

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

MELİTTİN VE KANSER TEDAVİSİ: NANOTEKNOLOJİK BAKIŞ AÇISI

Melittin and Cancer Treatment: Nanotechnological Perspective

Aydan Füliden AĞAN¹, Meral KEKEÇOĞLU²

¹Düzce Üniversitesi, Arıcılık Araştırma Geliştirme ve Uygulama Merkezi (DAGEM), Düzce, TÜRKİYE,

¹Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara, TÜRKİYE, Aydan Füliden AĞAN, ORCID No: 0000-0002-4319-6264
Yazışma Yazarı / Corresponding Author: E-mail: aydanagan@gmail.com

²Düzce Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Konuralp, Düzce, TÜRKİYE,

²Düzce Üniversitesi, Arıcılık Araştırma Geliştirme ve Uygulama Merkezi (DAGEM), Düzce, TÜRKİYE, ORCID No: 0000-0002-2564-8343, E-mail: meralkekecoglu@gmail.com.

Geliş Tarihi / Received: 23.08.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 13.09.2020

DOI:10.31467/uluaricilik.784365

ÖZ

Kanser, insan sağlığını tehdit eden en önemli sağlık sorunlarından birisi olmaya devam etmektedir. Günümüzde kanser hastalığını tedavilerinde cerrahi yöntemler, kemoterapi, radyoterapi, immunoterapi, kanser aşılı gibi yöntemler kullanılmaktadır. Ancak başta kemoterapi olmak üzere bu tedavi yöntemlerinin bazı yan etkilere neden olması, doğal ürünlere olan ilgiyi arttırmıştır. Arı zehrinin peptit bileşenlerinden biri olan melittin, kanser tedavisinde kullanılan en önemli etken maddelerinin başında gelir. Melittinin anti-kanser etkinliği daha önce yapılan araştırmalarla çeşitli kanser türlerinin tedavisinde pre-klinik olarak test edilmiştir. Ancak bu pre-klinik sonuçların kliniğe uygulanabilmesi için, başta melittinin neden olduğu hemolitik aktivite, spesifik olmayan toksisite ve bozunma gibi sorunların üstesinden gelinmelidir. Bu amaçla melittinin çeşitli nanopartiküller ile bir araya getirilerek, melittinin kanserli hücreyi hedefleyebileceği platformlar sunulmuştur. Bu derlemede, henüz çok güncel ve halen geliştirilmekte olan arı zehri bileşenlerinin çeşitli kanser türlerinin tedavisine yönelik in-vitro ve in-vivo uygulamalarına dair mevcut literatür, nanoteknolojik uygulamalar açısından bir araya getirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kanser, Arı Zehri, Melittin, Nanoteknoloji.

ABSTRACT

Cancer continues to be one of the most important health problems threatening human health. Recently, methods such as surgical methods, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, cancer vaccines are used in the treatment of cancer. However, the fact that these treatment methods, especially chemotherapy, cause some side effects, the interest in natural products has increased. Melittin, one of the peptide components of bee venom, is one of the most important active ingredients used in cancer treatment. The anti-cancer efficacy of Melittin has been pre-clinically tested in treatment of various types of cancer with previous research. However, in order for these pre-clinical results to be applied to the clinic, problems such as hemolytic activity caused by melittin primarily, nonspecific toxicity and degradation should be overcome. In this review, the current literature on the in-vitro and in-vivo applications of bee venom components for the treatment of various cancer types, which are very current and still under development, are brought together in terms of nanotechnological applications.

Key words: Cancer, Bee Venom, Melittin, Nanotechnology.

EXTENDED ABSTRACT

Goal: Anti-cancer activity of bee venom has been revealed in many different studies from past to present. Bee venom contains more than 15 different peptides, among them, the anti-cancer potential of melittin has been revealed. Due to the lytic structure of melittin, it affects the healthy cell structure with its release to the body. In this review, where the cancer cell-focused release of melittin is targeted, it is focused on targeting cancer cells by combining melittin with different nanotechnological platforms.

Discussion: Although the subject of nanotechnology is still developing and new materials are discovered in the world, it is quite an innovative approach to combine such materials with natural components known to have anti-cancer activity. In addition, it can be quite difficult to synthesize nanoparticles and synthesize them together with melittin, a natural peptide. The research that melittin-nanoparticle complexes synthesized by overcoming such difficulties target cancer tissue has been the subject of this review. Nanoparticles, which are very current in biomedical use in recent years, have been brought together with melittin and anti-cancer activities have been tried to be revealed.

Conclusion: Besides the use of natural products, the use of active ingredients obtained from natural products is quite common in chemotherapeutic drug development researches. Combining these components with the nanoparticle is a highly innovative approach, but the synthesis of these nanoparticle complexes requires knowledge and experience. Therefore, multidisciplinary work in academia and industry is expected to yield much more productive results in cancer research.

GİRİŞ

Kanser, dünya çapında en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Sağlıklı hücrelerin kontrolsüz bir şekilde farklılaşp çoğalması sonucu, farklı dokulara yayılabilen (metastaz) ölümcül bir hastalıktır. Kanser vakalarına sebep olabilecek pek çok farklı etken olabilmekle beraber, bunların başında genetik faktörler gelmektedir. Bu faktörleri sağlıklı beslenme ve çevresel kirlenmeler izlemektedir (Frankish, 2003). Bu etkenler tek başına kanser sebebi olabileceği gibi çoğunlukla farklı etkenlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkarlar (Siegel, Miller, ve Jemal, 2016). Her yıl 10 milyondan fazla yeni hastaya kanser teşhisi konulmaktadır.

Dünya çapında ölümlerin yaklaşık %12'lik bir kısmını ise kanser vakaları oluşturmaktadır (Frankish, 2003). 2030 yılına kadar yaklaşık 21,7 milyon kişinin kanser dolayısıyla ölebileceği tahmin edilmektedir (Torre vd., 2015). Dolayısıyla her geçen gün daha az yan etkiye sahip olan ve daha etkili tedavi protokolleri araştırılmaktadır. Kanser hastalarında radyasyon tedavisi, cerrahi, kemoterapi, immunoterapi ve hormon tedavileri kullanılmaktadır. Bu tedaviler içerisinde kemoterapi halen en etkin kullanılan tedavi yöntemidir. Kemoterapi uygulamalarında kullanılan kemoterapötikler hastanın immün sistemini baskılaması nedeniyle çok ciddi yan etkilere sebep olabilmektedir (Ferlay vd., 2015; Lai, Visser-Grieve, ve Yang, 2012; Siegel vd., 2016). Bu durum kanser tedavisinde alternatif tedavilere yönelimi arttırmıştır (Aliyazicioglu, 2019; Kim, Park, ve Lee, 2019; C. C. Liu vd., 2014; Phan, 2014). Bu anlamda; doğal ürünlerden elde edilen bir takım etkin bileşikler kanser tedavisinde umut vadecici olmuştur.

Çeşitli canlı organizmaların genellikle kendini savunmak amacıyla kullanmış olduğu toksinler; diğer organizmaları öldürebilen veya yaralayabilen protein ve peptitleri içerir. Bu bileşenlerin kanser üzerindeki etkisi anti-kanser aktivite olabiliyorken bazı bileşenleri anjiyogenezi ve tümör gelişimini inhibe edebilmektedir (Oršolić, 2012). Bu bağlamda özellikle arı zehri anti-kanser etkinliği açısından ciddi bir potansiyele sahiptir (Aliyazicioglu, 2019; Gajski ve Garaj-Vrhovac, 2013; Le, Suh, ve Oh, 2019; Moga, Dimienescu, Arvătescu, Ifteni, ve Pleş, 2018; Oršolić, 2012). Bu anti-kanser etki çeşitli patolojik fizyolojik durumlarda ortaya çıkan apoptoza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Wong, 2011). Bu süreç çeşitli hücresel sinyal mekanizmalarının etkisi altında ortaya çıkmaktadır. Arı zehrinin NCI-H1299 akciğer kanseri üzerinde etkisinin araştırıldığı çalışmada kanserli hücrelerin apoptoza uğradığı, COX-2 mRNA ekspresyonunun ve PGE2 sentezinin arı zehri tarafından inhibe edildiği belirlenmiştir (Jang vd., 2003). Diğer bir akciğer kanseri hücreleri üzerine gerçekleştirilen çalışmada, ölüm reseptörü 3 (DR3) ekspresyonu artması NF-κB yolağının inhibisyonu ile apoptotik hücre ölümünü indüklenmiştir (Kollipara vd., 2014). Arı zehrinin prostat kanseri üzerinde etkileri in-vitro ve in-vivo koşullarda araştırılması sonucu NF-κB yolağının inaktivasyonu yoluyla kanserli hücre ölümünün gerçekleştiği ileri sürülmüştür (Choi vd., 2014). Arı zehri ve melittinin SKOV3 ve PA-1 yumurtalık kanseri hücrelerinde ölüm reseptörlerinin

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

indüksiyonu ve JAK2/STAT3 yolağının inhibisyonu yoluyla apoptotik hücre ölümünü indüklediğini tespit edilmiştir (Jo vd., 2012a).

Arı Zehri

Arı zehri, arıların kendilerini korumak için kullandıkları kimyasal bir savunma maddesidir. Arı zehri, arının karın boşluğunda bulunan zehir bezinden salgılanır. Oldukça etkili ve karmaşık bir karışım olan bu toksin içeriğinde melittin (zehir içeriğinin en büyük bileşeni), apamin, adolapin, mast hücresi degranüle edici (MCD) peptit, enzimler (fosfolipaz A₂ ve hiyaluronidaz) ve ayrıca çeşitli farmasötik özelliklere sahip olan histamin, dopamin ve norepinefrin gibi peptit olmayan bileşenleri içermektedir (Habermann, 1972; Raghuraman ve Chattopadhyay, 2007).

Melittin arı zehri içerisinde en fazla bulunan 26 aminoasitten oluşan bir peptittir. Melittinin aminoasit dizisi Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln-Gln olarak tanımlanmıştır (Gevod, 1984). Fosfolipaz A₂, kuru zehrin %10-12'lik bir kısmını oluşturan yüksek alerjen özelliğe sahip olması dolayısıyla canlı hücre membranını harap etmektedir (Lad ve Thomas Shier, 1979). Apamin ise en küçük nörotoksik bileşeni olmakla beraber en iyi bilinen özelliği Ca²⁺ ile aktive olan K⁺ kanallarını inhibe etmektedir (Banks vd., 1979). Adolapin anti-inflamatuar, ağrı kesici ve COX inhibitör olmasıyla bilinmektedir. Aynı zamanda fosfolipaz A₂ inhibitörüdür (K. Koburova, S. Michailova, 1985). MCD peptit ise çok düşük oranda histamin salgılamaktadır. Öte yandan mast hücrelerini inhibe etmektedir (Billingham, Morley, Hanson, Shipolini, ve Vernon, 1973; Habermann, 1972; Hanson, Morley, ve Soria-Herrera, 1974).

Arı zehri; geleneksel tıpta romatoid artrit, multiple skleroz gibi kronik rahatsızlıklarının yanı sıra tümör ve cilt hastalıkları da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır (J. Chen ve Lariviere, 2010; S. Y. Chen, Zhou, ve Qin, 2018; Senel, Kuyucu, ve Süslü, 2014). Arı zehrinin kanserin önlenmesinde etkili olan hücre ölüm mekanizmalarını (apoptozu ve nekroz) tetiklediği tespit edilmiştir (Park vd., 2011). Arı zehrinin in-vitro ve in-vivo ortamda gerçekleştirilmiş olan araştırmalarda kanser hücrelerinin çoğalmasını ve tümör büyümesini inhibe ettiği ortaya konmuştur (Huh vd., 2010; Ip vd., 2008; Li vd., 2006; Ling vd., 2005; Moon vd., 2006; Moreno ve Giral, 2015; Oršolić, Šver, Verstovšek, Terzić, ve Bašić, 2003;

Russell vd., 2004; Soman vd., 2009; Tu, Wu, Hsieh, Chen, ve Hsu, 2008). Arı zehrinin kendisi nosiseptif ve nörotoksik olarak etki ederken, güncel çalışmalarla beraber arı zehrinin anti-mutajenik, anti-inflamatuar ve anti-nosiseptif ve anti-kanser etkileri ortaya konmuştur (Huh vd., 2010; Ip vd., 2008; Li vd., 2006; Ling vd., 2005; Moon vd., 2006; Moreno ve Giral, 2015; Oršolić vd., 2003; Russell vd., 2004; Soman vd., 2009; Tu vd., 2008; Varanda, Monti, ve Tavares, 1999).

Arı Zehrinin Anti Kanser Etkisi

Son dönemde kanser araştırmalarında alternatif ve doğal ürünlerin rolü oldukça artmıştır. Arı zehri tümör hücresi büyümesini inhibe etmekle beraber, apoptozu indükleyerek hücre ölümüne sebep olabilmektedirler. Bu doğal bileşiklerin insan tümörlerinde alternatif bir ilaç olarak kullanımı üzerine araştırmalar günden güne artmaktadır (Gajski, Domijan, ve Garaj-Vrhovac, 2010; Gajski ve Garaj-Vrhovac, 2015; Gajski ve Garaj-Vrhovac, 2008, 2010, 2011; X. Liu, Chen, Xie, ve Zhang, 2002; Oršolić, 2012; Orsolice vd., 2003; Oršolić vd., 2003; Orsolice v.d. 2003a, Orsolice v.d. 2003b, Son vd., 2007). Arı zehrinin apoptozu indüklemesiyle kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği öne sürülmüş ve bu alanda etkinliğinin ortaya konulmasını amaçlayan araştırmalar; meme (Jeong vd., 2014), hepatosellüler karsinom (X. Wang vd., 2015), yumurtalık (Jo vd., 2012b), prostat (Park vd., 2011), melanom (Tu vd., 2008), akciğer (Choi vd., 2014), lösemi (Moon vd., 2006) ve servikal (Oršolić, 2009) kanser türlerinde ortaya konmuştur.

Arı zehrinin anti-kanser özelliği bilinmesine rağmen nano-plaformlar ile buluşturularak doku ya da organ spesifik kullanımına yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Biniecka vd., 2017; Daniluk vd., 2019; H. Liu vd., 2019; Qi vd., 2019; Rady vd., 2017).

Anti Kanser Tedavi ve Nanomalzeme

Birçok canlının kendini korumak amacıyla üretmiş olduğu, farmakolojik olarak aktif peptit ve proteinler biyoteknoloji ve genetik mühendisliğinin gelişmesiyle, terapötik ilaç tedavisi için iyi bir aday olmuştur. Bu ilaçların oral yolla uygulanmasında ilacın bir kısmı sindirim sisteminde parçalanarak elimine olduğundan beklenen etki sağlanamamaktadır. Bu etkiyi azaltabilmek ya da ortadan kaldırabilmek amacıyla lipozom, mikroemülsiyonlar, mikropartikül taşıyıcılar ve nanopartiküller kullanılmaktadır. Diğer yandan nanopartiküllerin polimer yapısı ilacı dış etkenlerden

koruyarak salınımını kolaylaştırmaktadır (Yang, Cui, Shi, Cun, ve Wang, 2009). Nanopartiküller aracılığıyla; ilaç salınımında ilacın bozunması, çeşitli toksik olabilecek etkileri ya da düşük terapötik etkinlik gibi bir takım sorunlar aşılabilecektir (McClements, 2018; Muhamad, Plengsuriyakarn, ve Na-Bangchang, 2018; Riley ve Vermerris, 2017; L. Wang, Zheng, ve Xie, 2018).

Nanopartiküllerin kanser tedavisinde kullanımı pek çok farklı yaklaşımla araştırılmaktadır (Peer vd., 2007; Yezhelyev vd., 2006). İdeal bir nanotaşıyıcı, melittin gibi sitolitik özellik gösteren peptitlerin sitotoksitesini güvenli bir şekilde iletmek için koruma yeteneğine sahip olmakla kalmayacak, aynı zamanda nanopartikülün kullanım oranını ve anti-kanser verimliliğini artırmak için fizikokimyasal özellikleri optimize edecektir (Huang vd., 2013).

Bal arısı zehrinden elde edilen melittin, membran yapısını fiziksel ve kimyasal olarak bozar ve hücre membranının geçirgenliğini artırır (Soman vd., 2009). Melittin hücre zarının fosfolid yapısını eriterek, hızlıca hücre içerisine taşınır, organel zarlarını deforme eder ve biyokimyasal değişikliklere sebep olabilir (Soman vd., 2009). Melittinin lipofilikliğini arttırmak için sodyum dodesil sülfat (SDS) ile birleştirilmiş ve melittin/SDS kompleksinin fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri meme kanseri hücreleri MCF-7 üzerinde MTT (3- (4,5-dimetiltiyazol-2-il) -2,5-difenil tetrazolium bromür) yöntemi ile test edilmiştir. Bu çalışmada melittin ve Mel/SDS arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Yang vd., 2009).

Diğer bir yandan farklı bir nanopartikülden faydalanan çalışmada; sitolitik peptitler ve standart kemoterapötik ilaçlarla kombine terapisinin sinerjik etkili olabileceği nanoemülsiyon-peptit kompleksi araştırılmıştır. Bu kompleks spesifik olmayan amfipatik peptit melittini bir perflorokarbon nanoparçacığının dış lipid tek tabakasına dahil edilerek sitolitik peptitler için bir nano ölçekli salınım aracı geliştirilmesi amaçlanmıştır. Perflorokarbon nanopartikülleri gibi sentetik nano ölçekli araçların, hem yerleşik katı tümörleri hem de prekanseröz lezyonları öldürmek için esnek, pasif ve aktif moleküler hedefleme ile güçlü bir sitolitik peptit (melittin) modeli sağlayabildiği gösterilmiştir (Soman vd., 2009).

Kanser tedavilerinde yeni yaklaşımlardan birisi olan tam (complete) ya da parçalanmış (fragmentated) antikorların lipozomlara konjuge edilmesi aracılığıyla ilaçların neden olduğu yan etkiler azaltılabilmektedir.

Bu amaçla; kötü prognozlu meme ve yumurtalık kanserlerinde kullanılan ilaçlardan birisi olan transtuzumab, insan epidermal büyüme faktörünü (HER2) hedeflemektedir. Transtuzumab taşıyan ve melittin içeren pegile immünolipozomlar insan epidermal büyüme faktörünü (HER2) hedefleyerek, HER2 ekspresyon seviyelerinde korelasyon halinde azalma tespit edilmiştir (Barrajón-Catalán vd., 2010).

Melittin bazı kanser tedavilerinde özellikle in-vivo uygulamalarda hücre zarını parçalayıcı (sitolitik) etkisinden ötürü kan hücrelerinde hemolize sebep olabilmektedir. Hemolitik etkiyi azaltabilmek amacıyla hedef proteine odaklanan antikorlar ile konjuge edilen melittin formülasyonu çözüm olmuştur. Bu konjugasyonların lipozom ile oluşturulması fosfolipid iki tabakalı membranlar melittin tarafından bozulabileceği için uygun olmamıştır. Araştırma verilerine göre R-melittin pozitif yükünün ve sitotoksitesinin çok küçük lipid nanopartiküller içinde başarılı bir şekilde korunduğunu ortaya koymuştur. R-melittin damar içi enjeksiyon yoluyla uygulanmasıyla tümör büyümesini inhibe ettiği ortaya konmuştur (Huang vd., 2013).

Kanser dokusunun hedeflendiği çalışmalarda dolaşıma verilen etken maddenin etkin bir şekilde ulaştırılabilmesi için araştırmalar devam etmektedir. Bu araştırmalardan nano ölçekli düzeyde, sert çekirdekli misel (RCM) sistemleri amfifilik PS67-b-PAA27 (polistiren-b-poliakrilik asit) (PRCM) veya fosfolipidler (lesitin PC) (LRCM) ile kapsülleme yapılmıştır. In-vitro deneylerde meme kanseri hücre hatları MDA-MB-231 ve MCF7 kullanılmıştır. Melittinin lipid kapsüllenmiş (Lipobee) ve polimerik kapsüllenmiş (Polybee) formülasyonları hücre sitotoksitesine deneyleri MTT (3- (4,5-dimetiltiyazol-2-il) -2,5-difenil tetrazolium bromür) testi ile gerçekleştirilmiş ve sonuçta Lipobee, kapsüle edilmemiş melittine kıyasla önemli ölçüde daha yüksek anti-kanser etkinlik göstermiştir (Misra, Ye, Kim, ve Pan, 2015).

Jallouk'un 2015 yılında gerçekleştirdiği araştırmasında tümör dokusunda aşırı eksprese edilen önemli bir proteaz matris metalloproteinaz-9 (MMP-9) tarafından aktive edilebilen bir melittin türevi sentezlemiştir, bu melittinin perflorokarbon nanopartiküller üzerinde yüklenmesi sağlanmıştır. Bu sayede daha önceki çalışmalarda karşılaşılan sistemik uygulama zorlukları ve zayıf farmakokinetik özelliklerinin sebep olduğu olumsuzluklar ortadan kaldırılabilecektir. In-vivo denemelerinde melanom

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

fare modelinde damar içi uygulanmış ve tümör büyüme oranını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Nanopartiküllere bağlı ilaç dört kat daha hızlı bir şekilde MMP-9 aktivasyonunu sağlamıştır (Jallouk 2015).

Mellitinin hemolitik etkisini dolaşımda da göstermiş olduğu için bu sorunun üstesinden gelebilmek ve aynı zamanda da etkisini kaybetmeden kanserli dokuya ulaşabilmesini sağlamak amacıyla araştırmalar devam etmektedir. Bei ve ark. 2015, bu ikilemi ortadan kaldırmaya yönelik önemli bir gelişme kaydetmişlerdir. Zitteriyonik glikol kitosanı disülfür bağı ile bir araya getirerek mellitin taşıyımını sağlamaya çalışmıştır. Zitteriyonik özelliği dolayısıyla süksinik anhidrid modifiye glikol kitosan (SA-GCS) fizyolojik pH'da negatif yüklenirken, mellitin pozitif yüklenir ve birlikte kompleks bir yapı oluşturabilirler. Bu yapı hava oksidasyonu ile daha da stabil bir hal alır. Bu formülasyonlar HCT-116 kolon kanseri hücresi, MCF-7 meme kanseri hücreleri, SKOV-3 yumurtalık kanseri hücrelerinde uygulanmış ve özellikle kolon kanseri hücrelerinde (HCT-116) 5 uM'lik konsantrasyonu %100 etkili bulunmuştur. Bu araştırma sonucu mellitin dolaşımda neden olduğu hemolitik etki büyük oranda ortadan kaldırılmıştır (Bei, Bindu, Remant, ve Peisheng, 2015).

İran bal arısı zehrinden mellitin saflaştırılmış ve akım sitometri analizi sonuçlarına göre, mellitinin 1 ug/ml'den daha yüksek konsantrasyonlarda servikal kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği tespit edilmiştir (Zarrinnahad vd., 2018).

İlaç salınımindaki zorlukları aşmak amacıyla pek çok farklı nanopartikül kullanılmakla birlikte son zamanlarda iki boyutlu nanopartiküllerin ilaç salınımindaki kullanımı gündeme gelmiştir. Karbon nanopartiküllerinin biyoyumluluğu ve küçük boyutları sayesinde biyomedikal alanda kullanımı artmaktadır. Grafen oksitli nano taşıyıcılar, kanser ilacı, doksorubisini doğrudan hücrenin çekirdeğine iletmek için kullanılmıştır (Zhou, Zhou, ve Xing, 2014). Nanodiamond aracılı doksorubisinin meme kanserinin akciğer metastazını inhibe ettiği tespit edilmiştir (Xiao vd., 2013). Diğer taraftan karbon nanopartiküllerinin, in-vitro hücre kültüründe glioma hücreleri üzerinde litik ajan olan mellitin ile nanopartiküller aracılı salınımları araştırılmıştır. Mellitin U87 insan glial tümör hücresi hedefleyebilmesi amacıyla saf grafen (GN), nanografen oksit (nGO), grafit (G), nanodiamond (UDD) ve hiyerarşik nanoporöz karbonlar (HNC'ler)

kullanılmıştır. Bu araştırma sonucunda UDD, GN ve nGO nanopartikülleri mellittine kıyasla çok daha öldürücü olmakla beraber karbon nanopartiküllerin kanser tedavisinde kullanımı için umut verici olduğu tespit edilmiştir (Biniecka vd., 2017).

Meme kanseri hücre hattı (MCF-7 ve MDA-MB-231) üzerinde gerçekleştirilen araştırmada nano partiküllerin kanser hücreleri üzerindeki etkileri ortaya konmuştur. Bu amaçla grafen oksit, saf grafen ve elmas kullanılmıştır. Araştırmada geçirimli elektron mikroskopisi, zeta potansiyeli ölçümleri ve hücre canlılığı ve membran bütünlüğü değerlendirilmiştir. Sonuçta nano grafen oksit ile mellitin kompleksinin mellittine göre daha güçlü toksik etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur. Grafen oksit, saf grafen ve elmas ve mellitin kompleksleri mellittine kıyasla nekroz seviyesini azaltmış fakat tamamen ortadan kaldırmamıştır (Daniluk vd., 2019).

Diğer bir güncel araştırmada ise grafen oksit (GO) bazlı manyetik nanokompozitlerin (PEG-GO-Fe₃O₄) ve PEG-GO-Fe₃O₄/MEL kompleksleri insan rahim ağzı kanseri HeLa hücrelerinde incelenmiştir. Sonuçta PEG-GO-Fe₃O₄/MEL'in HeLa hücreleri üzerindeki toksik etkisini belirgin bir şekilde artırmakla kalmayıp aynı zamanda hücre zarında hücre lizisi yaparak por oluşumuna neden olmuştur (Qi vd., 2019).

Nanopartikül aracılığı ile kanser tedavisinde farklı bir yaklaşım olan fototermal terapi (FTT), nanomateriyallerin fotosensitizatör olarak kullanılarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi aracılığıyla immunojenik hücre ölümüdür. Glioblastoma tedavisine yönelik düşük toksisite ve yüksek biyoyumluluğu olan, fototermal kanser tedavisin hedeflendiği araştırmada, Mellitin-RADA₃₂-Indocyanine green (ICG) hidrojel (MRI hidrojel) sentezlenmiştir. Bu çalışmada, glioblastomaların FTT'si için peptit hidrojel omurgasında mellitin ve hidrojel matrisinde ICG içeren yeni bir Mellitin-RADA₃₂-Indosiyenin yeşili (ICG) hidrojel ("MRI hidrojel") sentezlenmiştir. C6 glioma hücresinde in-vitro ve in-vivo analizleri gerçekleştirilen araştırmada sitotoksik özellikleri karşılaştırıldığında yakın özellik göstermiştir. In-vivo analizlerinde MRI hidrojel uygulanan hayvanlarda biyodağılımı, tümör büyüklüğü, PAT görüntüleri analiz edilmiştir. Sonuçta MRI hidrojel grupları kontrol gruplarına kıyasla tümör boyutunu ve tümör rekürrens oranını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Jin vd., 2017). Aljinate, biyoyumluluk, düşük immunojenite

ve suda çözünürlük gibi önemli biyolojik özellikleri nedeniyle kanser tedavisinde alternatif bir taşıyıcı olarak önem kazanmıştır. Bu çalışma aljinattan bir oligopeptid-yan zincirinin türetilmesinin melittin için spesifik bir bağlanma yeri sunduğunu ve kanser kemoterapisinde daha etkin rol alabildiğini göstermiştir (Wattanukul vd., 2019a). Bu alanda geliştirilen oligopeptit-aljinat nano partiküllerine, melittinin yüklenmesi ile doksorubisin yükleme etkinliği iki kattan fazla artırabilmiştir. Bunu test etmek amacıyla Caco-2 hücresinde 2.5 uM serbest melittin uygulanmış ve neredeyse hiçbir etkinlik göstermemiştir. Bu oligopeptit-aljinat nanopartiküllerine melittinin yüklenmesi ile hücrelerin %80'inden fazlası ölmüştür. (Wattanukul vd., 2019)

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser biyolojisi araştırmalarındaki ilerlemelere rağmen kanser halen yaygın ve ölümcül bir hastalık olmaya devam etmektedir. Güncel tedavilerde karşılaşılan sorunların başında ise tedavi yöntemlerinin kanser hücresinin yanında normal sağlıklı hücreyi de olumsuz etkilemesidir. Bu nedenle de kanser tedavilerinde yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Nanopartiküllerin biyomedikal anlamda kullanımı son günlerde kanser tedavisinde umut vadeden bir yaklaşımdır. Teknolojik yöntemlerin yanı sıra doğal ürünlerin kullanımı da kanser hastalarının tercih ettiği yaklaşımlardır.

Melittin bal arısı zehrinden elde edilen doğal bir üründür. Ayrıca yapılan çalışmalara göre potansiyel bir anti-kanser ajandır. Ancak melittinin in-vivo ve in-vitro olarak doğrudan uygulaması ya da olumsuz sonuçları doğurmuştur. Bunu ortadan kaldırmak için melittin lipozoma konjuge edilmiş ya da lipozom içerisine gömülmüştür. Bu araştırmalar sonucu melittinin anti-kanser etkinliği artırılırken melittinin lipofilikliğinin artırılmasının hedeflendiği araştırmada herhangi bir değişiklik tespit edilememiştir. Öte yandan melittin, grafen ve türevleri gibi iki boyutlu nanopartiküllere tutturularak oluşturulan komplekslerinde anti-kanser etkinliği oldukça fazla artmıştır. Kanser tedavisinde kullanılacak melittin iki boyutlu nanopartiküller ile birlikte uygulandığında terapötik etkinliği artırılabilir hatta kemoterapötik ajan olarak kullanımı önerilebilecektir. Pek çok kemoterapötik ajan gibi melittin hücre ölümünde etkili olup kanser metastazının durdurulması ve invazyonunun önlenmesinde etkili olmuştur. Nanopartiküllerin belli dalga boylarında

fotosensitizatör özelliğinden faydalanılarak kanserli hücreleri hedeflemesi ve reaktif oksijen türleri (ROS) üreterek hücre ölümüne sebep olduğu bilinmektedir. Bu araştırmalara en güncel yaklaşım ise nanopartikülün etkinliğini arttırmak üzere melittin ile iki boyutlu fototermal özellik gösteren iki boyutlu nanopartikülün bir araya getirilerek hem spesifik ışınma alanının oluşturulduğu hem de hemolizin önlenemediği konjugasyonlar oluşturulmuştur. Bu konudaki araştırmalar yenilikçi iki boyutlu nanopartiküllerin kullanımı ile terapötik etkinliği artırılabilir hatta kemoterapötik ajan olarak kullanımı önerilebilecektir. Sonuç olarak, bu derlemede melittin ve nanopartikül kombinasyonları kullanımının, sağlıklı hücreye zarar vermeden kanser hücrelerini hedefleyebileceği böylece melittinin terapötik etkinliği artırılacağı ortaya konmuştur. Arı zehrinin bütüncül olarak veya içerisindeki bileşenlerin (melittin, apamin vb.) ayrı ayrı nanoteknolojik yöntemler ile daha fazla çalışma yapılarak araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Aliyazicioglu, R. 2019. Therapeutic Effects of Bee Venom. *Chemical Science International Journal*, 26(1), 1–5. <https://doi.org/10.9734/csji/2019/v26i130078>.
- Banks, B. E. C., Brown, C., Burgess, G. M., Burnstock, G., Claret, M., Cocks, T. M., ve Jenkinson, D. H. 1979. Apamin blocks certain neurotransmitter-induced increases in potassium permeability. *Nature*, 282(5737), 415–417. <https://doi.org/10.1038/282415a0>.
- Barrajón-Catalán, E., Menéndez-Gutiérrez, M. P., Falco, A., Carrato, A., Saceda, M., ve Micol, V. 2010. Selective death of human breast cancer cells by lytic immunoliposomes: Correlation with their HER2 expression level. *Cancer Letters*, 290(2), 192–203. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.09.010>.
- Bei, C., Bindu, T., Remant, K. C., ve Peisheng, X. 2015. Dual secured nano-melittin for the safe and effective eradication of cancer cells. *J. Mater. Chem. C*, 3(1), 25–29. <https://doi.org/10.1039/b000000x>.
- Billingham, M. E. J., Morley, J., Hanson, J. M., Shipolini, R. A., ve Vernon, C. A. 1973. An Anti-Inflammatory peptide from bee venom. *Nature*, 245(5421), 163–164.

- <https://doi.org/10.1038/245163a0>.
- Biniecka, P., Bugajska, Ż., Daniluk, K., ve Jaworski, S. 2017. Carbon nanoparticles as transporters of melittin to glioma grade IV U87 cells in in vitro model. *Annals of Warsaw University of Life Sciences - SGGW - Animal Science*, 56(1), 23–32.
<https://doi.org/10.22630/aas.2017.56.1.3>.
- Chen, J., ve Lariviere, W. R. 2010. The nociceptive and anti-nociceptive effects of bee venom injection and therapy: A double-edged sword. *Progress in Neurobiology*, C. 92, ss. 151–183.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.006>.
- Chen, S. Y., Zhou, P., ve Qin, Y. 2018. Treatment of Rheumatoid Arthritis by Bee-venom Acupuncture. *Zhen ci yan jiu = Acupuncture research*, 43(4), 251–254.
<https://doi.org/10.13702/j.1000-0607.170506>.
- Choi, K. E., Hwang, C. J., Gu, S. M., Park, M. H., Kim, J. H., Park, J. H., Hong, J. T. 2014. Cancer cell growth inhibitory effect of bee venom via increase of death receptor 3 expression and inactivation of NF-kappa B in NSCLC cells. *Toxins*, 6(8), 2210–2228.
<https://doi.org/10.3390/toxins6082210>.
- Daniluk, K., Kutwin, M., Grodzik, M., Wierzbicki, M., Strojny, B., Szczepaniak, J., ve Sosnowska, M. 2019. *Use of Selected Carbon Nanoparticles as Melittin*. 1–20.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... Bray, F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386.
<https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
- Frankish, H. 2003. 15 million new cancer cases per year by 2020, says WHO. *The Lancet*, 361, 1278. <https://doi.org/10.1038/nm862>.
- Gajski, G., ve Garaj-Vrhovac, V. 2008. Genotoxic potential of bee venom (*Apis Mellifera*) on human peripheral blood lymphocytes in vitro using single cell gel electrophoresis assay. *Journal of Environmental Science and Health-Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 43(11), 1279–1287.
- Gajski, G., ve 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. *Journal of Environmental Science and Health - Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 45(12), 1654–1659.
<https://doi.org/10.1080/10934529.2010.506144>.
- Gajski, G., ve 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. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 32(2), 201–211.
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.05.004>.
- Gajski, G., Garaj-Vrhovac, V. 2013. Melittin: A lytic peptide with anticancer properties. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36(2), 697–705.
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.06.009>.
- Gajski, G., ve Garaj-vrhovac, V. 2015. *Goran Gajski and Vera Garaj-Vrhovac*. 88–98.
<https://doi.org/10.1080/10934520802177862.c>
- Gevod, V. S. 1984. Melittin and the 8-26 fragment Differences in Ionophoric Properties as Measured by Monolayer Method. 45(June), 1079–1083.
- Habermann, E. 1972. Bee and wasp venoms. *Science*, 177(4046), 314–322.
<https://doi.org/10.1126/science.177.4046.314>.
- Hanson, J. M., Morley, J., ve Soria-Herrera, C. 1974. Anti-inflamatuary property of 401 (MCD peptide), A peptide from the venom of the bee, *Apis mellifera* (L.). *British Journal of Pharmacology*, 50(3), 383–392.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1974.tb09613.x>.
- Huang, C., Jin, H., Qian, Y., Qi, S., Luo, H., Luo, Q., ve Zhang, Z. 2013. Hybrid melittin cytolytic peptide-driven ultrasmall lipid nanoparticles block melanoma growth in vivo. *ACS Nano*, 7(7), 5791–5800.
<https://doi.org/10.1021/nn400683s>.
- Huh, J. E., Baek, Y. H., Lee, M. H., Choi, D. Y., Park, D. S., ve Lee, J. D. 2010. Bee venom inhibits tumor angiogenesis and metastasis by

- inhibiting tyrosine phosphorylation of VEGFR-2 in LLC-tumor-bearing mice. *Cancer Letters*, 292(1), 98–110. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.11.013>.
- Ip, S. W., Liao, S. S., Lin, S. Y., Lin, J. P., Yang, J. S., Lin, M. L., Chung, J. G. 2008. The role of mitochondria in bee venom-induced apoptosis in human breast cancer MCF7 cells. *In Vivo*, 22(2), 237–246.
- Jallouk, A. P., Palekar, R. U., Marsh, J. N. M., Pan, H., Pham, C. T. N., Schlesinger, P. H., ve Wickline, S. A. 2017. Delivery of a Protease-Activated Cytolytic Peptide Prodrug by Perfluorocarbon Nanoparticles. *Physiology & behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
- Jang, M. H., Shin, M. C., Lim, S., Han, S. M., Park, H. J., Shin, I., Kim, C. J. 2003. Bee venom induces apoptosis and inhibits expression of cyclooxygenase-2 mRNA in human lung cancer cell line NCI-H1299. *Journal Pharmacological Sciences*, 91(2), 95–104. <https://doi.org/10.1254/jphs.91.95>.
- Jeong, Y. J., Choi, Y., Shin, J. M., Cho, H. J., Kang, J. H., Park, K. K., Chang, Y. C. 2014. Melittin suppresses EGF-induced cell motility and invasion by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in breast cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, 68, 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.03.022>.
- Jin, H., Zhao, G., Hu, J., Ren, Q., Yang, K., Wan, C., Zou, Z. 2017. Melittin-Containing Hybrid Peptide Hydrogels for Enhanced Photothermal Therapy of Glioblastoma. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 9(31), 25755–25766. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b06431>.
- Jo, M., Park, M. H., Kollipara, P. S., An, B. J., Song, H. S., Han, S. B., Hong, J. T. 2012a. Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 258(1), 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.10.009>.
- Jo, M., Park, M. H., Kollipara, P. S., An, B. J., Song, H. S., Han, S. B., Hong, J. T. 2012b. Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 258(1), 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.10.009>.
- Kim, H., Park, S. Y., ve Lee, G. 2019. Potential therapeutic applications of bee venom on skin disease and its mechanisms: A literature review. *Toxins*, 11(7), 4–6. <https://doi.org/10.3390/toxins11070374>.
- Koburova, K. L., Michailova, S. G., Shkenderov, S. V. 1985. Further investigation on the antiinflammatory properties of adolapin bee venom polypeptide. *Acta physiologica et pharmacologica Bulgarica*, 11(2), 50–55.
- Kollipara, P. S., Kim, J. H., Won, D., Lee, S. M., Sung, H. C., Chang, H. S., Hong, J. T. 2014. Co-culture with NK-92MI cells enhanced the anti-cancer effect of bee venom on NSCLC cells by inactivation of NF- κ B. *Archives of Pharmacal Research*, 37(3), 379–389. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0319-8>.
- Kuschner. 2017. Delivery of a Protease-Activated Cytolytic Peptide Prodrug by Perfluorocarbon Nanoparticles. *Physiology & behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
- Lad, P. J., ve Thomas Shier, W. 1979. Activation of microsomal guanylate cyclase by a cytotoxic polypeptide: Melittin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 89(1), 315–321. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(79\)90980-X](https://doi.org/10.1016/0006-291X(79)90980-X).
- Lai, D., Visser-Grieve, S., ve Yang, X. 2012. Tumour suppressor genes in chemotherapeutic drug response. *Bioscience Reports*, 32(4), 361–374. <https://doi.org/10.1042/BSR20110125>.
- Le, Q. V., Suh, J., ve Oh, Y. K. 2019. Nanomaterial-Based Modulation of Tumor Microenvironments for Enhancing Chemo/Immunotherapy. *AAPS Journal*, 21(4). <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0333-y>.
- Li, B., Gu, W., Zhang, C., Huang, X. Q., Han, K. Q., ve Ling, C. Q. 2006. Growth arrest and apoptosis of the human hepatocellular carcinoma cell line Bel-7402 induced by melittin. *Onkologie*, 29(8–9), 367–371. <https://doi.org/10.1159/000094711>.
- Ling, C. Q., Li, B., Zhang, C., Zhu, D. Z., Huang, X.

- Q., Gu, W., ve Li, S. X. 2005. Inhibitory effect of recombinant adenovirus carrying melittin gene on hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology*, 16(1), 109–115. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi019>.
- Liu, C. C., Yang, H., Zhang, L. L., Zhang, Q., Chen, B., ve Wang, Y. 2014. Biotoxins for cancer therapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(12), 4753–4758. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.12.4753>.
- Liu, H., Hu, Y., Sun, Y., Wan, C., Zhang, Z., Dai, X., Lin, Z. Z. 2019. Co-delivery of Bee Venom Melittin and a Photosensitizer with an Organic-Inorganic Hybrid Nanocarrier for Photodynamic Therapy and Immunotherapy. *ACS Nano*, 56(11), 0–16. <https://doi.org/10.22630/aas.2017.56.1.3>.
- Liu, X., Chen, D., Xie, L., ve 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. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54(8), 1083–1089. <https://doi.org/10.1211/002235702320266235>.
- McClements, D. J. 2018. Encapsulation, protection, and delivery of bioactive proteins and peptides using nanoparticle and microparticle systems: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 253, 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2018.02.002>.
- Misra, S. K., Ye, M., Kim, S., ve Pan, D. 2015. Defined nanoscale chemistry influences delivery of peptido-toxins for cancer therapy. *PLoS ONE*, 10(6), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125908>.
- Moga, M. A., Dimienescu, O. G., Arvătescu, C. A., Ifteni, P., ve Pleș, L. 2018. Anticancer activity of toxins from bee and snake venom-an overview on ovarian cancer. *Molecules*, 23(3), 1–21. <https://doi.org/10.3390/molecules23030692>.
- Moon, D. O., Park, S. Y., Heo, M. S., Kim, K. C., Park, C., Ko, W. S., Kim, G. Y. 2006. Key regulators in bee venom-induced apoptosis are Bcl-2 and caspase-3 in human leukemic U937 cells through downregulation of ERK and Akt. *International Immunopharmacology*, 6(12), 1796–1807. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2006.07.027>.
- Moreno, M., ve Giralt, E. 2015. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: Melittin, apamin and mastoparan. *Toxins*, 7(4), 1126–1150. <https://doi.org/10.3390/toxins7041126>.
- Muhamad, N., Plengsuriyakarn, T., ve Na-Bangchang, K. 2018. Application of active targeting nanoparticle delivery system for chemotherapeutic drugs and traditional/herbal medicines in cancer therapy: A systematic review. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 3921–3935. <https://doi.org/10.2147/IJN.S165210>.
- Oršolić, N. 2009. Potentiation of bleomycin lethality in hela and V79 cells by bee venom. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju*, 60(3), 317–326. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-60-2009-1936>.
- Oršolić, N. 2012. Bee venom in cancer therapy. *Cancer and Metastasis Reviews*, 31(1–2), 173–194. <https://doi.org/10.1007/s10555-011-9339-3>.
- Orsolice, N., Knezevic, A., Sver, L., Terzic, S., Hackenberger, BK., Basic, I. 2003a. Influence of honey bee products on transplantable murine tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 1(4), 216–226. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5810.2003.00029.x>.
- Oršolić, N., Šver, L., Verstovšek, S., Terzić, S., ve Bašić, I. 2003b. Inhibition of mammary carcinoma cell proliferation in vitro and tumor growth in vivo by bee venom. *Toxicon*, 41(7), 861–870. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(03\)00045-X](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(03)00045-X).
- Park, M. H., Choi, M. S., Kwak, D. H., Oh, K. W., Yoon, D. Y., Han, S. B., Hong, J. T. 2011. Anti-cancer effect of bee venomin prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF-κB. *Prostate*, 71(8), 801–812. <https://doi.org/10.1002/pros.21296>.
- Peer, D., Karp, J. M., Hong, S., Farokhzad, O. C., Margalit, R., ve Langer, R. 2007. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology*, 2(12), 751–760. <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.387>.
- Phan, N. K. 2014. Biological therapy: a new age of

- cancer treatment. *Biomedical Research and Therapy*, 1(2), 32–34. <https://doi.org/10.7603/s40730-014-0006-5>.
- Qi, J., Chen, Y., Xue, T., Lin, Y., Huang, S., Cao, S., Lin, Z. 2019. *Graphene Oxide Based Magnetic Nanocomposites for Melittin Delivery to Cervical Cancer HeLa Cells*. 0–16.
- Rady, I., Siddiqui, I. A., Rady, M., ve Mukhtar, H. 2017. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Letters*, 402(608), 16–31. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.05.010>.
- Raghuraman, H., ve Chattopadhyay, A. 2007. Melittin: A membrane-active peptide with diverse functions. *Bioscience Reports*, 27(4–5), 189–223. <https://doi.org/10.1007/s10540-006-9030-z>.
- Riley, M. K., ve Vermerris, W. 2017. Recent advances in nanomaterials for gene delivery-A review. *Nanomaterials*, 7(5), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nano7050094>.
- Russell, P. J., Hewish, D., Carter, T., Sterling-Levis, K., Ow, K., Hattarki, M., Kortt, A. A. 2004. Cytotoxic properties of immunoconjugates containing melittin-like peptide 101 against prostate cancer: In vitro and in vivo studies. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 53(5), 411–421. <https://doi.org/10.1007/s00262-003-0457-9>.
- Senel, E., Kuyucu, M., ve Süslü, I. 2014. Honey and bee venom in dermatology: A novel possible alternative or complimentary therapy for psoriasis vulgaris. *Ancient Science of Life*, 33(3), 190. <https://doi.org/10.4103/0257-7941.144626>.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., ve Jemal, A. 2016. Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>.
- Soman, N. R., Baldwin, S. L., Hu, G., Marsh, J. N., Lanza, G. M., Heuser, J. E., Schlesinger, P. H. 2009. Molecularly targeted nanocarriers deliver the cytolytic peptide melittin specifically to tumor cells in mice, reducing tumor growth. *Journal of Clinical Investigation*, 119(9), 2830–2842. <https://doi.org/10.1172/JCI38842>.
- Son, D. J., Lee, J. W., Lee, Y. H., Song, H. S., Lee, C. K., ve Hong, J. T. 2007. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacology and Therapeutics*, 115(2), 246–270. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.04.004>.
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., ve Jemal, A. 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.
- Tu, W. C., Wu, C. C., Hsieh, H. L., Chen, C. Y., ve Hsu, S. L. 2008. Honeybee venom induces calcium-dependent but caspase-independent apoptotic cell death in human melanoma A2058 cells. *Toxicon*, 52(2), 318–329. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.06.007>.
- Varanda, E. A., Monti, R., ve Tavares, D. C. 1999. Inhibitory effect of propolis and bee venom on the mutagenicity of some direct-and indirect-acting mutagens. *Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis*, 19(6), 403–413. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6866\(1999\)19:6<403::AID-TCM4>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6866(1999)19:6<403::AID-TCM4>3.0.CO;2-2).
- Wang, L., Zheng, M., ve Xie, Z. 2018. Nanoscale metal-organic frameworks for drug delivery: A conventional platform with new promise. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(5), 707–717. <https://doi.org/10.1039/c7tb02970e>.
- Wang, X., Xiong, L., Yu, G., Li, D., Peng, T., Luo, D., ve Xu, J. 2015. Cathepsin S silencing induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells. *American Journal of Translational Research*, 7(1), 100–110.
- Wattanukul, K., Imae, T., Chang, W. W., Chu, C. C., Nakahata, R., ve Yusa, S. ichi. 2019. Oligopeptide-side chained alginate nanocarrier for melittin-targeted chemotherapy. *Polymer Journal*, 51(8), 771–780. <https://doi.org/10.1038/s41428-019-0191-6>.
- Wong, R. S. Y. (2011). Apoptosis in cancer: From pathogenesis to treatment. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 30(1), 87. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-87>.
- Xiao, J., Duan, X., Yin, Q., Zhang, Z., Yu, H., ve Li, Y. 2013. Nanodiamonds-mediated doxorubicin nuclear delivery to inhibit lung metastasis of breast cancer. *Biomaterials*, 34(37), 9648–

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

9656.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.08.056>.
- Yang, L., Cui, F., Shi, K., Cun, D., ve Wang, R. 2009. Design of high payload PLGA nanoparticles containing melittinsodium dodecyl sulfate complex by the hydrophobic ion-pairing technique. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35(8), 959–968. <https://doi.org/10.1080/03639040902718039>.
- Yezhelyev, M. V., Gao, X., Xing, Y., Al-Hajj, A., Nie, S., ve O'Regan, R. M. 2006. Emerging use of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer. *Lancet Oncology*, 7(8), 657–667. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70793-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70793-8).
- Zarrinnahad, H., Mahmoodzadeh, A., Hamidi, M. P., Mahdavi, M., Moradi, A., Bagheri, K. P., ve Shahbazzadeh, D. 2018. Apoptotic Effect of Melittin Purified from Iranian Honey Bee Venom on Human Cervical Cancer HeLa Cell Line. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 24(4), 563–570. <https://doi.org/10.1007/s10989-017-9641-1>.
- Zhou, T., Zhou, X., ve Xing, D. 2014. Controlled release of doxorubicin from graphene oxide based charge-reversal nanocarrier. *Biomaterials*, 35(13), 4185–4194. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.01.044>.