygiene and Quality Control, Division of Epidemiology and Zoonoses, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

DOI: 10.22034/HBSJ.2023.362786.1142

Abstract

While the survival rate has increased due to treatments for breast cancer, the quality of life has decreased because of the side effects of chemotherapy. Various toxins are being developed as alternative breast cancer treatments, and bee venom is drawing attention as one of them. We analyzed the effect of bee venom and its components on breast cancer cells and reviewed the mechanism underlying the anticancer effects of bee venom. Data up to March 2022 were searched from PubMed, EMBASE, OASIS, KISS, and Science Direct online databases, and studies that met the inclusion criteria were reviewed. Among 612 studies, 11 were selected for this research. Diverse drugs were administered, including crude bee venom, melittin, phospholipase A2, and their complexes. All drugs reduced the number of breast cancer cells in proportion to the dose and time. The mechanisms of anticancer effects included cytotoxicity, apoptosis, cell targeting, gene expression regulation, and cell lysis. Summarily, bee venom and its components exert anticancer effects on human breast cancer cells. Depending on the mechanisms of anticancer effects, side effects are expected to be reduced by using various vehicles. Bee venom and its components have the potential to prevent and treat breast cancer in the future.

Key words: Bee Venom; Melittin; Phospholipase A2; Breast Cancer

Corresponding Author: Saied Bokaie
Email: S.bokaie@ut.ac.ir