

"Efeitos Antitumorais do Veneno de Abelha em Células de Câncer de Mama HER2-Positivo e Triplo-Negativo"

Laura Cid Vieira Belém; Universidade Nilton Lins; lauracid@hotmail.com;

Bruno Silva Zanuto; Universidade de Rio Verde;

Estefanny Maria de Souza Schuck; Universidade Nilton Lins;

Erika Maria de Souza Schuck; Universidade Nilton Lins;

Gustavo Santi; Universidade Nilton Lins;

Naruna Affonso de Verçosa; Universidade Nilton Lins;

Stephanie Figueiredo Ribeiro; Universidade Nilton Lins;

Ricky Brendo Rodrigues Cardoso; Universidade Estadual do Amazonas;

1. Introdução

O câncer de mama permanece como a neoplasia maligna mais incidente entre mulheres em todo o mundo, representando um desafio significativo para a saúde pública devido à sua elevada heterogeneidade biológica, capacidade metastática e resistência terapêutica em estágios avançados. Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e no desenvolvimento de terapias-alvo, muitos subtipos da doença, em especial o câncer de mama, HER-2 positivo e triplo-negativo, ainda apresentam prognóstico desfavorável, demandando estratégias terapêuticas mais eficazes e seletivas.

Nesse contexto, a busca por novos agentes bioativos de origem natural tem ganhado destaque, com ênfase em moléculas capazes de modular processos celulares críticos para a sobrevivência tumoral. A melitina, principal peptídeo responsável por 50% do peso do veneno de abelha (*Apis mellifera*), tem emergido como uma candidata promissora na terapia antineoplásica. Evidências experimentais demonstram que esse polipeptídeo exerce efeitos citotóxicos seletivos contra células tumorais, induz apoptose por meio da regulação de genes e proteínas-chave, como p53, Bax e Bcl-2 ¹.

Além de seu papel na indução da morte celular programada, a melitina apresenta potencial para inibir angiogênese, reduzir invasão tumoral e modular o microambiente tumoral, especialmente por meio da supressão de macrófagos associados ao tumor do tipo M2, que são determinantes na progressão metastática. Tais propriedades conferem à melitina um papel estratégico na investigação de terapias inovadoras para o câncer de mama, seja em formulações isoladas, seja em combinação com fármacos convencionais ou sistemas nanotecnológicos que visam aumentar sua estabilidade, biodisponibilidade e seletividade ².

Diante desse cenário, compreender a importância da melitina no tratamento do câncer de mama representa uma oportunidade para explorar novas abordagens terapêuticas baseadas em moléculas bioativas, que podem contribuir para ampliar a eficácia clínica e superar limitações das terapias atualmente disponíveis.

2. Material e Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de agosto de 2025, por meio de pesquisas na base de dados Pubmed. Na busca, foram utilizados os descritores: "Melittin" e "Breast Cancer". Foram encontrados 34 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Nesse tipo de revisão, como critério de inclusão foram incluídos ensaios clínicos, metanálises, estudos de testes randomizados; assim como análises e revisões sistemáticas; todos com o texto em inglês, disponibilizado gratuitamente na íntegra e pertencentes entre os anos de 2020 e 2025. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 4 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

3. Resultados e Discussão

O câncer de mama constitui a neoplasia maligna mais incidente entre as mulheres, correspondendo a aproximadamente 30% de todos os casos novos de câncer. Em 2020, foram registrados cerca de 2,3 milhões de diagnósticos da doença em todo o mundo, resultando em aproximadamente 685 mil óbitos, o que a posiciona como a quinta principal causa de morte por câncer. A taxa global de sobrevivência em cinco anos é estimada em 90% quando considerados todos os estágios clínicos; entretanto, esse índice apresenta redução expressiva nos casos diagnosticados em fases mais avançadas ¹.

Esse câncer pode ser dividido em três principais subtipos, definidos pela presença ou ausência de marcadores moleculares: receptor hormonal positivo e HER2 negativo, HER2 positivo e triplo negativo. Essa classificação é fundamental, pois influencia tanto o risco de recorrência quanto a escolha do tratamento, que pode incluir terapia hormonal, quimioterapia, cirurgia, radioterapia ou combinações dessas abordagens ¹.

A apiterapia, por meio do veneno de abelha e, em especial, de seu principal componente bioativo, a melitina, tem se destacado como uma estratégia terapêutica promissora no tratamento do câncer de mama. Esse potencial é particularmente relevante nos subtipos mais agressivos, como o triplo-negativo e o HER2-positivo, os quais frequentemente apresentam resistência às terapias convencionais e prognóstico desfavorável ³.

Diversos estudos têm investigado o potencial da melitina no tratamento de células tumorais de câncer de mama, tanto em regime de monoterapia quanto em associação a fármacos e sistemas nanoparticulados.

A melitina demonstrou efeito antitumoral significativo, com ação sinérgica quando associada ao docetaxel em modelos in vivo de câncer de mama triplo-negativo. Além disso, verificou-se maior destruição das células tumorais na combinação da melitina com doxorubicina, um quimioterápico, quando ambos foram incorporados a nanopartículas de óxido de ferro. Esse resultado decorre da capacidade das nanopartículas de facilitar a internalização do fármaco pelas células malignas, potencializando a toxicidade contra o tumor e, simultaneamente, reduzindo os efeitos adversos em comparação à administração da droga livre. Tais evidências reforçam o potencial para o desenvolvimento de terapias combinadas mais eficazes e menos tóxicas, com impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes ¹.

Além disso, pesquisas recentes evidenciaram resultados promissores na utilização da melitina em combinação com outros fármacos antineoplásicos. Uma das abordagens mais exploradas consiste na associação da melitina com anticorpos monoclonais, como o trastuzumabe-entansina, utilizado no tratamento de tumores de mama HER2-positivos. Nesse contexto, a melitina atua como um agente permeabilizador de membrana, facilitando a internalização intracelular do anticorpo e do agente citotóxico conjugado, o que potencializa a eficácia terapêutica e reduz a resistência tumoral mediada por mecanismos de escape celular ³.

Além de intensificar a ação quimioterápica e de anticorpo-fármacos, a melitina demonstrou capacidade de reduzir a expressão de PD-L1 (programmed death-ligand 1), proteína fundamental para o mecanismo de evasão imune tumoral. A superexpressão de PD-L1 em células tumorais, particularmente em casos de câncer de mama triplo-negativo (TNBC) e em tumores HER2-positivos, está diretamente associada à inibição da atividade de linfócitos T citotóxicos, favorecendo a progressão tumoral e correlacionando-se a um prognóstico mais desfavorável. A inibição dessa via imunossupressora pela melitina não apenas potencializa a sensibilidade das células neoplásicas à quimioterapia, como também pode restaurar a atividade efetora do sistema imunológico antitumoral ³.

Adicionalmente, estudos sugerem que a redução de PD-L1 mediada por melitina pode ampliar a eficácia de terapias imunoterápicas baseadas em inibidores de checkpoint imune, como anti-PD-1 e anti-PD-L1, atualmente empregadas no manejo de neoplasias agressivas. Assim, a associação da melitina com fármacos quimioterápicos ou imunoterápicos configura uma estratégia promissora, ao atuar tanto na destruição direta das células tumorais quanto na modulação do microambiente imunológico, reduzindo a resistência tumoral e aumentando a eficácia terapêutica ³.

Outra propriedade relevante da melitina, amplamente investigada em estudos sobre câncer de mama, é sua capacidade de induzir apoptose nas células tumorais. Esse efeito ocorre por meio da ativação de genes e proteínas pró-apoptóticos, como p53 e Bax, concomitantemente à inibição da expressão de proteínas anti-apoptóticas, como Bcl-2, desencadeando uma cascata molecular que culmina na morte celular programada ⁴.

Além de causar a apoptose de células cancerígenas é de fundamental importância que os fármacos inibam a sua proliferação. Pesquisas mostraram que o veneno de abelha tem a capacidade de interferir em mecanismos fundamentais do crescimento e progressão tumoral no câncer de mama.

As metaloproteinases da matriz (MMPs) são enzimas cruciais para a degradação da matriz extracelular, um processo indispensável para que células cancerígenas conseguem invadir tecidos adjacentes e estabelecer metástases. Entre elas, a MMP-9 tem destaque por facilitar a invasão tumoral e a disseminação sistêmica de células malignas ^{1,4}.

Estudos mostraram que o veneno de abelha não interfere nos inibidores naturais das MMPs (TIMP-1 e TIMP-2), mas é capaz de suprimir a expressão da MMP-9 em células de câncer de mama MCF-7. Esse efeito está associado à inibição de vias de sinalização intracelulares, como p38, JNK e NF-κB, todas envolvidas na ativação e progressão tumoral. A melitina foi identificada como o componente do veneno responsável por esse efeito ^{1,4}.

Adicionalmente, estudos indicam que a melitina apresenta atividade seletiva contra células de câncer de mama HER2-positivo, cuja superexpressão está associada a proliferação celular descontrolada, evasão da apoptose, invasão tumoral e metástase. Esse efeito também foi

observado em células com superexpressão de EGFR, nas quais a melitina inibe a fosforilação dos receptores de crescimento, bloqueando a cascata de sinalização responsável pela proliferação e pela sobrevivência tumoral. Tal seletividade é particularmente relevante, uma vez que, embora as terapias anti-HER2 tenham aumentado a sobrevivência de pacientes com câncer de mama em estágio inicial, muitos tumores desenvolvem resistência em fases mais avançadas, o que limita de forma significativa a eficácia clínica destes tratamentos ¹.

Pesquisas realizadas com melitina modificada estruturalmente também evidenciaram um maior controle da metástase em câncer triplo negativo, um subtipo agressivo, caracterizado pela ausência de receptores hormonais e HER2, o que limita opções terapêuticas e favorece maior risco de metástase e recorrência. O estudo utilizou composto PEG-melitina-dKLA 8-26 e evidenciou que a adição de polietilenoglicol (PEG) e conjugação ao peptídeo pró-apoptótico dKLA, reduz significativamente a hemólise, ocasionada pelo uso puro da melitina ².

Além disso, o uso da PEG-melitina-dKLA 8-26 teve resultados promissores no combate a macrófagos pró-tumoral. O microambiente tumoral apresenta abundância de macrófagos associados a tumor, principalmente do tipo M2, que exercem papel pró-tumoral por promover angiogênese, metástase e evasão imune. Eles favorecem a progressão e a metástase por liberar fatores como MMP-9, VEGF, IL-10 e TGF- β , além de recrutar células T reguladoras, suprimindo a imunidade antitumoral. O PEG-melitina-dKLA 8-26 consegue se direcionar aos macrófagos M2, inibindo sua função e reduzindo a formação de metástases ².

Esse achado é especialmente relevante no contexto do câncer de mama triplo-negativo, uma vez que esse subtipo tumoral apresenta forte dependência do microambiente e da atuação dos macrófagos associados ao tumor (TAMs) para sua progressão metastática. Dessa forma, a eliminação seletiva dos macrófagos do tipo M2 pelo PEG-melitina-dKLA 8-26 não apenas reduz a imunossupressão, mas também bloqueia a liberação de fatores angiogênicos e proteolíticos fundamentais para o processo metastático. Tais efeitos foram corroborados por estudos que demonstraram que o tratamento com PEG-melitina-dKLA 8-26 promoveu uma supressão mais significativa da metástase pulmonar, um dos principais sítios acometidos pela disseminação de células de câncer de mama ².

4. Conclusões

O câncer de mama, por sua elevada incidência e heterogeneidade molecular, permanece como um dos maiores desafios da oncologia contemporânea, sobretudo em subtipos agressivos como o triplo-negativo e o HER2-positivo, nos quais a resistência terapêutica e a limitada eficácia clínica das abordagens convencionais comprometem o prognóstico das pacientes. Nesse cenário, a melitina, principal componente bioativo do veneno de abelha, tem se destacado como uma molécula de grande potencial terapêutico, evidenciando propriedades citotóxicas seletivas, capacidade de indução de apoptose e modulação de vias de sinalização críticas para a proliferação e sobrevivência tumoral.

Os avanços recentes em estratégias de associação da melitina com fármacos antineoplásicos, anticorpos monoclonais e sistemas nanotecnológicos demonstram ganhos significativos em eficácia e seletividade, ao mesmo tempo em que reduzem os efeitos adversos característicos de sua administração isolada. Além disso, a capacidade da melitina em reduzir a expressão de PD-L1 e em inibir a função de macrófagos pró-tumorais do tipo M2 ressalta seu

papel na modulação do microambiente tumoral, ampliando seu potencial como adjuvante em terapias combinadas, incluindo quimioterapia e imunoterapia.

Dessa forma, os achados atuais apontam para a melitina como uma ferramenta multifuncional no combate ao câncer de mama, atuando tanto no controle direto da massa tumoral quanto na regulação do microambiente tumoral. Estudos futuros, voltados à otimização de sua biodisponibilidade, segurança e aplicabilidade clínica, serão fundamentais para consolidar seu papel como agente inovador em terapias antineoplásicas mais eficazes e menos tóxicas, com impacto potencial na sobrevida e na qualidade de vida das pacientes.

Palavras-Chave: Melitina; veneno de abelha; câncer de mama; triplo negativo; HER2.

Referências

1. Kwon NY, Sung SH, Sung HK, Park JK. Anticancer Activity of Bee Venom Components against Breast Cancer. *Toxins* [Internet]. 2022 Jul 5 [cited 2022 Nov 24];14(7):460. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9318616/>
2. Kim S, Choi I, Han IH, Bae H. Enhanced Therapeutic Effect of Optimized Melittin-dKLA, a Peptide Agent Targeting M2-like Tumor-Associated Macrophages in Triple-Negative Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Jan 1;23(24):15751. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/24/15751>
3. Duffy C, Sorolla A, Wang E, Golden E, Woodward E, Davern K, et al. Bee venom and melittin suppress growth factor receptor activation in triple-negative and HER2-enriched breast cancer. [Internet]. *Oncology P*, editor. 1AD [cited 15AD Aug]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7463160/>
4. Pandey P, Khan F, Khan MA, Kumar R, Upadhyay TK. An Updated Review Summarizing the Anticancer Efficacy of Melittin from Bee Venom in Several Models of Human Cancers. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jul 12;15(14):3111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37513529/>