



**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**  
**«ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ**  
**ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ ΤΩΝ ΜΕΛΙΣΣΩΝ»**

**Συγγραφέας:**

**Κόμητας Γεώργιος**  
**ΑΜ:19011**

**Επιβλέπουσα:**

**Δρ. Τώνια Βασιλάκου, Καθηγήτρια**

**Αθήνα, Ιούνιος 2022**



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA**  
**SCHOOL OF PUBLIC HEALTH**  
**DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH POLICY**  
**Msc IN PUBLIC HEALTH**

**Diploma Thesis**

**Title**

**«THERAPEUTIC PROPERTIES AND APPLICATIONS OF BEE VENOM»**

**Student name and surname:**

**Komitas George**

**Registration Number: 19011**

**Supervisor name and surname:**

**Professor Tonia Vassilakou**

**Athens, June 2022**



**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ**

**Τίτλος εργασίας:**

**«Θεραπευτικές ιδιότητες και εφαρμογές του δηλητηρίου των μελισσών»**

**Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή**

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

<b>Α/α</b>	<b>ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ</b>	<b>ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
01	ΒΑΣΙΛΑΚΟΥ ΤΩΝΙΑ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
02	ΚΟΤΡΟΚΟΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ	ΕΠΙΚ.ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
03	ΤΣΟΓΚΑ ΑΡΕΤΗ	ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Κόμητας Γεώργιος του Φωτίου, με αριθμό μητρώου 19011 φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών



## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Το δηλητήριο των μελισσών αποτελεί ένα μίγμα βιοενεργών συστατικών τα οποία του προσδίδουν εξαιρετικές θεραπευτικές ιδιότητες. Έχει χρησιμοποιηθεί και χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή, στην εναλλακτική, αλλά και στην κλασσική ιατρική και η διερεύνηση των βιολογικών του δράσεων έχει αποκτήσει μεγάλη σημασία στη σύγχρονη ιατρική έρευνα.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της πιο πρόσφατης διεθνούς και ελληνικής βιβλιογραφίας σχετικά με τις θεραπευτικές ιδιότητες και εφαρμογές του δηλητηρίου των μελισσών.

**Υλικό και Μέθοδος:** Η παρούσα μελέτη αποτελεί Βιβλιογραφική Ανασκόπηση. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σχετικών άρθρων στη βάση δεδομένων PubMed την χρονική περίοδο από 01.10.2021 έως 30.11.2021 χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά μεμονωμένα ή σε διάφορους συνδυασμούς.

**Αποτελέσματα:** Από τα 77 άρθρα που ταυτοποιήθηκαν στην βάση δεδομένων PubMed, τελικά, με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού, 46 άρθρα εντάχθηκαν στην μελέτη και αξιολογήθηκαν για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης.

**Συμπεράσματα:** Το δηλητήριο των μελισσών και τα συστατικά του αποτελούν ουσίες με σημαντικές βιολογικές δυνατότητες, αλλά απαιτείται συστηματική έρευνα σε παγκόσμιο επίπεδο για την τεκμηρίωση της ασφάλειας χρήσης τους, της θεραπευτικής τους ένδειξης και του κατάλληλου δασολογικού σχήματος.

**Λέξεις κλειδιά:** *δηλητήριο μελισσών,θεραπεία με δηλητήριο των μελισσών,δηλητήριο μελισσών ανοσοθεραπεία,δηλητήριο μελισσών βελονισμός,δηλητήριο μελισσών καρκίνος.*

## Abstract

**Introduction:** Bee venom is a mixture of bioactive ingredients that gives it important healing properties. It has been used and is currently used in traditional, alternative, but also in classical medicine and the investigation of its biological actions has acquired significant importance in modern medical research.

**Aim:** The purpose of this study is to review the most recent international and Greek literature (within the last five years) on the therapeutic properties and applications of bee venom.

**Methodology:** The present study is a Review. Relevant articles were searched in the PubMed database during the period from 01.10.2021 to 30.11.2021 using keywords individually or in various combinations.

**Results:** From the 77 articles identified in the PubMed database, finally based on the exclusion criteria 46 articles were included in the study and evaluated for the purposes of the study.

**Conclusions:** Bee venom and its components are substances with significant biological potential, but systematic research is required worldwide to document their safety, therapeutic indications and the appropriate dosing regimens.

**Key-words:** *bee venom, bee venom treatment, bee venom immunotherapy, bee venom acupuncture, bee venom cancer.*

## Πρόλογος

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους που με βοήθησαν να φτάσω στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην Καθηγήτρια Διατροφής Ειδικών Πληθυσμιακών Ομάδων και Δημόσιας Υγείας Δρ. Τώνια Βασιλάκου, επιβλέπουσα της μελέτης μου, για την καθοδήγησή της, τις πολύτιμες συμβουλές της και τη διαρκή υποστήριξή της κατά την συγγραφή της παρούσας μελέτης. Επίσης θέλω να ευχαριστήσω τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Επίκουρο Καθηγητή Δρ.Κωνσταντίνο Κοτροκόη και την Επίκουρη Καθηγήτρια Δρ. Αρετή Τσόγκα για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους και την γενικότερη συνδρομή τους.

Ευχαριστώ θερμά τους συναδέλφους μου στο Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων και συγκεκριμένα την Προϊσταμένη της Διεύθυνσης Κτηνιατρικού Κέντρου Αθηνών κυρία Χρυσούλα Δηλέ και τον Προϊστάμενο της Γενικής Διεύθυνσης Κτηνιατρικής κύριο Θωμά Αλεξανδρόπουλο, για τη διαρκή υποστήριξή τους και για την θετική εισήγησή τους στην παρακολούθηση του ΠΜΣ Δημόσια Υγεία. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τη συνάδελφό μου στο Τμήμα Λοιμωδών και Παρασιτικών Νοσημάτων Δρ. Μαρία Καντερέ για τις χρήσιμες συμβουλές της και τη συμβολή της στην καλύτερη παρουσίαση της μελέτης.

Τέλος οφείλω ένα τεράστιο ευχαριστώ στην οικογένειά μου,στη Βίκυ και τον Φώτη για την υπομονή τους και την αμέριστη υποστήριξή τους. Χωρίς αυτούς τίποτε δεν θα ήταν εφικτό.

## Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη .....	5
Abstract .....	5
Πρόλογος .....	7
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ .....	12
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ ΜΕΛΙΣΣΩΝ .....	17
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	18
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	19
1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ.....	20
1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	20
1.3 ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΟΦΟΡΟ ΣΥΣΤΗΜΑ .....	21
1.4 ΕΞΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ .....	24
1.5 ΦΥΣΙΚΑ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ .....	29
1.6 ΟΡΓΑΝΟΛΗΠΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ .....	29
1.7 ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ .....	30
1.8 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ .....	33
1.8.1 ΜΕΛΙΤΤΙΝΗ .....	33
1.8.2 ΑΠΑΜΙΝΗ .....	36
1.8.3 ΠΕΠΤΙΔΙΟ ΑΠΟΚΟΚΚΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	38
1.8.4 ΣΕΚΑΠΙΝΗ .....	39
1.8.5 ΑΔΟΛΑΠΙΝΗ.....	40
1.8.6 ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΗ A2 .....	40
1.8.7 ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΔΑΣΗ .....	41
1.8.8 ΟΞΙΝΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ .....	42
1.8.9 ΒΙΟΓΕΝΕΙΣ ΑΜΙΝΕΣ.....	42
1.9 ΜΟΡΦΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ ΜΕΛΙΣΣΩΝ.....	42
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	44
2.1 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	45
2.1.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	45
2.1.2 ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	45
2.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ .....	46
2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	48
2.3.1 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ ΤΩΝ ΜΕΛΙΣΣΩΝ.....	48
2.3.2 ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ.....	54
2.3.2.1 ΝΟΣΟΣ PARKINSON (PD).....	54
2.3.2.2 ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER (AD).....	57
2.3.2.3 ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (MS).....	58
2.3.2.4 ΑΜΥΟΤΡΟΦΙΚΗ ΠΛΕΥΡΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ALS) .....	59
2.3.3 ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (RA).....	59
2.3.4 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	60
2.3.5 ΗΠΑΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ .....	61
2.3.6 ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ.....	62
2.3.7 ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ.....	63
2.3.8 ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ .....	63
2.3.9 ΝΕΥΡΟΙΝΩΜΑΤΩΣΗ .....	64
2.3.10 ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΩΣΗ ΑΠΟ ΑΚΕΤΑΜΙΝΟΦΑΙΝΗ .....	64
2.3.11 ΑΣΘΜΑ .....	64
2.3.12 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ .....	66



2.3.13	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	68
2.3.13.1	ΧΡΟΝΙΑ ΟΣΦΥΑΛΓΙΑ	68
2.3.13.2	ΠΟΝΟΣ ΤΟΥ ΩΜΟΥ	69
2.3.13.3	ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ	71
2.3.13.4	ΑΥΧΕΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	71
2.3.13.5	ΠΟΝΟΣ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΥ	72
2.3.13.6	ΛΟΙΠΑ ΑΙΤΙΑ ΠΟΝΟΥ	73
2.3.14	ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ	73
2.3.14.1	ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΙΤΤΙΝΗΣ	73
2.3.14.2	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ	76
2.3.14.3	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ	77
2.3.14.4	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	79
2.3.15	ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	80
2.3.15.1	ΑΚΜΗ	81
2.3.15.2	ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ	82
2.3.15.3	ΑΛΩΠΕΚΙΑ	84
2.3.15.4	ΜΕΛΑΝΩΜΑ	84
2.3.15.5	ΨΩΡΙΑΣΗ	85
2.3.15.6	ΦΩΤΟΓΗΡΑΝΣΗ	86
2.3.15.7	ΡΥΤΙΔΩΣΗ	86
2.3.15.8	ΛΕΥΚΗ	87
2.3.15.9	ΜΟΡΦΕΑ	87
2.3.15.10	ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ	87
2.3.16	ΑΝΤΪΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	88
2.3.17	ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	90
2.3.18	ΑΝΤΙΠΡΩΤΟΖΩΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	93
2.3.19	ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΗΣΙΑΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	96
2.4	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	99
2.5	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	107
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	109

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Το κεντριοφόρο σύστημα της μέλισσας (Pucca et al, 2019).....	22
Εικόνα 2: Κάμψη κοιλιάς, προβολή κεντριού ( <a href="https://www.Orinimelissa">https://www. Orinimelissa</a> ).....	23
Εικόνα 3: Αυτοτομία μέλισσας. ( <a href="https://www. Orinimelissa">https://www. Orinimelissa</a> ).....	23
Εικόνα 4: Κεντριοφόρο σύστημα αποσπασθέν. ( <a href="https://www. Orinimelissa">https://www. Orinimelissa</a> ).....	23
Εικόνα 5: Εμπορικός συλλέκτης δηλητηρίου ( <a href="https://mellifora.gr">https://mellifora.gr</a> ).....	25
Εικόνα 6: Εγκατάσταση συλλέκτη σε κυψέλες (FAO, 2021).....	25
Εικόνα 7: Συλλογή με απόξεση του δηλητηρίου (FAO, 2021).....	26
Εικόνα 8: Στάδια παρασκευής δηλητηρίου για φαρμακοβελονισμό (Sung et al, 2021) .....	27
Εικόνα 9: Στάδια παρασκευής καθαρής μελιττίνης για φαρμακοβελονισμό (Lee et al, 2018).....	28
Εικόνα 10: Μηχανισμός αντιφλεγμονώδους δράσης μελιττίνης (Carpena et al,2020)....	34
Εικόνα 11: Μηχανισμός αντιφλεγμονώδους δράσης και πρόκλησης απόπτωσης της μελιττίνης (Lin et al, 2020).....	35
Εικόνα 12:Μηχανισμός δημιουργίας πόρων από την μελιττίνη στις κυτταρικές μεμβράνες (Hong et al, 2019).....	36
Εικόνα 13: Μηχανισμοί δράσης του πεπτιδίου αποκοκκίωσης μαστοκυττάρων (MCD) (Carpena et al, 2020).....	39
Εικόνα 14: Μηχανισμοί δράσης της φωσφολιπάσης A2 (PLA2) (Carpena et al, 2020)....	41
Εικόνα 15: Μορφές χρήσης του δηλητηρίου των μελισσών(Khalil et al, 2021).....	43
Εικόνα 16: Διάγραμμα ροής της διαδικασίας ένταξης άρθρων στην μελέτη (PRISMA)..	47
Εικόνα 17: Ανοσολογικοί μηχανισμοί στην ανοσοθεραπεία με δηλητήριο των μελισσών (Schiener et al, 2017).....	51
Εικόνα 18: Προστατευτικοί μηχανισμοί του δηλητηρίου των μελισσών στην υπερπλασία του βλεννογόνου στο άσθμα (Kim et al, 2021).....	65
Εικόνα 19: Αποτροπή της διήθησης μακροφάγων στον λιπώδη ιστό από την PLA2.(A) Χωρίς θεραπεία (B) Θεραπεία με PLA2 (Jeong et al, 2021).....	68
Εικόνα 20: Μοντέλα αντικαρκινικής δράσης μελιττίνης (Aufschnaiter et al, 2020)....	75

Εικόνα 21: Νοσήματα του δέρματος που ερευνάται η χρήση δηλητηρίου μελισσών στην θεραπεία τους (Kim et al, 2019).....	80
Εικόνα 22: Πιθανοί μηχανισμοί αντιϊκής δράσης της μελιτίνης (Memariani et al, 2020).....	89
Εικόνα 23: Χημική δομή και αλληλουχία αμινοξέων βιοενεργών πεπτιδίων του δηλητηρίου των μελισσών που έχουν αντιμικροβιακή δράση (El-Seedi et al, 2020).....	92
Εικόνα 24: Μελλοντικές προοπτικές χρήσης της μελιτίνης στην αντιμετώπιση πρωτοζωικών νοσημάτων (Memariani et al, 2021).....	95
Εικόνα 25: Πιθανοί μηχανισμοί αντιμυκητησιακής δράσης της μελιτίνης (Memariani et al, 2020).....	97

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

**AIF:** Παράγοντας που προκαλεί απόπτωση,

**AKT:** Πρωτεΐνη κινάση B,

**AAAAIIL:** Αμερικανική Ακαδημία Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας,

**AD:** Νόσος Alzheimer,

**Aβ:** Αμυλοειδές β,

**ALS:** Αμυοτροφική Πλευρική Σκλήρυνση,

**AST:** Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση,

**ALT:** Αλανίνη αμινοτρανσφεράση,

**AMPK:** Πρωτεΐνη κινάση ενεργοποιούμενη από 5' AMP,

**Bax:** bcl-2 associated X,

**Bcl2:** B-cell lymphoma 2,

**BDI:** Beck's Depression Inventory,

**CD4:** Σύμπλεγμα διαφοροποίησης 4,

**CD14:** Σύμπλεγμα διαφοροποίησης 14,

**CIAP2:** Κυτταρικός αναστολέας της πρωτεΐνης απόπτωσης 2,

**COX 2:** Κυκλοοξυγενάση 2,

**CPLA2:** Κυτοσολική φωσφολιπάση A2,

**CG:** Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη,

**ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay,

**ERK:** Εξωκυτταρική ρυθμιζόμενη πρωτεΐνη κινάση,

**EndoG:** Ενδονουκλεάση G,

**EAACI:** Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας,

**EQ-5D:** Euro Qol 5-Dimension,

**EASI:** Δείκτης περιοχής και σοβαρότητας εκζέματος,

**FCEeRI:** Υποδοχέας IgE υψηλής ενέργειας,

**Fox p3:** Forkhead box p3,  
**Fox A2:** Forkhead box A2,  
**FAP:** Πρωτεΐνη ενεργοποίησης ινοβλαστών του στρώματος,  
**FGF2:** Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 2,  
**FGF7:** Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 7,  
**GSH:** Γλουταθειόνη,  
**GCs:** Γλυκοκορτικοειδή,  
**GST:** S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης,  
**GPx:** Γλουταθειόνη υπεροξειδάση,  
**HPLC:** Ύγρη χρωματογραφία υψηλής πίεσης,  
**IKK:** IκB κινάση,  
**IκB:** Αναστολέας του πυρηνικού παράγοντα κάπα βήτα,  
**IL-1:** Ιντερλευκίνη-1,  
**IL-1β:** Ιντερλευκίνη-1β,  
**IL-2:** Ιντερλευκίνη-2,  
**IL-3:** Ιντερλευκίνη-3,  
**IL-4:** Ιντερλευκίνη-4,  
**IL-5:** Ιντερλευκίνη-5,  
**IL-6:** Ιντερλευκίνη-6,  
**IL-8:** Ιντερλευκίνη-8,  
**IL-9:** Ιντερλευκίνη-9,  
**IL-10:** Ιντερλευκίνη-10,  
**IL-12:** Ιντερλευκίνη-12,  
**IL-13:** Ιντερλευκίνη-13,  
**IL-17:** Ιντερλευκίνη-17,  
**IL-17α:** Ιντερλευκίνη-17α,  
**IL-β:** Ιντερλευκίνη-β,

**IgE:** Ανοσοσφαιρίνη E,  
**IgG:** Ανοσοσφαιρίνη G,  
**IgG4:** Ανοσοσφαιρίνη G4,  
**IFN-γ:** Ιντερφερόνη-γ,  
**iNOS:** Επαγωγή συνθάση μονοξειδίου του αζώτου,  
**IGF-1:** Αυξητικός ινσουλινόμορφος παράγοντας,  
**JNK:** C-jun N-τερματική κινάση,  
**JAK2:** Janus κινάση 2,  
**KFG:** Αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρων,  
**IBMX:** 3-ισοβουτύλ-1-μεθυλξανθίνη,  
**LH:** Ωχρινοτρόπος ορμόνη,  
**LHRH:** Ορμόνη απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης,  
**MCD:** Πεπτίδιο αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων,  
**MRJP8:** Μέγιστη πρωτεΐνη του βασιλικού πολτού 8,  
**MRJP9:** Μέγιστη πρωτεΐνη του βασιλικού πολτού 9,  
**MMP-9:** Μεταλλοπρωτεϊνάση του υποστρώματος 9,  
**MAC-1:** Σύμπλεγμα αντιγόνων μακροφάγων -1,  
**MS:** Πολλαπλή σκλήρυνση,  
**MCP-1:** Μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη-1,  
**MIP-1α:** Φλεγμονώδης πρωτεΐνη των μακροφάγων,  
**MAPK:** Ενεργοποιούμενη από μιτογόνο πρωτεΐνη κινάση,  
**MDA:** Μαλονδιαλδεύδη,  
**MUC5AC:** Βλεννίνη 5AC,  
**MITF-M:** Με μικροφθαλμία σχετιζόμενος παράγοντας μεταγραφής M,  
**mi RNA:** Μικρο-RNA,  
**NF-κB:** Πυρηνικός παράγοντας κάπα βήτα,  
**NO:** Μονοξείδιο του αζώτου,

**NMDA:** Υποδοχέας N-Methyl-d-aspartate,

**NSAIDs:** Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη,

**ODI:** Oswestry Disability Index,

**PLA2:** Φωσφολιπάση A2,

**PLAB:** Φωσφολιπάση B,

**PDGFRb:** Υποδοχέας β του αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από τα αιμοπετάλια,

**PGE2:** Προσταγλανδίνη E2,

**p38MAP:** Φωσφο-ενεργοποιούμενη από μιτογόνο πρωτεΐνη κινάση,

**PARP:** Πολυ(ADP-ριβόζη)πολυμεράση,

**PARP1:** Πολυ(ADP-ριβόζη)πολυμεράση-1,

**PD:** Νόσος Parkinson,

**PDGF-BB:** Επαγόμενος από τον αυξητικό παράγοντα που προέρχεται από τα αιμοπετάλια-BB,

**PASI:** Δείκτης περιοχής ψωρίασης και δείκτης σοβαρότητας,

**PGA:** Physician Global Assessment,

**PKA:** Πρωτεΐνη κινάση A,

**RA:** Ρευματοειδής αρθρίτιδα,

**ROS:** Αντιδρώντα είδη οξυγόνου,

**RCT:** Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή,

**STAT:** Πρωτεΐνη μετατροπέας σήματος και ενεργοποιητής μεταγραφής,

**SOD:** Υπεροξειδική δισμουτάση,

**Smad:** Πρωτεΐνες mothers against decapentaplegic,

**TLR:** Υποδοχέας Toll-like,

**TNF:** Παράγοντας νέκρωσης του όγκου,

**TNF-α:** Παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α,

**Treg:** Ρυθμιστικά T κύτταρα,

**Th2:** T βοηθητικά κύτταρα τύπου 2,

**TGF-B:** Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-B,

**TGF-B1:** Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-B1,

**TAC:** Συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα,

**TBARS:** Ουσίες που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ,

**TSLP:** Θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη,

**UPDRS:** Unified Parkinson's Disease Rating Scale,

**UCPN:** Υπερτροποποιημένα νανοσωματίδια,

**VAS:** Οπτική αναλογική κλίμακα,

**VEGF:** Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας,

**XIAP:** Συνδεδεμένος με το χρωματόσωμα X αναστολέας της πρωτεΐνης απόπτωσης,

**Διάλυτοι SK:** Διάλυτοι K<sup>+</sup> που εξαρτώνται από το Ca<sup>+</sup>,

**MKE:** Μιτωτική Κλωνική Επέκταση,

**ΠΟΥ:** Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ ΜΕΛΙΣΣΩΝ

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει κατάλογο των συστατικών του δηλητηρίου των μελισσών εκφρασμένα σε % της ξηράς ουσίας, το μοριακό τους βάρος και την πηγή αναφοράς τους.

Composition of dried bee venom			
Compound	Molecular weight (Da)	Concentration in dried bee venom	Source(s)
<b>Peptides</b>			
Melittin	2 840	40-50	Neumann <i>et al.</i> , 1952
Apamin	2 036	2-3	Habermann <i>et al.</i> , 1965
MCD peptide (401)	2 588	2-3	Fredholm, 1966
Adolapin	11 500	1	Shkenderov, 1982
Protease inhibitor	9 000	< 0.8	Shkenderov, 1973
Secapine		0.5	Gauldie <i>et al.</i> , 1976
Tertiapine		0.1	Gauldie <i>et al.</i> , 1976
Melittin-F		0.01	Gauldie <i>et al.</i> , 1976
Procamine A,B		1.4	Nelson and O'Connor, 1968
Minimine	6 000	2-3	Lowy <i>et al.</i> , 1971
Cardiopeptide		< 0.7	Vick <i>et al.</i> , 1974
<b>Enzymes</b>			
Hyaluronidase	38 000	1.5-2.0	Neumann and Habermann
Phospholipase A2	19 000	10-12	Neumann and Habermann, 1954
Glucosidase	170 000	0.6	Shkenderov <i>et al.</i> , 1979
Acid phosphomonoesterase	55 000	1.0	Shkenderov <i>et al.</i> , 1979
Lysophospholipase	22 000	1.0	Ivanova <i>et al.</i> , 1982
<b>Active amines (biogenic amines)</b>			
Histamine			
Dopamine		0.13-1.0	Owen, 1971
Norepinephrine		0.1-0.7	Owen, 1982
<b>Non-peptide compounds</b>			
Carbohydrates	Glucose and fructose	< 2.0	O'Connor <i>et al.</i> , 1967
Lipids	6 phospholipids	4.5	O'Connor <i>et al.</i> , 1967
<b>Amino acids</b>			
γ-aminobutyric acid		< 0.5	Nelson and O'Connor, 1968
β-aminoisobutyric acid		< 0.01	Nelson and O'Connor, 1968

Πηγή : (Kim, 1997).

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δηλητήριο των μελισσών αποτελεί ένα μίγμα βιοενεργών συστατικών τα οποία του προσδίδουν εξαιρετικές θεραπευτικές ιδιότητες. Έχει χρησιμοποιηθεί και χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή, στην εναλλακτική, αλλά και στην κλασσική ιατρική και η διερεύνηση των βιολογικών του δράσεων έχει αποκτήσει τεράστια σημασία στη σύγχρονη ιατρική έρευνα. Η παρούσα εργασία φιλοδοξεί να αποτυπώσει τα αποτελέσματα της τελευταίας πενταετίας της έρευνας που διενεργείται σε παγκόσμιο επίπεδο σε αυτόν τον τομέα, με σκοπό να τεκμηριωθούν περαιτέρω οι γνωστές θεραπευτικές του ιδιότητες, να αποκαλυφθούν νέες βιολογικές του δράσεις και τέλος να καταγραφεί πως μπορούν να ξεπεραστούν τα προβλήματα και οι περιορισμοί στη χρήση του με νέες καινοτόμες τεχνολογίες.

## **1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ

Η όρος «**μελισσοθεραπεία**» αναφέρεται σε μορφή εναλλακτικής ιατρικής η οποία στηρίζεται στη χρήση των προϊόντων της μέλισσας (*Apis mellifera*) τα οποία είναι το μέλι, η γύρη, η πρόπολη, ο βασιλικός πολτός και το δηλητήριο των μελισσών, στην αντιμετώπιση πολλών ασθενειών του ανθρώπου (Trumbeckaite et al, 2015).

Η «**θεραπεία με τη χρήση δηλητηρίου των μελισσών**» είναι η ιατρική χρήση του δηλητηρίου των μελισσών για την αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών (Lee et al, 2014). Η παρατήρηση ότι οι μελισσοκόμοι, οι οποίοι συχνά κεντρίζονται από μέλισσες, σπάνια υποφέρουν από παθήσεις των αρθρώσεων και των μυών υπήρξε το έναυσμα για την σύνδεση των δύο αυτών γεγονότων και την διερεύνηση των πιθανών ιατρικών εφαρμογών του δηλητηρίου των μελισσών (Hellner et al, 2008).

## 1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Οι θεραπευτικές ιδιότητες των προϊόντων της μέλισσας είναι γνωστές εδώ και χιλιάδες χρόνια και αναφέρονται ακόμα και σε θρησκευτικά βιβλία όπως η Βίβλος και το Κοράνι (El-Wahab et al, 2015). Η ιατρική χρήση του δηλητηρίου των μελισσών χρονολογείται στην αρχαία Αίγυπτο και στην αρχαία Ελλάδα και έχει ασκηθεί στην Κίνα για 3.000-5.000 χρόνια (Rose, 1994) για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών νόσων των αρθρώσεων και των μυών (Zhang et al, 2018). Στην αρχαία Ελλάδα πρώτος ο Ιπποκράτης (460-370 π.Χ.) χρησιμοποίησε τον όρο «Μελισσοθεραπεία» καθώς και το δηλητήριο των μελισσών για την αντιμετώπιση της αλωπεκίας (Grassberger et al, 2013). Αργότερα ο Αριστοτέλης το 300 π.Χ. ασχολείται με το μηχανισμό παραγωγής δηλητηρίου από τις μέλισσες καθώς και τις θεραπευτικές ιδιότητες αυτού (Urtubey, 2005).

Τον 14<sup>ο</sup> αιώνα υπάρχει αναφορά από τον Πλίνιο τον πρεσβύτερο στο έργο του «Φυσική Ιστορία» στη χρήση του δηλητηρίου των μελισσών για την αντιμετώπιση της αλωπεκίας (Hellner et al, 2008). Τον 15<sup>ο</sup> αιώνα ο Ιβάν ο Τρομερός ήταν από τους πρώτους που χρησιμοποίησε το δηλητήριο για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας (Grassberger et al, 2013). Έτσι ιστορικά το δηλητήριο των μελισσών συνδέεται με την θεραπευτική αντιμετώπιση φλεγμονωδών νόσων, ασθενειών του δέρματος και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Abd El-Wahed et al, 2018).

Το 1868 οι Ρώσοι Lokumski και Lubarski με την εργασία τους «Δηλητήριο των μελισσών, ένα φάρμακο» επανέφεραν το ενδιαφέρον για τις θεραπευτικές ιδιότητες του δηλητηρίου των μελισσών (Urtubey, 2005). Το 1888 ο αυστριακός ιατρός Philip Tere στο βιβλίο του με τίτλο «Αναφορά στην ιδιαίτερη σύνδεση μελισσών και ρευματισμών» κάνει αναφορά στη χρήση του δηλητηρίου των μελισσών για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Chen, 2010). Η χρήση του δηλητηρίου των μελισσών για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας βρήκε εφαρμογή για πρώτη φορά στις Η.Π.Α. από τον ιατρό Bodog Beck, μαθητή του Philip Tere ο οποίος το 1935 δημοσίευσε και σχετικό με αυτή τη θεραπευτική εφαρμογή βιβλίο (Beck, 1935).

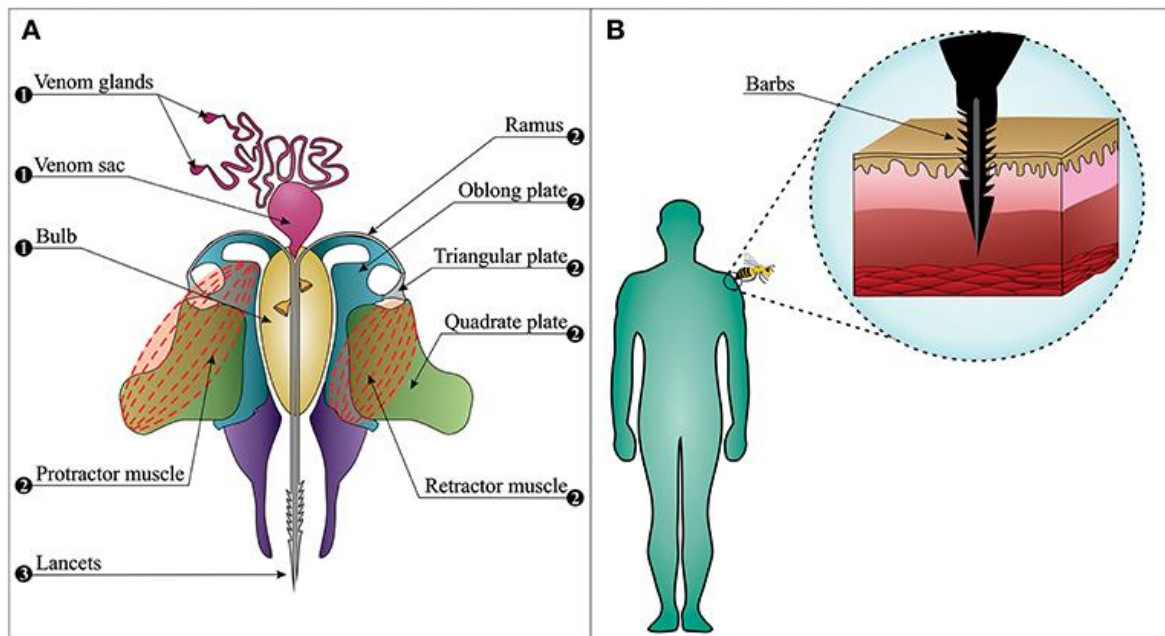
### 1.3 ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΟΦΟΡΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Τα προϊόντα της μέλισσας τα οποία βρίσκονται μέσα στην κυψέλη (μέλι, γύρη, κεριά) αλλά και ο γόνος των μελισσών είναι πλούσια σε υδατάνθρακες και άλλα θρεπτικά συστατικά με αποτέλεσμα να προσελκύουν και μεγάλο αριθμό φυσικών εχθρών του μελισσιού οι οποίοι και τα επιβουλεύονται όπως οι σκαντζόχοιροι, οι ασβόι, πουλιά όπως οι μελισσοφάγοι και τα χελιδόνια, έντομα όπως η αχερόντεια και οι σφήκες, ο κηρόσκωρος τα μυρμήγκια ακόμα και μέλισσες λεηλάτριες από άλλες κυψέλες (Αργενά, 2021). Οι μέλισσες παράγουν δηλητήριο για την αντιμετώπιση των εισβολέων το οποίο για να πληρεί την αμυντική του λειτουργία πρέπει να προκαλεί πόνο, βλάβη ή να έχει κάποιες φαρμακολογικές ή αισθητικές επιδράσεις στον εισβολέα (FAO, 2021).

**Το κεντριοφόρο σύστημα** της μέλισσας αποτελείται από τρία λειτουργικά διακριτά τμήματα α) το τμήμα του δηλητηρίου, β) το κινητό τμήμα, και γ) το διατηρητικό τμήμα (κεντρί) (Εικ. 1): **Το τμήμα του δηλητηρίου** αποτελείται από τους δύο αδένες του δηλητηρίου, τον σάκο του δηλητηρίου και την βαλβίδα. **Το κινητό τμήμα** αποτελείται από τους μύες απαγωγός (protractor muscle) και προσαγωγός (retractor muscle), τις χιτινώδεις πλάκες τετράγωνη (quadrate plate), τριγωνική (triangular plate) και επιμήκη (oblong plate) και τις προεξοχές (ramus) της κάθε πλευράς. **Το διατηρητικό τμήμα (κεντρί)** αποτελείται από το κοίλο στέλεχος και τα δύο πριονωτά στιλέτα τα οποία κινούνται διαδοχικά προς τα εμπρός ολισθαίνοντας το ένα πάνω στα άλλα (Pucca et al, 2019). Η κίνηση ελέγχεται από το τελευταίο κοιλιακό νευρικό γάγγλιο (Goodman, 2003). Το δηλητήριο το οποίο είναι όξινο υγρό, παράγεται στον επιμήκη διχαλωτό

σωληνόμορφο ιοβόλο αδένα, και αποθηκεύεται στο σάκο του δηλητηρίου ο οποίος γεμίζει με δηλητήριο όταν η μέλισσα κεντρίσει (Λιάκος, 1993). Πλησίον των στιλέτων έξω από τον σάκο του δηλητηρίου, εκβάλλει και ο αλκαλικός αδένας ή αδένας του Dufour ο οποίος εκκρίνει αλκαλικό υγρό, το οποίο ενισχύει τη δράση του δηλητηρίου και βοηθάει στην απόθεση αυγών από τις βασίλισσες (Martin et al, 2005).

Εικόνα 1: Το κεντριοφόρο σύστημα της μέλισσας.



Πηγή: (Pucca et al, 2019).

Πριν η μέλισσα κεντρίσει, κάμπτει την κοιλιά της και προβάλλει το κεντρί της έξω από την κρύπτη του (Εικ. 2). Στη συνέχεια με μία ξαφνική ώθηση τρυπάει το δέρμα του θύματος και το κεντρί της αγκιστρώνεται, ενώ με τις εναλλασσόμενες κινήσεις των μυών του συστήματος το κεντρί εισέρχεται βαθύτερα (Υφαντίδης, 1997). Τα πριονωτά στιλέτα του κεντρίου καλύπτονται από τετραεδρικού σχήματος εγκοπές, οι οποίες κατανέμονται σπειροειδώς δεξιόστροφα. Αυτή η κατασκευή παίζει κεφαλαιώδη σημασία στην ελικοειδή περιστροφή του κεντρίου κατά την φορά των δεικτών του ρολογιού και έχει ως συνέπεια αφενός τη μείωση της δύναμης, η οποία απαιτείται από την μέλισσα κατά την διείδυση του κεντρίου, και αφετέρου την αδυναμία απόσυρσης του κεντρίου κατά την απομάκρυνσή της με αποτέλεσμα την **αυτοτομία** (Εικ. 3), κατά την οποία το κεντριοφόρο σύστημα παραμένει στο θύμα (Pucca et al, 2019) (Εικ. 4).

Εικόνα 2: Κάμψη κοιλιάς, προβολή κεντριού



Εικόνα 3: Αυτοτομία μέλισσας



Πηγή:<https://www.orinimelissa.com/2019/11/aids.html> Πηγή:<https://www.orinimelissa.com/2019/11/aids.html>

Εικόνα 4: Κεντριοφόρο σύστημα αποσπασθέν.



Πηγή:<https://www.orinimelissa.com/2019/11/aids.html>.

Μετά την απόσπαση του κεντριοφόρου συστήματος, το κοιλιακό νευρικό γάγγλιο συνεχίζει να παράγει συσπάσεις για περίπου 30 δευτερόλεπτα (Pucca et al, 2019) (λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος) με αποτέλεσμα την σύσπαση των μυών, την συνέχιση της έγχυσης δηλητηρίου στον εισβολέα, ενώ φερομόνες οι οποίες παράγονται από τους αδένες του κεντριοφόρου συστήματος μετατρέπουν τον εισβολέα σε κινούμενο στόχο για τις υπόλοιπες μέλισσες της κυψέλης. Κατά αυτό τον τρόπο το κεντριοφόρο σύστημα της μέλισσας αποτελεί μέρος του συλλογικού αμυντικού μηχανισμού της κυψέλης (Αργενά, 2021). Σε αντίθεση με τις παραδοσιακές αντιλήψεις, οι μέλισσες συνεχίζουν να ζουν μετά την απόσπαση του κεντριοφόρου συστήματος για 18-114 ώρες και συνεχίζουν να παίζουν το ρόλο τους ως φρουροί. Το 90%, τουλάχιστον, του δηλητηρίου που βρίσκεται στην κύστη εγχέεται στο θύμα εντός των πρώτων 20 δευτερολέπτων από το κέντρισμα Pucca et al, 2019). Στην ηλικία των τριών εβδομάδων οι αδένες του δηλητηρίου των εργατριών μελισσών που παράγουν φερομόνες βρίσκονται στη μέγιστη ανάπτυξή τους, με αποτέλεσμα να μπορούν να αναλάβουν αυτές το ρόλο των φρουρών (Morse et al, 1985). Η βασίλισσα χρησιμοποιεί κεντριοφόρο σύστημα εναντίον άλλων βασιλισσών που επιβουλεύονται τη θέση της, ενώ οι εργάτριες φρουροί το χρησιμοποιούν ως μέσο του αμυντικού συστήματος της κυψέλης (Αργενά, 2021).

## 1.4 ΕΞΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ

Το δηλητήριο των μελισσών συλλέγεται με τρεις τρόπους:

### *Με νάρκωση των μελισσών.*

Η μέθοδος αυτή συνίσταται στην τοποθέτηση των μελισσών σε γυάλινο δοχείο το οποίο είναι καλυμμένο με διηθητικό χαρτί εμποτισμένο με αιθέρα. Οι μέλισσες αποθέτουν το δηλητήριο στα τοιχώματα του δοχείου, από το οποίο ανακτάται με έκπλυση, διήθηση και εξάτμιση με τη μορφή ιζήματος. Στη συνέχεια μόλις οι μέλισσες ανανήψουν από τη νάρκωση μεταφέρονται στη κυψέλη. Με αυτή την μέθοδο συλλέγονται 5–57mg δηλητηρίου από 1.000 μέλισσες. Αυτή η μέθοδος παρουσιάζει δύο μειονεκτήματα: αφενός το δηλητήριο μπορεί να έχει επιμολυνθεί με διάφορα ξένα υλικά που βρίσκονται στο σώμα των μελισσών, αφετέρου η ποσότητα δηλητηρίου που συλλέγεται είναι σχετικά μικρή (FAO, 2021).

### *Με εξαγωγή του από το σάκο του δηλητηρίου.*

Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε πολύ στο παρελθόν. Σύμφωνα με αυτή, συλλαμβάνονται οι μέλισσες και με τη βοήθεια λαβίδας αποσπάται το κεντριοφόρο σύστημα. Στη συνέχεια για την παραλαβή του δηλητηρίου από τον σάκο του δηλητηρίου χρησιμοποιούνται ρυθμιστικά διαλύματα (buffers) σε συνδυασμό με λυοφιλοποίηση και τελικά το δηλητήριο παραλαμβάνεται με τη μορφή σκόνης. Και σε αυτή τη μέθοδο το προϊόν επιμολύνεται με διάφορα υπολείμματα από τον σάκο του δηλητηρίου (Brochetto-Braga et al, 2006).

### *Με τη χρήση ηλεκτρικών συσκευών.*

Η συλλογή σημαντικής ποσότητας δηλητηρίου είναι δύσκολη, γιατί κάθε μέλισσα διαθέτει πολύ μικρή ποσότητα δηλητηρίου και για να εξαχθεί αυτό είναι απαραίτητο να κεντρίσει. Για την επίλυση του προβλήματος οι Markovic και Molnar για πρώτη φορά το 1954 χρησιμοποίησαν την ηλεκτροδιέγερση για την συλλογή δηλητηρίου των μελισσών (Benton et al, 1963). Σήμερα χρησιμοποιούνται ηλεκτρικές συσκευές οι οποίες προκαλούν στις μέλισσες μέτριας έντασης ηλεκτρικό σοκ με το οποίο διεγείρονται να



κεντρίσουν, και το δηλητήριο συλλέγεται σε σταγόνες πάνω σε κατάλληλα φύλλα από διάφορα υλικά. Κατά την μέθοδο αυτή εγκαθίσταται ειδικός συλλέκτης δηλητηρίου στην είσοδο ή μέσα στην κυψέλη ο οποίος εκθέτει τις μέλισσες σε ηλεκτρικό ρεύμα χαμηλής τάσης (FAO, 2021).

Οι εμπορικοί συλλέκτες δηλητηρίου απαρτίζονται από τέσσερα μέρη (Bogdanov, 2017) (Εικ. 5):

- ✓ **Μπαταρία ή συσσωρευτή** (24 έως 30 V).
- ✓ **Μετασχηματιστή** από συνεχές σε εναλλασσόμενο ρεύμα με συχνότητα παλμού 50 έως 1000 Hz και διάρκεια παλμού 3 έως 6 δευτερόλεπτα.
- ✓ **Πλαίσιο συλλέκτη** που αποτελείται από ένα ηλεκτρικό συρμάτινο δίχτυ και μια ή δύο γυάλινες πλάκες οι οποίες καλύπτονται από λεπτή μεμβράνη πολυαιθυλενίου.

Από το ηλεκτρικό συρμάτινο δίχτυ διέρχεται ρεύμα το οποίο με τον μετασχηματιστή της συσκευής διοχετεύεται με τη μορφή παλμών. Έτσι αναπτύσσεται ηλεκτρομαγνητικό πεδίο το οποίο διεγείρει τις μέλισσες χωρίς να τις θανατώνει, με αποτέλεσμα να συγκεντρώνονται αυτές στο πλαίσιο του συλλέκτη όπου εναποθέτουν σταγόνες δηλητηρίου χωρίς την απόσπαση του κεντριοφόρου συστήματός τους (Αργενά, 2021) (Εικ. 6). Το δηλητήριο που συλλέγεται με αυτό τον τρόπο, είναι καθαρό, χωρίς επιμολύνσεις, και σε επαφή με τον αέρα κρυσταλλώνεται και τελικά συλλέγεται με απόξεση της γυάλινης πλάκας (FAO, 2021) (Εικ. 7).

Εικόνα 5: Εμπορικός συλλέκτης δηλητηρίου.



Πηγή: <https://mellifora.gr>.

Εικόνα 6: Εκατάσταση συλλέκτη σε κυψέλες.



Πηγή: (FAO, 2021).

Εικόνα 7: Συλλογή με απόξεση του δηλητηρίου.



Πηγή: <https://oreinomeli.wordpress.com>.

Η συλλογή του δηλητηρίου των μελισσών πραγματοποιείται την περίοδο που αυτές είναι δραστήριες (συνήθως από τον Απρίλιο μέχρι τον Οκτώβριο) και με συχνότητα κάθε έξι ημέρες, έτσι ώστε να μην επηρεάζεται η ανάπτυξη, καθώς και η παραγωγικότητα του μελισσιού. Η απόδοση της συγκομιδής του δηλητηρίου παρουσιάζει διακυμάνσεις από χρονιά σε χρονιά και ο μέσος όρος απόδοσης είναι 28,38 mg/μελίσι. Όταν η συσκευή τοποθετείται μέσα στην κυψέλη, έχει καλύτερες αποδόσεις σε σχέση με την τοποθέτησή της στην είσοδο της κυψέλης, ενώ στην τελευταία περίπτωση, το δηλητήριο είναι και περισσότερο εκτεθειμένο σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (Αργενά, 2021).

Η συγκομιδή δηλητηρίου προκαλεί ανησυχία και επιθετικότητα στις μέλισσες, η οποία μπορεί να επιμένει μέχρι και έξι ημέρες μετά την συγκομιδή και συστήνεται οι μελισσοκόμοι να λαμβάνουν προστατευτικά μέτρα (FAO, 2021). Ωστόσο η Αργενά (2021) με βάση τους κλιματολογικούς παράγοντες της περιοχής που πραγματοποιήθηκε η έρευνα και της φυλής των μελισσών που χρησιμοποιήθηκε, δεν παρατήρησε αύξηση της επιθετικότητας στις μέλισσες κατά την περίοδο της συγκομιδής του δηλητηρίου. Η συλλογή δηλητηρίου έχει ως αποτέλεσμα την θανάτωση μικρού αριθμού μελισσών, συνήθως λιγότερων από 25 ανά συλλογή, με αποτέλεσμα να μην επιδρά δυσμενώς στην ανάπτυξη του μελισσιού (Αργενά, 2021).

Το αποξηραμένο δηλητήριο φυλάσσεται σε δροσερό, ξηρό και σκοτεινό μέρος, μακριά από την επαφή με το ηλιακό φως και σε καλά κλεισμένα σκούρα φιαλίδια χωρητικότητας 1,10,25 ή 100 gr, σε θερμοκρασία ψύξης για μερικές εβδομάδες ή κατάψυξης για αρκετούς μήνες ή χρόνια. Τα πόματα και οι φελλοί θα πρέπει να είναι καλυμμένα με παραφίνη ή κερί μέλισσας. Το υγρό δηλητήριο και το αραιωμένο δηλητήριο μπορούν να αποθηκευτούν σε παρόμοιες συνθήκες (FAO, 2021).

Κατά τον φαρμακοβελονισμό με δηλητήριο μέλισσας, ο οποίος έχει αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα, το δηλητήριο εγχέεται σε κατάλληλες δόσεις στα σημεία βελονισμού που επιλέγονται με βάση το κλινικό σύνδρομο που αντιμετωπίζεται (Lee et al, 2018).

Για την παρασκευή του δηλητηρίου των μελισσών για χρήση με φαρμακοβελονισμό ακολουθείται η παρακάτω διαδικασία (Sung et al, 2021) (Εικ. 8):

- (a) **Φιλτράρισμα** του δηλητηρίου για την αφαίρεση ακαθαρσιών και **αραίωση** του με απεσταγμένο νερό,
- (b) **Καθαρισμός και αποστείρωση** περιεκτών (φιαλίδια),
- (c) **Πλήρωση και σφράγιση** περιεκτών,
- (d) **Αποστείρωση** περιεκτών,
- (e) **Ποιοτικός έλεγχος** (δοκιμή στειρότητας, δοκιμή ενδοτοσίνης, δοκιμή αδιάλυτων σωματιδίων και δοκιμή pH), και(f) **Συσκευασία** φιαλιδίων για κλινική χρήση.

Εικόνα 8:Στάδια παρασκευής δηλητηρίου για φαρμακοβελονισμό.

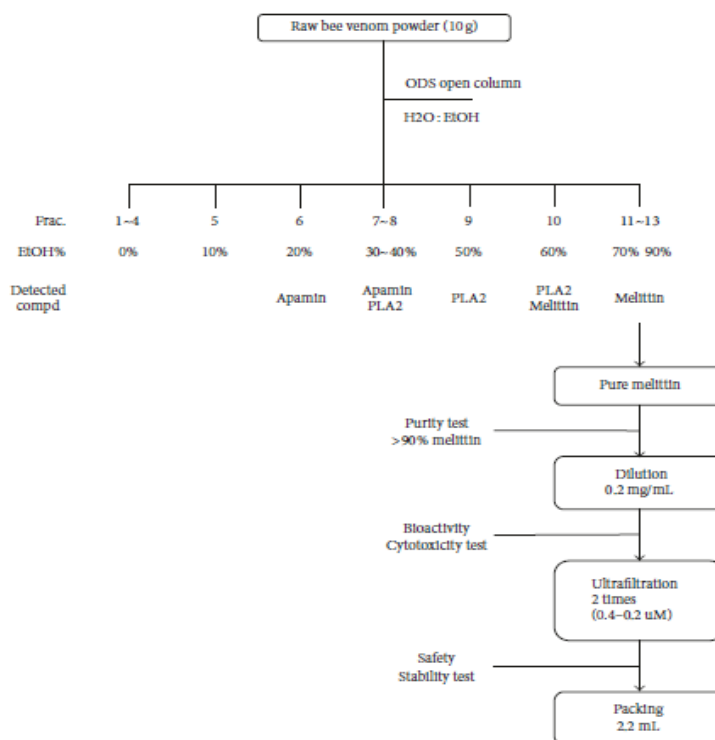


Πηγή: (Sung et al, 2021).

Το δηλητήριο της μέλισσας ωστόσο εκτός από τη μελιττίνη που είναι το κύριο συστατικό περιέχει επίσης τα αλλεργιογόνα φωσφολιπάση A2 (PLA2) και απαμίνη. Έτσι, για την προστασία των ασθενών από παρενέργειες αλλεργικής αιτιολογίας οι Lee et al (2018) ανέπτυξαν μέθοδο απομάκρυνσης των παραπάνω συστατικών και παραλαβής της μελιττίνης, η οποία περιλαμβάνει τα παρακάτω στάδια (Εικ. 9):

- i. Έκλυση δηλητηρίου μέσα από στήλη ODS-120A, mesh 150, με νερό και αιθανόλη, που παρέχει 13 κλάσματα,
- ii. Προσδιορισμός της μελιττίνης που ελήφθη με την μέθοδο, με τη χρήση υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης (HPLC),
- iii. Αραίωση σε συγκέντρωση 0,2mg/mL,
- iv. Έλεγχος βιοδραστικότητας και κυτταροτοξικότητας,
- v. Υπερδιήθηση,
- vi. Δοκιμές ασφάλειας και σταθερότητας, και
- vii. τέλος συσκευασία.

Εικόνα 9: Στάδια παρασκευής καθαρής μελιττίνης για φαρμακοβελονισμό.



Πηγή: (Lee et al, 2018).

Για την **επισήμανση** των φιαλιδίων που περιέχουν δηλητήριο, η ετικέτα πρέπει να αναγράφει τη διεύθυνση του παρασκευαστή, το εμπορικό σήμα, το όνομα του παρασκευαστή στα αγγλικά ή στη γλώσσα της χώρας παραγωγής, την πιστοποίηση του παρασκευαστή, το καθαρό βάρος, τον αριθμό καταχώρισης, τη διάρκεια ζωής και πιθανώς άλλες πληροφορίες (FAO, 2021).

## 1.5 ΦΥΣΙΚΑ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ

Το δηλητήριο της μέλισσας είναι άχρωμο, διαυγές και υδαρές υγρό. Είναι υδατοδιαλυτό και ενεργοποιείται μόνο όταν έρχεται σε επαφή με υδαρείς ιστούς. Αυτή η ιδιότητά του είναι εξαιρετικά σημαντική, γιατί επιτρέπει να δράσουν τα βιοενεργά συστατικά του στους ιστούς.

Είναι ανθεκτικό στην θερμότητα και στην επίδραση οξέων και βάσεων. Όταν εκτίθεται στη δράση βακτηρίων και ενζύμων των τροφίμων, χάνει την αποτελεσματικότητά του (FAO, 2021).

Το δηλητήριο της μέλισσας βρίσκεται σε δύο μορφές (FAO, 2021):

- ✓ **Το υγρό δηλητήριο**, το οποίο είναι η μορφή που εγχέεται από το κεντρί της μέλισσας ή λαμβάνεται αμέσως μετά την εξαγωγή του από τον σάκο του δηλητηρίου. Είναι άχρωμο, διαυγές υγρό με ειδικό βάρος 1.313 g/cm<sup>3</sup> και όξινο pH (4,5-5,5). Η όξινη αντίδραση του δηλητηρίου οφείλεται στα πτητικά συστατικά του, γιατί το υδατικό διάλυμα του αποξηραμένου δηλητηρίου δεν είναι πλέον όξινο.
- ✓ **Το αποξηραμένο δηλητήριο** το οποίο συλλέγεται με την χρήση συλλέκτη δηλητηρίου. Είναι κίτρινο, αλλά μπορεί να μετατραπεί σε καφέ, λόγω της οξείδωσης ορισμένων πρωτεϊνών του. Έχει πολυκρυσταλλική δομή.

## 1.6 ΟΡΓΑΝΟΛΗΠΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ

Τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά του δηλητηρίου των μελισσών είναι τα παρακάτω (FAO, 2021):

- ✓ **Εμφάνιση:** κρυσταλλική, άμορφη μάζα

- ✓ **Χρώμα:** άχρωμο ή ανοιχτό γκρι
- ✓ **Συνοχή:** πυκνή
- ✓ **Οσμή:** δριμεία, χαρακτηριστική
- ✓ **Γεύση:** δριμεία και στυφή
- ✓ **Καθαρότητα:** χωρίς ακαθαρσίες

Η αξιολόγηση των οργανοληπτικών χαρακτηριστικών του δηλητηρίου γίνεται με τους παρακάτω τρόπους ( FAO, 2021):

- **Εμφάνιση:** οπτικός έλεγχος σε φυσικό φως
- **Χρώμα:** οπτικός έλεγχος σε φυσικό φως
- **Συνοχή:** το αποξηραμένο δηλητήριο πρέπει να έχει δομή κρυσταλλικής σκόνης
- **Οσμή:** αισθητηριακή αξιολόγηση
- **Γεύση:** αισθητηριακή αξιολόγηση
- **Καθαρότητα:** όταν διαλυθεί σε απεσταγμένο νερό αποδίδει διαυγές διάλυμα, χωρίς εναποθέσεις στο κάτω μέρος της φιάλης/δοκιμαστικού σωλήνα.

## 1.7 ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ

Το δηλητήριο των μελισσών είναι ένας πολύπλοκος συνδυασμός πεπτιδίων, ενζύμων, βιογενών αμινών, μη πεπτιδικών συστατικών, λιπιδίων και αμινοξέων τα οποία παρουσιάζουν ισχυρή φαρμακολογική δράση. Αποτελείται από 65-70% νερό, ενώ με την εφαρμογή σύγχρονων αναλυτικών μεθόδων έχουν εντοπισθεί περισσότερα από 20 ενεργά συστατικά.

**Τα συστατικά του δηλητηρίου της μέλισσας και η περιεκτικότητά τους** (εκφρασμένη σε % της ξηράς ουσίας) έχουν ως ακολούθως (Carpena et al, 2020; FAO, 2021) :

### α) ΠΕΠΤΙΔΙΑ

- I. *Μελιτίνη (50-60%)*
- II. *Απαμίνη (1-3%)*
- III. *Πεπτίδιο Αποκοκκίωσης των Μαστοκυττάρων (MCD) (1-3%)*

- IV. Σεκαπίνη (1-2%)
- V. Αδολαπίνη (0,1-0,8%)
- VI. Καρδιοπεπτιδίο (0,7%)
- VII. Κεκροπίνη Α (-)
- VIII. Μελιττίνη F (0,01%)
- IX. Μελιττίνη S (1-2%)
- X. Μινιμίνη (2-3%)
- XI. Παμίνη (2%)
- XII. Προκαμίνη Α,Β (1-2%)
- XIII. Αναστολέας της πρωτεάσης (<0,8%)
- XIV. Τερτιαπίνη (0,1%)

## **β) ENZYMA**

- I. Φωσφολιπάση Α2 (PLA2) (10-12%)
- II. Υαλουρονιδάση (1,5-2%)
- III. Όξινη Φωσφατάση (1%)
- IV. Φωσφατάση (1%)
- V. Φωσφολιπάση Β (PLA Β) (1%)
- VI. α-Γλυκοσιδάση (0,6%)

## **γ) ΒΙΟΓΕΝΕΙΣ ΑΜΙΝΕΣ**

- I. Ισταμίνη (0,5-2%)
- II. Νοραδρεναλίνη (0,1-0,5%)
- III. Αμινοβουτυρικό οξύ (1%)
- IV. Δοπαμίνη (0,1-01%)
- V. Λευκοτριένια (-)

## **δ) ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ**

α-D-γλυκοσιδάση, Διπετυλπεπτιδάση IV, Λυσιφωσφολιπάση, Μέγιστη πρωτεΐνη του βασιλικού πολτού 8 (MRJP8), Μέγιστη πρωτεΐνη του βασιλικού πολτού 9 (MRJP9), Φωσφολιπάση Β, Βιτελογενίνη (<1%)

## **ε) ΣΑΚΧΑΡΑ**

*Γλυκόζη, Φρουκτόζη (2-4%)*

## **στ) ΛΟΙΠΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ**

*Φωσφολιπίδια (1-3%), Ιχνοστοιχεία(P, Ca, και Mg) (3-4%), Πτητικά συστατικά (αιθέρους) (4-8%), Ακετυλοχολίνη, Ικαραπίνη*

Η χημική σύνθεση του δηλητηρίου επηρεάζεται, όπως αναφέρθηκε στην σχετική ενότητα, από την μέθοδο εξαγωγής του (FAO, 2021). Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την σύνθεση του δηλητηρίου είναι (Αργενά, 2021; Pucca et al, 2019):

- a. *Το είδος της ανθοφορίας* (υψηλή συγκέντρωση μελιττίνης, απαμίνης και PLA2 παρατηρήθηκε σε μελίσσια που ήταν εγκατεστημένα σε ανθοφορίες ερείκης και καστανιάς).
- b. *Η φυλή των μελισσών* (υψηλή συγκέντρωση απαμίνης και PLA2 παρατηρήθηκε σε δηλητήριο που συλλέχθηκε από την κυπριακή φυλή σε σχέση με την μακεδονική φυλή, χαμηλή συγκέντρωση μελιττίνης και υαλουρονιδάσης και αυξημένη συγκέντρωση PLA2 παρατηρήθηκε στην αφρικανική φυλή μελισσών σε σχέση με την ευρωπαϊκή φυλή).
- c. *Η επιθετικότητα των μελισσιών* (υψηλή συγκέντρωση απαμίνης και PLA2 παρατηρήθηκε σε δηλητήριο που συλλέχθηκε από μελίσσια με μειωμένη επιθετικότητα, και υψηλή συγκέντρωση μελιττίνης σε μελίσσια με αυξημένη επιθετικότητα).
- d. *Η τάξη των μελισσών* (το δηλητήριο της βασίλισσας περιέχει χαμηλές συγκεντρώσεις απαμίνης και μελιττίνης και υψηλές συγκεντρώσεις ισταμίνης σε σύγκριση με το δηλητήριο των εργατριών).
- e. *Η ηλικία των μελισσών* (το δηλητήριο των νεαρών εργατριών περιέχει υψηλότερες συγκεντρώσεις απαμίνης και χαμηλότερες συγκεντρώσεις μελιττίνης, ισταμίνης, υαλουρονιδάσης και PLA2 σε σύγκριση με το δηλητήριο των ενήλικων εργατριών).
- f. *Εποχικές διακυμάνσεις* (συνδέονται με τις διαφορετικές ανθοφορίες και άρα με τις αλλαγές στην διατροφή των μελισσών, για παράδειγμα το χειμώνα η συγκέντρωση της μελιττίνης S στο δηλητήριο των μελισσών μπορεί να φτάσει το 10%).



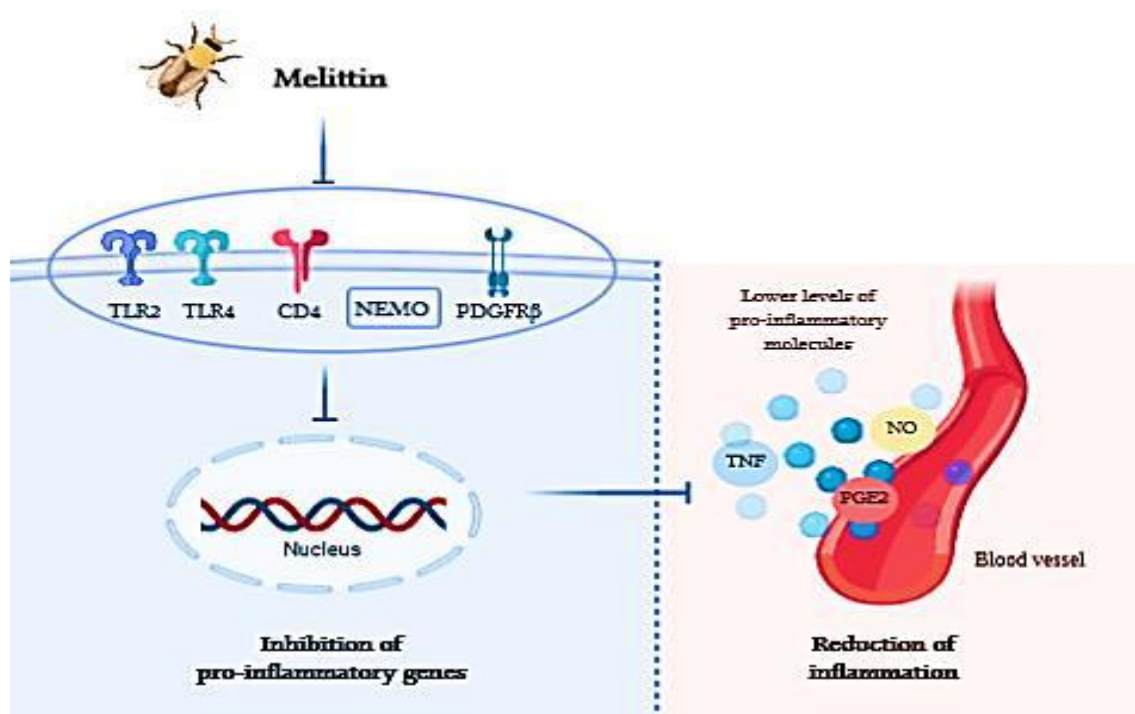
## 1.8 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ

### 1.8.1 ΜΕΛΙΤΤΙΝΗ

Η μελιττίνη είναι ένα από τα κύρια συστατικά του δηλητηρίου των μελισσών και αποτελεί το 50%-60% της ξηράς ουσίας του. Είναι ένα γραμμικό πεπτίδιο το οποίο περιέχει 26 αμινοξέα (NH<sub>2</sub>-GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ-CONH<sub>2</sub>) (Lee et al, 2016). Σε χαμηλές δόσεις η μελιττίνη έχει αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές, αντιαρθρικές, αντιβακτηριακές, αντιμυκητησιακές ιδιότητες, επίσης εμφανίζει κυτταροτοξικότητα κατά καρκινικών κυττάρων και ενεργοποιεί την PLA<sub>2</sub> (Zhang et al, 2018). Ονομάζεται επίσης **Api m4** λόγω της αλλεργιογόνου δράσης της. Ο χημικός τύπος της μελιττίνης είναι C<sub>131</sub> H<sub>229</sub> N<sub>39</sub> O<sub>31</sub>, το μοριακό της βάρος είναι 2846,5 Da και έχει ένα υδρόφοβο αμινοτελικό άκρο και ένα υδρόφιλο καρβοξυτελικό άκρο (PubChem Compound Summary, 2021).

**Η αντιφλεγμονώδης δράση** της μελιττίνης παράγεται με διάφορους μηχανισμούς. Ωστόσο, ο κύριος μηχανισμός συνίσταται στον αποκλεισμό των υποδοχέων Toll-like (TLR) 2 και 4, του υποδοχέα του συμπλέγματος διαφοροποίησης 4 (CD4) και του υποδοχέα β του αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (PDGFRb). Επιπλέον, η μελιττίνη έχει ανασταλτική επίδραση στον πυρηνικό παράγοντα κάπα-B (NF-kB). Αυτά τα μονοπάτια έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την απελευθέρωση προς το εξωκυτταρικό υγρό ή στα αιμοφόρα αγγεία προφλεγμονωδών μορίων όπως οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι παράγοντες νέκρωσης όγκου (TNF), το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και η προσταγλανδίνη E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Αυτά τα μόρια παράγουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις στους ιστούς και έτσι η μελιττίνη με την ικανότητά της να αναστέλλει την παραγωγή αυτών των μορίων έχει αντιφλεγμονώδη δράση (Lee et al, 2016) (Εικ. 10).

Εικόνα 10:Μηχανισμός αντιφλεγμονώδους δράσης μελιττίνης



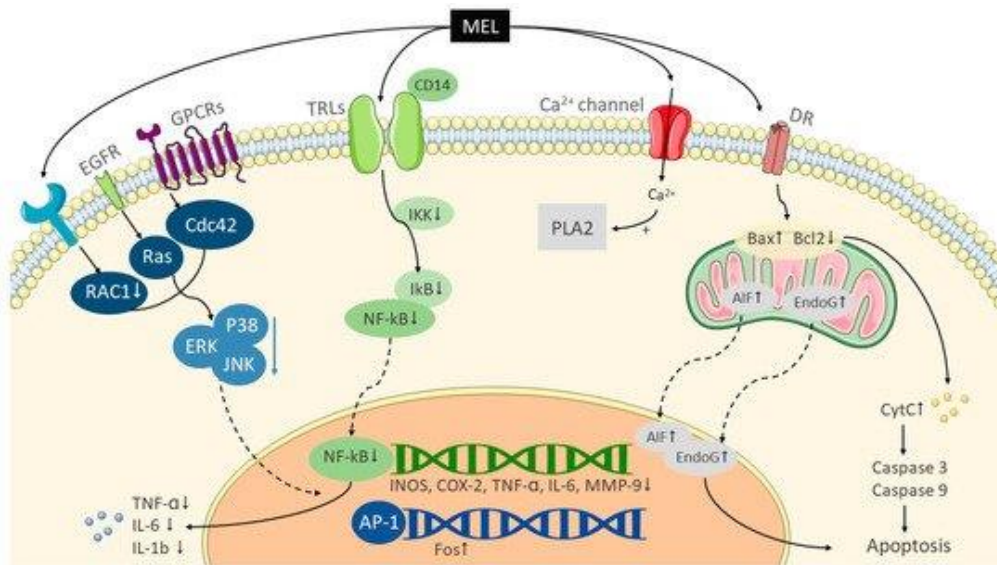
Πηγή: (Carpena et al, 2020).

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός για την αντιφλεγμονώδη δράση της μελιττίνης είναι μέσω της μείωσης της φωσφορύλιωσης της κινάσης IκB (IKK), του αναστολέα του πυρηνικού παράγοντα κάπα Β (IκB) και του NF-κB, διαμέσου του οποίου μειώνει την έκκριση του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και την έκφραση της φωσφοενεργοποιούμενης από μιτογόνο πρωτεΐνης κινάσης (p38MAP), της ιντερλευκίνης-1β(IL-1β) και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6). Επίσης μέσω της αναστολής της φωσφορύλιωσης της εξωκυτταρικά ρυθμιζόμενης πρωτεΐνης κινάσης (ERK) και της p38 MAP (ERK/p38 MAP), καθώς και της οδού του NF-κB, η μεταλλοπρωτεϊνάση του υποστρώματος-9 (MMP-9) μπορεί επίσης να ανασταλεί σε έκφραση και δραστηριότητα (Lin et al, 2020) (Εικ. 11).

Μια άλλη σημαντική ιδιότητα της μελιττίνης είναι η ιδιότητά της να **προκαλεί απόπτωση**, αφενός διαμέσου της απελευθέρωσης του κυτοχρώματος c και επακόλουθα της αύξησης των επιπέδων της κασπάσης 3 και της κασπάσης 9, και αφετέρου διαμέσου της ρύθμισης της έκφρασης των πρωτεϊνών Bcl-2 associated X ( Bax) και B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) και επακόλουθα της αύξησης των παραγόντων που προκαλούν απόπτωση (AIFs) και της ενδονουκλεάσης G (EndoG) (Lin et al, 2020) (Εικ. 11).

Ο μηχανισμός αυτός πρόκλησης απόπτωσης αυξάνει το ενδοκυτταρικό Ca<sup>2+</sup> και **ενεργοποιεί την PLA2** από το άνοιγμα των διαύλων Ca<sup>2+</sup> (Sharma, 1993) (Εικ. 11).

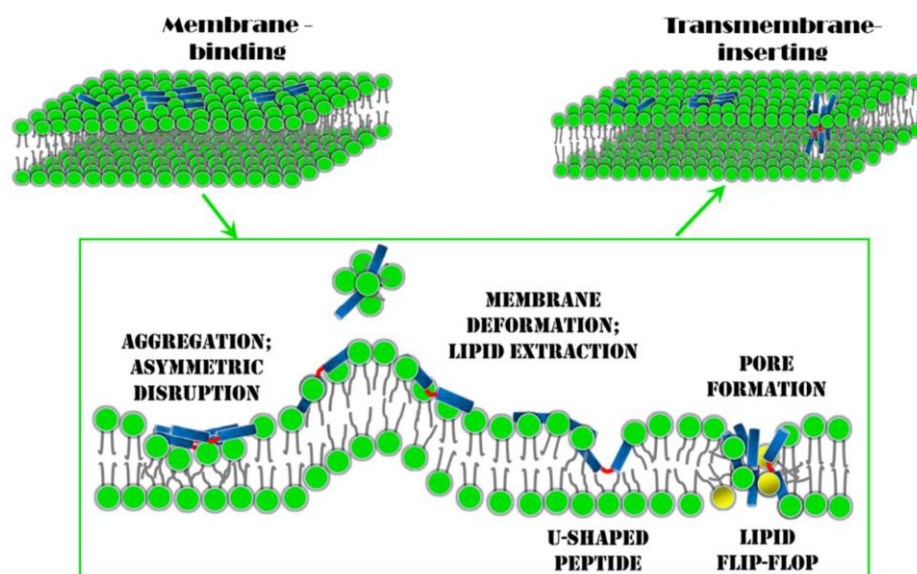
Εικόνα 11: Μηχανισμός αντιφλεγμονώδους δράσης και πρόκλησης απόπτωσης της μελιττίνης



Πηγή: (Lin et al, 2020).

Μία εξαιρετικά σημαντική ιδιότητα της μελιττίνης είναι η **μη ειδική κυτταρολυτική της δράση**, η οποία οφείλεται στην ικανότητά της να διαμορφώνει πόρους στις βιολογικές μεμβράνες. Αρχικά η μελιττίνη έλκεται από τα λιπιδικά ανιόντα των κυτταρικών μεμβρανών με το θετικό φορτίο του υδρόφοβου τμήματός της (Klocek et al, 2009). Στη συνέχεια εισέρχεται στη μεμβράνη μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων, με αποτέλεσμα να παράγονται έντονες διακυμάνσεις οι οποίες οδηγούν σε παραμόρφωση ορισμένων περιοχών της μεμβράνης. Σε αυτές τις περιοχές η μελιττίνη μετατοπίζει ορισμένα φωσφολιπίδια και παίρνει τη θέση τους. Έτσι, παράγεται μία ασυμμετρία μεταξύ των στρωμάτων της μεμβράνης, η οποία αλλάζει την πίεση σε αυτή και μειώνει έτσι την ενέργεια που απαιτείται για την εισαγωγή της μελιττίνης, με τελικό αποτέλεσμα να παράγονται παροδικόι πόροι στην μεμβράνη ( Liu et al, 2018) (Εικ. 12). Η δημιουργία μεγάλου αριθμού πόρων από τα συσσωματώματα μελιττίνης, έχει ως αποτέλεσμα την κατάρρευση της διπλοστοιβάδας των φωσφολιπιδίων και τελικά την λύση του κυττάρου (Lee et al, 2013). Στην δράση αυτή που ασκείται στις κυτταρικές μεμβράνες οφείλει η μελιττίνη την ικανότητά της να επιτελεί ορισμένες σημαντικές βιολογικές δραστηριότητες, όπως την αντιμικροβιακή, την αντικαρκινική, την αντιμυκητησιακή και την αιμολυτική δράση (Carpena et al, 2020).

Εικόνα 12: Μηχανισμός δημιουργίας πόρων από την μελιτίνη στις κυτταρικές μεμβράνες



Πηγή: (Hong et al, 2019).

## 1.8.2 ΑΠΑΜΙΝΗ

Η απαμίνη είναι ένα πεπτίδιο το οποίο έχει νευροτοξικές ιδιότητες και αποτελείται από 18 αμινοξέα τα οποία διασταυρώνονται συνδεόμενα με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς. Το μοριακό της βάρος είναι 2111,4 Da. Η ακολουθία των αμινοξέων είναι CNCXAPETALCARRCQQH και οι δισουλφιδικοί δεσμοί συνδέουν τις θέσεις 1-11 και 3-15 (PubChem Compound Summary, 2021).

Η απαμίνη έχει την ιδιότητα να **διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό**, με αποτέλεσμα να έχει τη δυνατότητα πρόσβασης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Palma, 2013).

Επίσης, έχει την ικανότητα να **αναστέλλει εκλεκτικά τη λειτουργία των διαύλων K<sup>+</sup> που εξαρτώνται από το Ca<sup>2+</sup> (διάυλοι SK)**. Υπάρχουν 3 είδη διαύλων SK, οι SK1, SK2 και SK3. Οι διάυλοι αυτοί συνδέουν το ενδοκυτταρικό ασβέστιο Ca<sup>2+</sup> με παροδικές αλλαγές του δυναμικού της μεμβράνης, προάγοντας την εκροή του K<sup>+</sup> και την αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου του Ca<sup>2+</sup> κατά τη διάρκεια του δυναμικού δράσης. Οι διάυλοι ανευρίσκονται σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς, του ήπατος και των σκελετικών μυών (Feranchak et al, 2004; Lam et al, 2013).

Οι διάλυλοι SK1 και SK2 συνεκφράζονται στους νευρώνες του φλοιού, του ιππόκαμπου, της παρεγκεφαλίδας και του εγκεφαλικού στελέχους, ενώ οι διάλυλοι SK3 εκφράζονται στον μεσεγκέφαλο και τον υποθάλαμο (Stocker et al, 2020; Sailer et al, 2002; Sailer et al, 2004). Η απαμίνη δεσμεύεται στους πόρους των διαύλων SK και λειτουργώντας ως αλλοστερικός αναστολέας εμποδίζει την λειτουργία τους και τελικά καταστέλλει την καθυστερημένη υπερπόλωση των κυττάρων (Lamy et al, 2010). Οι διάλυλοι SK έχουν συσχετισθεί με τη ρύθμιση της μάθησης και την μνήμη, ρυθμίζοντας τη συναπτική πλαστικότητα μέσω των υποδοχέων N-Methyl-d-aspartate (NMDA) (Ngo-Anh et al, 2005). Έτσι, η απαμίνη συμβάλλει στη μάθηση και στον έλεγχο της μνήμης, αναστέλλοντας εκλεκτικά τη λειτουργία τους (Proulx et al, 2019).

Επιπλέον μπορεί να **ενεργοποιεί τους ανασταλτικούς μουσκαρινικούς υποδοχείς M2** στις απολήξεις των κινητικών νευρώνων, με αποτέλεσμα να μειώνεται η νευρομυϊκή μετάδοση (Silva et al, 2010) και αυτή η ικανότητα δίνει στην απαμίνη τη δυνατότητα να είναι μέρος της θεραπείας διαφόρων παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος που παρουσιάζουν υψηλή μυϊκή διεγερσιμότητα (Gu et al, 2020; Silva et al, 2009).

Η απαμίνη είναι επίσης γνωστή ως **αντιφλεγμονώδης παράγοντας** που μπορεί να προκαλέσει αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-2 και μείωση των επιπέδων του TNF- $\alpha$ , της ιντερλευκίνης-1(IL-1), της IL-6 και του NO (Lee et al, 2020; Shin et al, 2018). Επίσης, στο πλαίσιο της δράσης της ως αντιφλεγμονώδη παράγοντα έχει παρατηρηθεί ότι είναι σε θέση να καταστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και ταυτόχρονα να αναστέλλει την ενεργοποίηση του NF- $\kappa$ B και των πρωτεϊνών μετατροπέα σήματος και ενεργοποιητών μεταγραφών (STAT) σε ανθρώπινα κερατινοκύτταρα (Kim et al, 2017).

Επιπλέον, η απαμίνη δρα ως καταστολέας των επιπέδων έκφρασης πρωτεϊνών που συσχετίζονται με την **απόπτωση** (Bcl-2, κυτόχρωμα c, κασπάση-3, πολυ(ADP-ριβόζη) πολυμεράση (PARP) (Kim et al, 2012).

Τέλος, η απαμίνη είναι σε θέση να αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων στους λείους μύες των αγγείων, μέσω των μονοπατιών κυτταρικής σηματοδότησης πρωτεΐνη κινάση B (Akt) και Erk. Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει τις δυνατότητες χρήσης της απαμίνης στην **θεραπεία της αθηροσκλήρωσης** (Kim et al, 2015).

### 1.8.3 ΠΕΠΤΙΔΙΟ ΑΠΟΚΟΚΚΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Το MCD το οποίο ονομάζεται και πεπτίδιο 401, αποτελείται από 22 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 2587,2Da. Η ακολουθία των αμινοξέων του είναι IKCNCKRHHVIKPHICRKICGKN. Έχει παρόμοια δευτερεύουσα δομή με την απαμίνη, ενώ έχει και δύο δισουλφιδικές γέφυρες που σε αυτή την περίπτωση, συνδέουν τις θέσεις 3 με 15 και 5 με 19 (Ziai et al, 1990; PubChem, 2021).

Οι βιολογικές δράσεις του MCD εξαρτώνται άμεσα από την συγκέντρωσή του. Έτσι, σε χαμηλές συγκεντρώσεις το MCD προκαλεί αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ισταμίνης, η οποία είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση ερυθρότητας, φλεγμονής και πόνου στο σημείο του δήγματος (Palma, 2013; Buku et al, 1991). Η διαδικασία αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων γίνεται με δύο διαφορετικούς τρόπους (Εικ. 13):

- ✓ Παρουσία της ανοσοσφαιρίνης E (IgE), το MCD θα λειτουργήσει ως «αλλεργιογόνο» προκαλώντας την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση ισταμίνης.
- ✓ Απουσία της IgE, επειδή ορισμένες θέσεις του MCD μοιάζουν με τη θέση δέσμευσης της IgE, μπορεί να συνδεθεί με τον υποδοχέα IgE υψηλής συγγένειας (FCεRI) του μαστοκυττάρου, και έτσι δρα όπως οι IgE (Buku et al, 1999). Άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το MCD μεσολαβεί στη διαδικασία του αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων αυξάνοντας τη συγκέντρωση του ελεύθερου κυτταροπλασματικού Ca<sup>2+</sup>, αφού συνδεθεί με τον υποδοχέα IgE υψηλής συγγένειας (FCεRI) (Elieh et al, 2018).

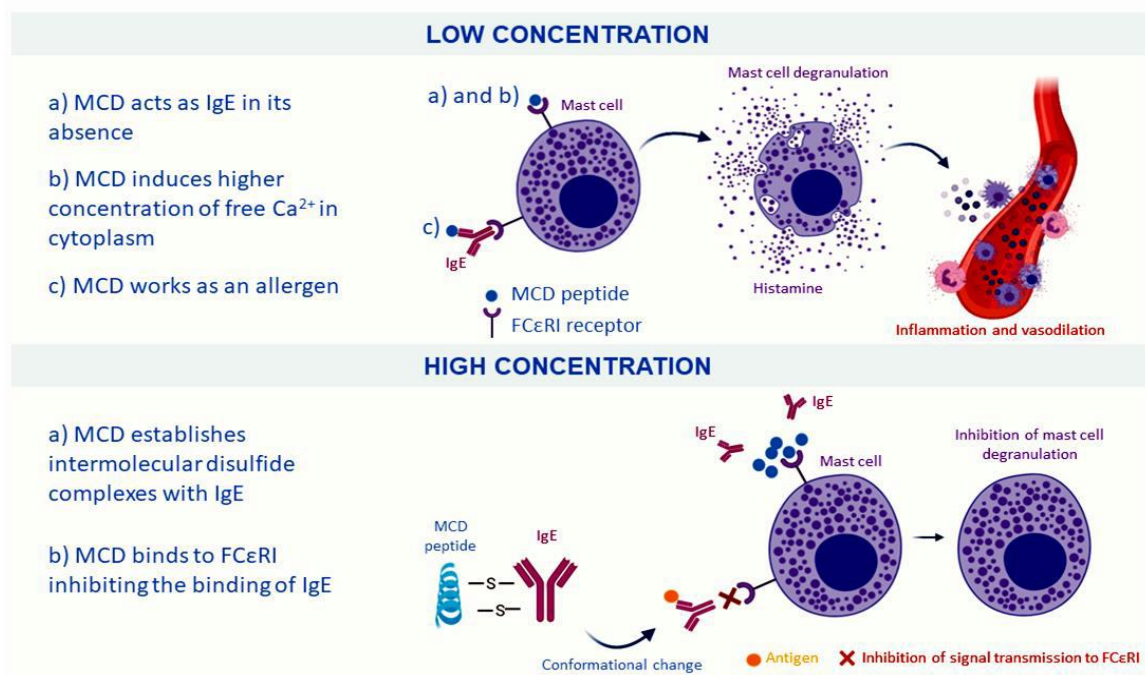
Σε υψηλές συγκεντρώσεις το MCD έχει αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας την απελευθέρωση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα. Αυτό μπορεί να συμβεί με δύο τρόπους (Buku et al, 2001; Buku et al, 2004) (Εικ. 13):

- ✓ το πεπτίδιο MCD και η IgE δημιουργούν διαμοριακά σύμπλοκα δισουλφιδίου, με αποτέλεσμα να πραγματοποιείται μια διαμορφωτική αλλαγή στην IgE, η οποία έχει ως συνέπεια να αναστέλλεται η μετάδοση του σήματος στον υποδοχέα IgE υψηλής συγγένειας (FCεRI) του μαστοκυττάρου.

- ✓ το MCD συνδέεται στους υποδοχείς υψηλής συγγένειας (FcεRI) του μαστοκυττάρου αποκλείοντας τη δέσμευση της IgE, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η απελευθέρωση ισταμίνης.

Τέλος, το MCD έχει τη δυνατότητα να δρα ως **νευροτοξίνη** αναστέλλοντας τη λειτουργία των διαύλων SK προκαλώντας αύξηση στη νευρική διεγερσιμότητα, κατά τον ίδιο τρόπο όπως και η απαμίνη (Pascoal et al, 2019; Cornara et al, 2017).

Εικόνα 13:Μηχανισμοί δράσης του πεπτιδίου αποκοκκίωσης μαστοκυττάρων (MCD)



Πηγή: (Carpena et al, 2020).

#### 1.8.4 ΣΕΚΑΠΙΝΗ

Η σεκαπίνη είναι ένα πεπτίδιο το οποίο αποτελείται από 25 αμινοξέα με μοριακό βάρος 2866,5Da. Η αλληλουχία των αμινοξέων του είναι YIIDVPPRCPPGSKFIKNRCRVIVP με δισουλφιδική γέφυρα η οποία συνδέει τις θέσεις 9 και 20 (Meng et al, 2012; Pub ChemSecaripin 2021). Η αναλογία της αυξάνεται στην περίπτωση του δηλητηρίου της βασίλισσας. Οι περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση των βιολογικών ιδιοτήτων της έχουν γίνει με τη χρήση συνθετικής σεκαπίνης (Vlasak et al, 1984). Έχει **νευροτοξικές, αντινωδολυτικές, αντιελαστολυτικές και αντιμικροβιακές ιδιότητες** (Lee et al, 2016).

### 1.8.5 ΑΔΟΛΑΠΙΝΗ

Η αδολαπίνη είναι ένα πολυπεπτίδιο το οποίο αποτελείται από 103 αμινοξέα. Παρουσιάζει **αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες**, λόγω της ικανότητάς της να εμποδίζει τη σύνθεση προσταγλαδινών και να αναστέλλει τη δραστηριότητα της κυκλοοξυγενάσης (Cherniack et al, 2018).

### 1.8.6 ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΗ Α2

Η PLA2 ή **Api m1** είναι ένα πολυπεπτίδιο το οποίο αποτελείται από 134 αμινοξέα και με μοριακό βάρος 15–18 kDa. Έχει πέντε δισουλφιδικούς δεσμούς οι οποίοι συνδέουν τις θέσεις 9-31, 30–70, 37–63, 61–95 και 105–113 (Welker et al, 2011). Οι φωσφολιπάσες είναι ένζυμα τα οποία έχουν ταξινομηθεί σε 16 ομάδες. Οι φωσφολιπάσες οι οποίες περιέχονται στο δηλητήριο των μελισσών ταξινομούνται στην κατηγορία III (Dennis et al, 2011). Η PLA2 προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις και έχει φλεγμονώδεις ιδιότητες προάγοντας τη βιοσύνθεση προσταγλανδινών και άλλων διαμεσολαβητών της φλεγμονής όπως το αραχιδονικό οξύ και το λυσοφωσφατιδικό οξύ (Hossen et al, 2017).

Η βασική δράση της PLA2 συνίσταται στην υδρόλυση του Sn-2 δεσμού του λιπαρού ακυλεστέρα των γλυκερόλο-3-φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση λιπαρών οξέων και φωσφολιπιδίων (Putz et al, 2007). Έτσι, έχει την ιδιότητα να **αποσταθεροποιεί και τελικά να προκαλεί κατάρρευση των κυτταρικών μεμβρανών** (Kudo et al, 2020) (Εικ. 14).

Λόγω αυτής της ιδιότητας, η PLA2 παρουσιάζει αντιμικροβιακή δράση, κυτταροτοξική δράση κατά των καρκινικών κυττάρων, καθώς και αντιϊκή δράση έναντι ιών με περίβλημα που αποτελείται από λιπιδική διπλοστοιβάδα (Putz et al, 2007; Samy et al, 2007; Chen et al, 2017). Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει συνεργιστική δράση μεταξύ της μελιττίνης και της PLA2. Πιο συγκεκριμένα, η μελιττίνη με τη δημιουργία πόρων στις κυτταρικές μεμβράνες διευκολύνει την έκθεση των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών στην καταλυτική δράση της PLA2 (Lu et al, 2008).

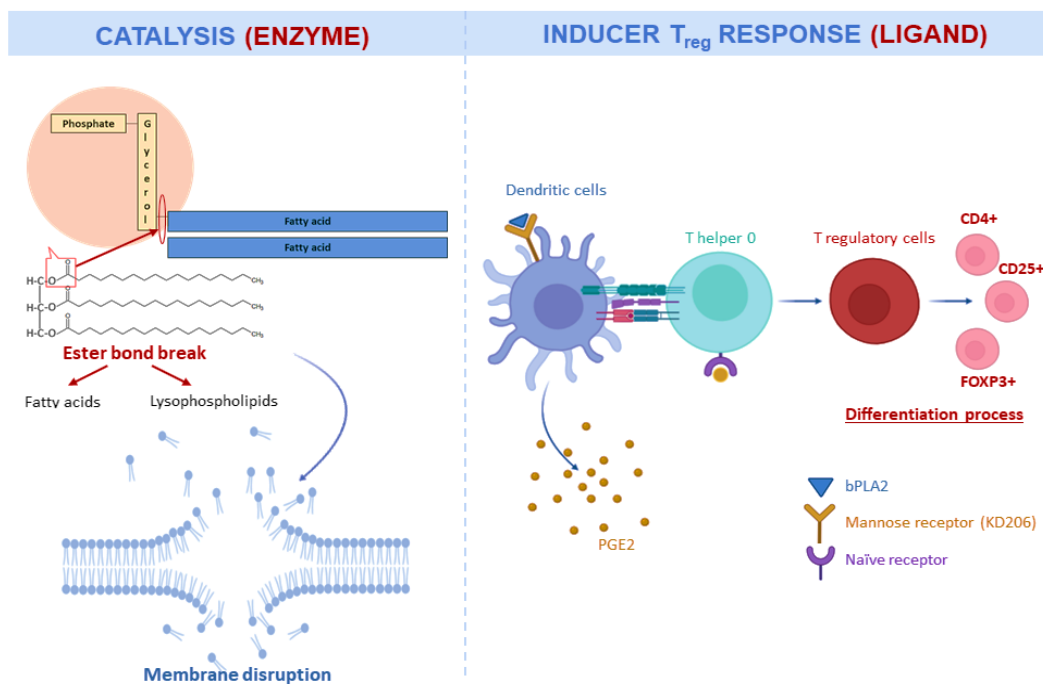
Μια άλλη σημαντική δράση της PLA2 είναι η ικανότητά της να **λειτουργεί ως σύνδεσμος σε συγκεκριμένους υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών** που παράγουν



κυτταρικά σήματα (Lee et al, 2016) (Εικ. 14). Έχουν αναγνωρισθεί δύο τύποι τέτοιων υποδοχέων. Οι υποδοχείς τύπου M που έχουν βρεθεί σε κύτταρα σκελετικών μυών και οι υποδοχείς τύπου N που έχουν βρεθεί σε κύτταρα εγκεφάλου αρουραίου (Lambeau et al, 1990; Lambeau et al, 1989).

Έτσι, η PLA2, μέσω της απελευθέρωσης PGE2 από τα δενδριτικά κύτταρα, μπορεί να αυξήσει την έκφραση της πρωτεΐνης forkhead box-P3 (Foxp3) με αποτέλεσμα να προάγεται η διαφοροποίηση των T-ρυθμιστικών (Treg) κυττάρων (Lee et al, 2016). Αυτή η διαφοροποίηση ρυθμίζει την σηματοδότηση της διαδικασίας απόπτωσης και με αυτό τον τρόπο έχει την ιδιότητα να τροποποιεί την ανοσολογική απόκριση (Baek et al, 2020).

Εικόνα 14: Μηχανισμοί δράσης της φωσφολιπάσης A2 (PLA2)



Πηγή: (Carpena et al, 2020).

### 1.8.7 ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΔΑΣΗ

Η υαλουρονιδάση ή **Api m2** αποτελείται από 382 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 43 kDa (Hossen et al, 2017). Είναι ένα ισχυρό αλλεργιογόνο συστατικό του δηλητηρίου (Clinton et al, 1989). Η δράση αυτού του ενζύμου συνίσταται στην αποικοδόμηση του

υαλουρονικού οξέως του εξωκυτταρικού υποστρώματος διαφόρων ιστών με αποτέλεσμα τη διάχυση των συστατικών του δηλητηρίου στους ιστούς, για αυτό το λόγο και ονομάζεται «**παράγοντας διασποράς**» (Markovic-Housley et al, 2000). Πέραν αυτού συμμετέχει στη δημιουργία πόρων στις κυτταρικές μεμβράνες, στην λύση αυτών, στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων (Dos Santos-Pinto et al, 2018) και στην αύξηση της ροής του αίματος στην περιοχή του κεντρίσματος (Wehbe et al, 2019).

### **1.8.8 ΟΞΙΝΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ**

Η όξινη φωσφατάση ή **Api m3** είναι μία γλυκοπρωτεΐνη. Είναι υπεύθυνη για τις σχετιζόμενες με την IgE **αλλεργικές εκδηλώσεις**, προκαλεί την απελευθέρωση ισταμίνης από τα βασεόφιλα λευκοκύτταρα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κνίδωσης και εξανθήματος στο θύμα (Hossen et al, 2017).

### **1.8.9 ΒΙΟΓΕΝΕΙΣ ΑΜΙΝΕΣ**

Η **ισταμίνη** αυξάνει τη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων συμμετέχοντας στην διαδικασία της ανάπτυξης φλεγμονής. **Οι κατεχολαμίνες** (ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη) αυξάνουν την διασπορά του δηλητηρίου στον οργανισμό του θύματος, αυξάνοντας την καρδιακή εξώθηση (Pucca et al, 2019).

## **1.9 ΜΟΡΦΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ ΜΕΛΙΣΣΩΝ**

Το δηλητήριο των μελισσών μπορεί να χρησιμοποιηθεί με **απευθείας κέντρισμα** ζωντανών μελισσών ή με **έγχυση δηλητηρίου** σε συγκεκριμένα σημεία του σώματος, με μορφή **αλοιφών, κρεμών, σταγόνων, δισκίων, ομοιοπαθητικών παρασκευασμάτων**, με **ηλεκτροφόρηση** και **φωνοφόρηση**. Λόγω της πρωτεϊνικής του φύσης, η χορήγηση του από το στόμα παρουσιάζει δυσκολίες λόγω της πέψης του από τα ένζυμα του γαστρεντερικού συστήματος (Khalil et al, 2021).

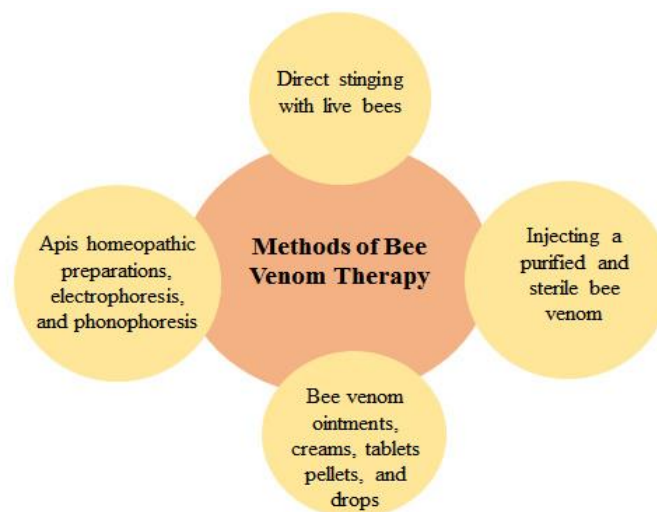
*Η χρήση απευθείας κεντρίσματος ζωντανών μελισσών στο δέρμα του ασθενούς ανήκει*

στην παραδοσιακή μελισσοθεραπεία και χρησιμοποιείται συχνότερα στην Κίνα και στην Κορέα. Μετά την εισαγωγή του κεντριού, το ενσωματωμένο κοιλιακό νευρικό γάγγλιο συνεχίζει να παράγει συσπάσεις μέσω της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και να εγχέει δηλητήριο στον μυ. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος συνδέεται με αυξημένο ρίσκο εμφάνισης θανατηφόρων αλλεργικών αντιδράσεων.

Η έγχυση δηλητηρίου με τη χρήση σύριγγας γίνεται στην περιοχή θεραπείας, ενώ στην περίπτωση που χρησιμοποιείται ο βελονισμός με τη χρήση δηλητηρίου μελισσών (φαρμακοβελονισμός), η έγχυση γίνεται στα σημεία βελονισμού. Η μέθοδος αυτή υπερτερεί των υπολοίπων, διότι συνδυάζει το μηχανικό αποτέλεσμα του βελονισμού με τις φαρμακολογικές δράσεις των συστατικών του δηλητηρίου (Zhang et al, 2018).

Η μόνη εγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή για το δηλητήριο των μελισσών στην Δυτική Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική, είναι η ενέσιμη για την **απεναισθητοποίηση ατόμων που είναι αλλεργικοί στο δηλητήριο** όπως οι μελισσοκόμοι. Ωστόσο, η ενέσιμη μορφή του δηλητηρίου έχει εγκριθεί ως βιοθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων της Νότιας Κορέας και αναμένεται η έγκρισή της από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (Khalil et al, 2021).

Εικόνα 15:Μορφές χρήσης του δηλητηρίου των μελισσών



Πηγή: (Khalil et al, 2021).

## **2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 2.1 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

### 2.1.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

**Σκοπός** της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της πιο πρόσφατης διεθνούς και ελληνικής βιβλιογραφίας (εντός της τελευταίας πενταετίας) σχετικά με τις θεραπευτικές ιδιότητες και εφαρμογές του δηλητηρίου των μελισσών.

### 2.1.2 ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

**Στόχοι** της παρούσας μελέτης είναι:

- α) Η παρουσίαση των πιο πρόσφατων δεδομένων που αφορούν τις θεραπευτικές ιδιότητες και εφαρμογές του δηλητηρίου των μελισσών ή/και των συστατικών του σχετικά με την απευαισθητοποίηση αλλεργικών ατόμων.
- β) Η παρουσίαση των πιο πρόσφατων μελετών (*in vivo*, *in vitro*, καθώς και κλινικών δοκιμών) σχετικά με τη διερεύνηση των θεραπευτικών ιδιοτήτων και εφαρμογών του δηλητηρίου των μελισσών ή/και των συστατικών του στην αντιμετώπιση παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος, μυοσκελετικών παθήσεων, αυτοάνοσων νοσημάτων, καρδιαγγειακών παθήσεων, παθήσεων του ήπατος και του παγκρέατος, κακοήθων νεοπλασιών, νοσημάτων του δέρματος, του άσθματος και της παχυσαρκίας.
- γ) Η παρουσίαση των πιο πρόσφατων δεδομένων που αφορούν τις αντιϊικές, αντιβακτηριακές, αντιπρωτοζωικές και αντιμυκητησιακές θεραπευτικές ιδιότητες και εφαρμογές του δηλητηρίου των μελισσών ή/και των συστατικών του.
- δ) Η παρουσίαση των περιορισμών στην κλινική χρήση του δηλητηρίου των μελισσών ή/και των συστατικών του, καθώς και των πιο σύγχρονων προσεγγίσεων και προοπτικών για την αντιμετώπισή τους.

## 2.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί **Βιβλιογραφική Ανασκόπηση**.

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σχετικών άρθρων στη βάση δεδομένων PubMed την χρονική περίοδο από 01.10.2021 έως 30.11.2021 χρησιμοποιώντας τις **λέξεις-κλειδιά** μεμονωμένα ή σε διάφορους συνδυασμούς: «*Δηλητήριο μελισσών*», «*Θεραπεία με δηλητήριο των μελισσών*», «*Δηλητήριο μελισσών ανοσοθεραπεία*», «*Δηλητήριο μελισσών βελονισμός*», «*Δηλητήριο μελισσών καρκίνος*».

Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν τα κάτωθι **φίλτρα**:

✓ **Ως προς τη διαθεσιμότητα του κειμένου:** «*Περίληψη*», και «*Πλήρες κείμενο*».

✓ **Ως προς τον τύπο του άρθρου:** «*Βιβλία και έγγραφα*», «*Κλινική δοκιμή*», «*Μετά-ανάλυση*», «*Τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου*», «*Ανασκόπηση*», και «*Συστηματική ανασκόπηση*».

✓ **Ως προς την ημερομηνία δημοσίευσης:** «*5 έτη*».

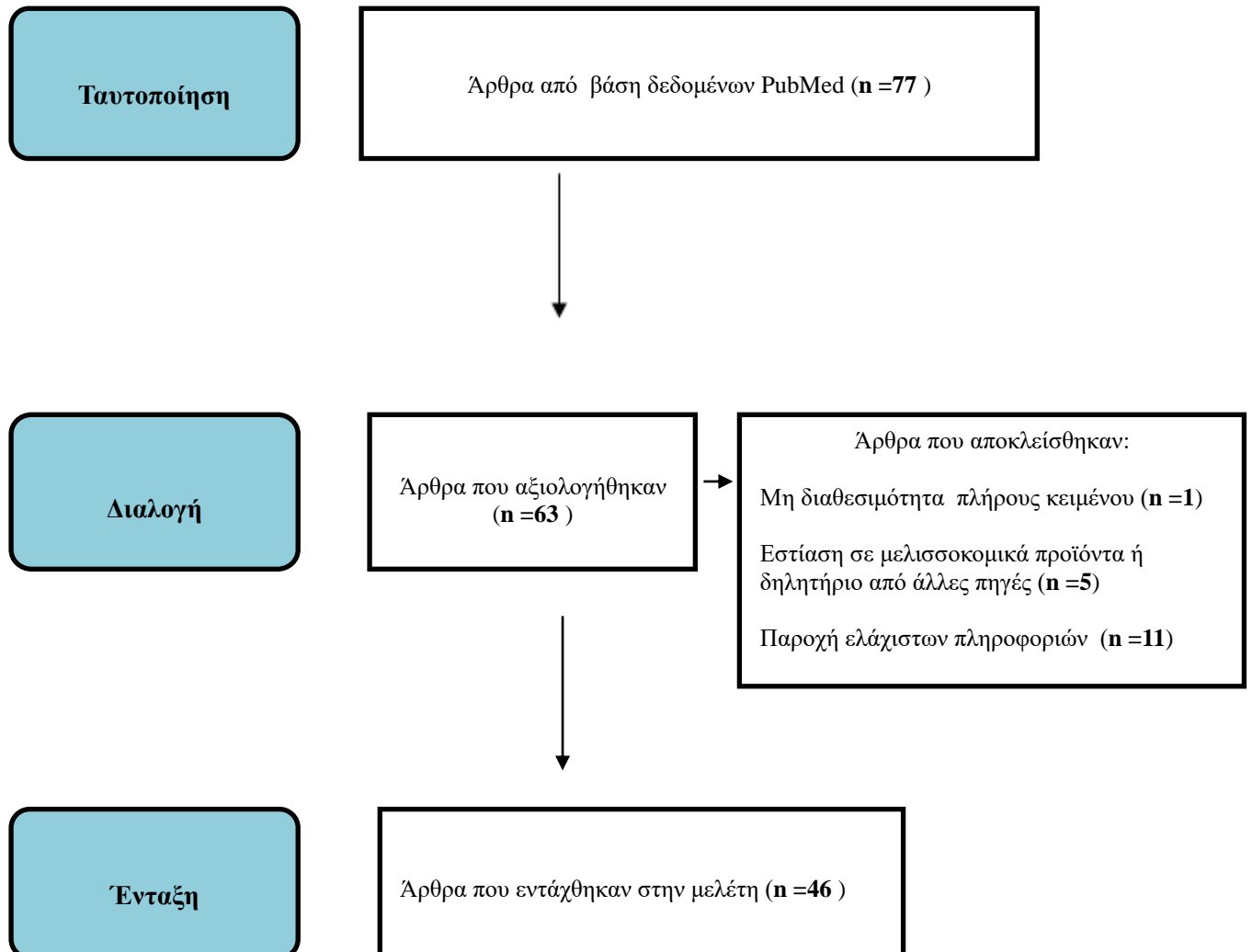
✓ **Ως προς τη γλώσσα:** «*Αγγλικά*».

**Κριτήρια αποκλεισμού** για την ένταξη άρθρων της παραπάνω αναζήτησης στην μελέτη αποτέλεσαν:

- i. Η μη διαθεσιμότητα του πλήρους κειμένου.
- ii. Η εστίαση άρθρων κυρίως στα μελισσοκομικά προϊόντα και σε δηλητήριο από άλλες πηγές.
- iii. Η παροχή από τα άρθρα ελάχιστων πληροφοριών για το θέμα της μελέτης.

Τα αποτελέσματα των παραπάνω αναζητήσεων αποτυπώνονται χρησιμοποιώντας το διάγραμμα ροής της εφαρμογής **PRISMA**, ως ακολούθως (Εικ.16):

Εικόνα 16: Διάγραμμα ροής της διαδικασίας ένταξης άρθρων στην μελέτη (PRISMA).



Για την σύνταξη του Γενικού Μέρους χρησιμοποιήθηκε επίσης το **Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών** στο οποίο πραγματοποιήθηκε αναζήτηση με τις λέξεις κλειδιά: «*Δηλητήριο μελισσών*», «*Θεραπεία με δηλητήριο των μελισσών*».

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι σε πολλές περιπτώσεις, και για λόγους πληρέστερης και αναλυτικότερης αναφοράς, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση πληροφοριών και στις βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων που εντάχθηκαν στην μελέτη.

## 2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 2.3.1 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ ΤΩΝ ΜΕΛΙΣΣΩΝ

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο δηλητήριο των μελισσών μετά από κέντρισμα μέλισσας και ως παρενέργεια της θεραπείας με δηλητήριο των μελισσών ή της θεραπείας απευαισθητοποίησης περιλαμβάνουν *τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις* (πόνος, οίδημα, ερύθημα, κνησμό) στην περιοχή του κεντρίσματος ή της έγχυσης, *αλλεργικές αντιδράσεις* (κνίδωση, αγγειογενές οίδημα, εμετό, διάρροια), *αναφυλακτικές αντιδράσεις* (βρογχόσπασμος, αλλεργικό shock) και *συστηματικές τοξικές αντιδράσεις*, οι οποίες θεωρούνται πάντα σοβαρές, προκαλούνται από πολλαπλά (τουλάχιστον 50) ταυτόχρονα κεντρίσματα και αρχικά περιλαμβάνουν την εμφάνιση ζάλης, ναυτίας, εμετού και διάρροιας και εξελίσσονται σε υπέρταση, ηπατική βλάβη, ραβδομύωση, αιμόλυση, κόμα και οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Pucca et al, 2019). Οι επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα περιλαμβάνουν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το σύνδρομο Kounis, την κοιλιακή μαρμαρυγή, τον κολποκοιλιακό αποκλεισμό, τον κολπικό πτερυγισμό και την κοιλιακή εκτοπία (Gupta et al, 2016).

Άλλες σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις που προκαλούνται από κεντρίσματα μελισσών περιλαμβάνουν την περιφερειακή νευρίτιδα, το σύνδρομο Fisher, το σύνδρομο Guillain-Barre, τη νευροπάθεια του οπτικού νεύρου, τη σηψαιμία, το αμφοτερόπλευρο εμπύημα, καθώς και την εμφάνιση κνίδωσης σε βρέφη ηλικίας 12 ημερών τα οποία θήλαζαν και μέλισσες είχαν κεντρίσει τη μητέρα τους (Pucca et al, 2019).

Η πιθανότητα εμφάνισης αναφυλακτικών αντιδράσεων και συστηματικών τοξικών αντιδράσεων απειλητικών για την ζωή του ασθενούς εξαρτάται από **παράγοντες κινδύνου** όπως η σοβαρότητα της αντίδρασης σε προηγούμενο κέντρισμα, η αλλεργία στο δηλητήριο, τα επίπεδα της τρυπτάσης στον ορό του αίματος του θύματος, η προχωρημένη ηλικία του θύματος, η αυξημένη ενεργοποίηση των βασεόφιλων κυττάρων, η παρουσία μαστοκύττωσης, καθώς και άλλων υποκείμενων παθήσεων (Sahiner et al, 2019), το αρσενικό φύλο, η χρήση φαρμάκων για την αντιμετώπιση της υπέρτασης (ACE, b blockers) (Schiener et al, 2017), καθώς και το επάγγελμα του μελισσοκόμου (Kofaczek et al, 2017).

Στα αλλεργικά άτομα εφαρμόζεται η **θεραπεία της απευαισθητοποίησης**, η οποία περιλαμβάνει την χορήγηση μικρών και συνεχώς αυξανόμενων δόσεων κεκαθαρμένων



εκχυλισμάτων του δηλητηρίου των μελισσών σε καθορισμένη χρονικά περίοδο, με σκοπό την επαναφορά της ανοσοανοχής στα ευαισθητοποιημένα άτομα. Για την απευαισθητοποίηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν *διαφορετικά προϊόντα του δηλητηρίου* (κεκαθαρμένα, μη κεκαθαρμένα, σε υγρή ή αποθηκευμένη σε έκδοχα μορφή), *διαφορετικά κλινικά πρωτόκολλα* (συμβατικά, κλασματικά, ταχέα, υπερταχέα), καθώς και *διαφορετικές οδοί χορήγησης* (υποδόρια, υπογλώσσια) (Sturm et al, 2018).

Για την **επιλογή ασθενών** για την θεραπεία απευαισθητοποίησης ακολουθείται η παρακάτω διαδικασία (Schiener et al, 2017):

- i. *Λήψη ιστορικού*: ιατρικό ιστορικό, προηγούμενες αντιδράσεις σε κεντρίσματα, ταυτοποίηση παραγόντων κινδύνου
- ii. *Δερματική δοκιμασία*: ενδοδερμική δοκιμασία, δοκιμασία με νυγμό του δέρματος
- iii. *Μέτρηση τρυπτάσης ορού*: ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης ορού είναι σε κίνδυνο να εμφανίσουν παρενέργειες κατά τη θεραπεία απευαισθητοποίησης.
- iv. *Προσδιορισμός ειδικών αντισωμάτων IgE στον ορό του αίματος*.

Τα **αλλεργιογόνα συστατικά του δηλητηρίου των μελισσών** είναι (Schiener et al, 2017):

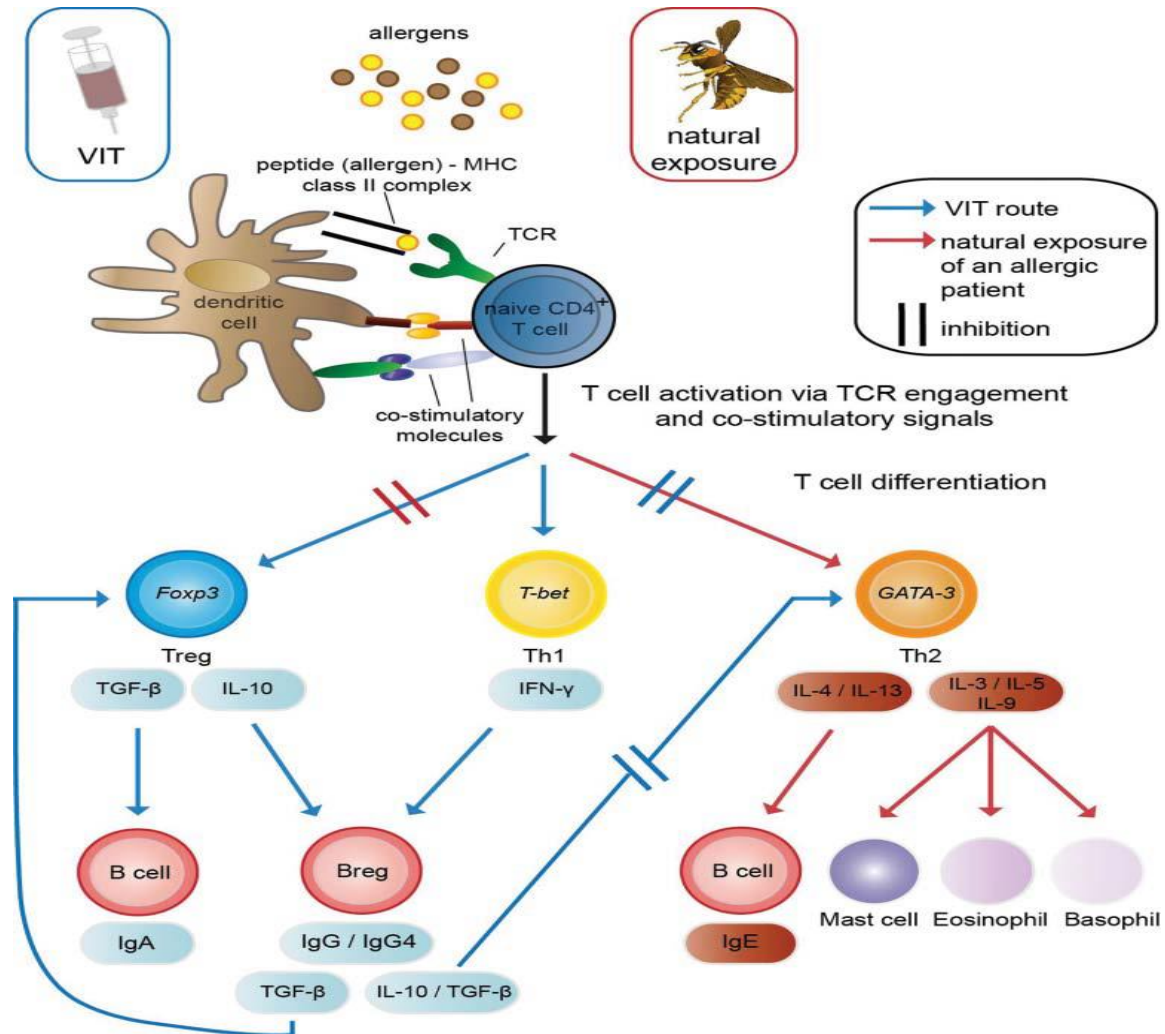
- I. *Φωσφολιπάση A2 (PLA2) ή Api m 1*
- II. *Υαλουρονιδάση ή Api m 2*
- III. *Όξινη Φωσφατάση ή Api m 3*
- IV. *Μελιτίνη ή Api m 4*
- V. *Διπετυλπεπτιδάση IV ή Api m 5*
- VI. *Αναστολέας της πρωτεάσης ή Api m 6*
- VII. *Πρωτεάση ή Api m 7*
- VIII. *Εστεράση ή Api m 8*
- IX. *Πεπτιδάση ή Api m 9*
- X. *Ικαραπίνη ή Api m 10*

*Οι πρωτεΐνες του βασιλικού πολτού MRJP8,MRJP9 ή Api m 11.0101, Api m 11.0201*

**Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί** οι οποίοι εμπλέκονται στην ανοσοθεραπεία με δηλητήριο των μελισσών είναι οι εξής (Εικ. 17) (Schiener et al, 2017):

- ✓ Μετά από κέντρισμα μέλισσας σε ένα αλλεργικό άτομο, ειδικά προαλλεργικά T βοηθητικά κύτταρα τύπου 2 (Th2) προκαλούν τις αλλεργικές αντιδράσεις. Κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας με τη χρήση δηλητηρίου μελισσών **παράγονται ειδικά για το δηλητήριο Treg κύτταρα τα οποία καταστέλλουν τα προαλλεργικά Th2 κύτταρα**. Περαιτέρω η καταστολή των Th2 κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης των κυτοκινών ιντερλευκίνης-3 (IL-3), ιντερλευκίνης-4 (IL-4), ιντερλευκίνης-5 (IL-5), ιντερλευκίνης-9 (IL-9) και ιντερλευκίνης-13 (IL-13), καθώς και τη μείωση της ενεργοποίησης και της αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων, ηωσινόφιλων και βασεόφιλων κυττάρων με τελικό αποτέλεσμα την καταστολή της φλεγμονής.
  
- ✓ Με την ανοσοθεραπεία με τη χρήση δηλητηρίου μελισσών παρατηρείται μια μετατόπιση από τα προαλλεργικά B κύτταρα τα οποία παράγουν αντισώματα IgE στην **παραγωγή B κυττάρων τα οποία παράγουν αντισώματα IgG4** και έχουν επίσης ρυθμιστικό ρόλο στην έκκριση ιντερλευκίνης-10 (IL-10) και του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού βήτα (TGF-β). Ο ρόλος αυτών των κυττάρων θεωρείται σημαντικός αφού τα κατασταλτικά αντισώματα IgG4 έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Επίσης, τα κύτταρα αυτά είναι ικανά να καταστέλλουν τον ειδικό στο δηλητήριο πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και να προκαλούν επιπρόσθετη παραγωγή Tregs κυττάρων, ενισχύοντας έτσι το ανοσορυθμιστικό αποτέλεσμα της ανοσοθεραπείας.
  
- ✓ Κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας **τα ειδικά IgE** αυξάνονται στην αρχή της θεραπείας και ακολούθως σταδιακά μειώνονται τους επόμενους μήνες, χωρίς αυτό να συσχετίζεται με βελτίωση της κλινικής εικόνας της αλλεργικής αντίδρασης.

Εικόνα 17: Ανοσολογικοί μηχανισμοί στην ανοσοθεραπεία με δηλητήριο των μελισσών



Πηγή: (Schiener et al, 2017).

Πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας (AAAAI) συνιστούν την ανοσοθεραπεία σε ασθενείς με ιστορικό συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης μετά από κεντρίσματα μελισσών (Golden et al, 2017). Αντίστοιχα, κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI) συμπεριλαμβάνουν στις ενδείξεις της ανοσοθεραπείας παιδιά και ενήλικες με συστηματικές αντιδράσεις στις οποίες συμπεριλαμβάνονται αναπνευστικά και καρδιαγγειακά συμπτώματα (Schiener et al, 2017).

Τα συνήθη **θεραπευτικά πρωτόκολλα** περιλαμβάνουν την έγχυση με σύριγγα ινσουλίνης σε δόση 1μg εκχυλίσματος δηλητηρίου αουστηρά υποδόρια, με ανύψωση της πτυχής του δέρματος πάνω από το ωλέκρανο, η οποία προοδευτικά αυξάνεται κατά τη φάση εγκατάστασης, μέχρι τη δόση συντήρησης των 100 μg σε διάστημα 8 έως 16 εβδομάδων. Στα ταχέα και υπερταχέα πρωτόκολλα η δόση συντήρησης επιτυγχάνεται

εντός μίας εβδομάδας, 2-3 ημερών ή εντός 4-8 ωρών. Τα ταχέα και υπερταχέα πρωτόκολλα χρησιμοποιούνται όταν υπάρχει ανάγκη γρήγορης προστασίας ή όταν οι ασθενείς δεν έχουν πρόσβαση σε ειδικευμένους αλλεργιολόγους ιατρούς. Η ανοσοθεραπεία με δηλητήριο μελισσών θεωρείται ότι πρέπει να διαρκεί ισόβια. Μετά την επίτευξη της δόσης συντήρησης είναι δυνατό να γίνονται αναμνηστικές εγχύσεις κάθε μήνα, κάθε 6-8 εβδομάδες ή κάθε 3 μήνες. Διακοπή της ανοσοθεραπείας είναι δυνατή μετά από 3 έτη σε ασθενείς με καλή πρόγνωση (ήπιες αντιδράσεις, μείωση της ευαισθησίας στο δηλητήριο). Σε εξέλιξη βρίσκονται προσπάθειες για την ανάπτυξη **προγνωστικών δεικτών** για την αξιολόγηση του αποτελέσματος της ανοσοθεραπείας. Επί του παρόντος χρησιμοποιούνται η δερματική δοκιμασία, η ολική IgE ορού, η ειδική IgE, η ειδική ανοσοσφαιρίνη G (IgG) και η ειδική ανοσοσφαιρίνη G4(IgG4) σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ολοκληρώσει την ανοσοθεραπεία. Όταν η ανοσοθεραπεία προκαλεί αλλαγές σε 3 τουλάχιστον από αυτές τις παραμέτρους, τότε θεωρείται ότι δεν υπάρχει κίνδυνος σοβαρών αντιδράσεων από κεντρίσματα στο πεδίο. Σε εξέλιξη είναι η έρευνα για τη χρήση νέων προγνωστικών δεικτών όπως η ενεργοποίηση των βασεόφιλων κυττάρων, η έκφραση της οστεοποντίνης, το επίπεδο πρωτεϊνών στον ορό, οι αλλαγές στην έκφραση του μικροRNA (miRNA), η προσταγλανδίνη E2 και η λιποξίνη A4 (Schiener et al, 2017).

**Η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας** κυμαίνεται μεταξύ 77 και 88%. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αν η εμφάνιση σοβαρών συστηματικών παρενεργειών έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία επίτευξης της δόσης συντήρησης, τότε χρησιμοποιείται η *omalizumab*, η οποία αποτελείται από ανασυνδυασμένα ανθρώπινα μονοκλωνικά αντι-IgE αντισώματα (Sahiner et al, 2019).

**Οι παρενέργειες της ανοσοθεραπείας**, άμεσες και καθυστερημένου τύπου, εμφανίζονται συχνά στη φάση συντήρησης με υπερταχέα πρωτόκολλα και περιλαμβάνουν συνήθως τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις (πόνος, οίδημα, ερύθημα, κνησμό) στην περιοχή της έγχυσης, ενώ οι συστηματικές παρενέργειες εμφανίζονται συχνότερα στη φάση εγκατάστασης (Kołaczek et al, 2017).

Πρόσφατα οι ερευνητές σε αυτό το πεδίο έχουν διερευνήσει την πιθανότητα ανάπτυξης **αντιορού μελισσών προς άμεση χρήση** σε ευαίσθητα άτομα, αλλά αυτή η προσπάθεια προσκρούει στην χαμηλή ανοσογονικότητα των συστατικών του δηλητηρίου με αποτέλεσμα τη χαμηλή παραγωγή αντισωμάτων σε ανοσοποιημένα ζώα. Για παράδειγμα, η μελιτίνη με μικρό μέγεθος μορίου, τυχαία διαμόρφωση και παρουσία υδρόφοβων περιοχών έχει χαμηλή ανοσογονικότητα. Η τεχνολογία αιχμής προς αυτή την

κατεύθυνση περιλαμβάνει την παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά της μελιττίνης και της PLA2 κατόπιν έκθεσης σε φάγους, τα οποία στη συνέχεια ελέγχονται ως προς την ειδικότητα με τη μέθοδο Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). Οι τοξίνες αυτές λειτουργούν συνεργιστικά, και ο κατάλληλος συνδυασμός μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά αυτών των τοξινών είναι εξαιρετικά χρήσιμος στην ανοσοθεραπεία. Με αυτή τη διαδικασία είναι δυνατή η παραγωγή ανασυνδυασμένου αντιορού μελισσών τα επόμενα χρόνια (Pucca et al, 2019).

Το μέλλον στην θεραπεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας από δηλητήριο μελισσών περιλαμβάνει τον σχεδιασμό **ανασυνδυασμένων προϊόντων αντιορού** (νανοσωμάτια, ειδικές δεσμευτικές πρωτεΐνες-DARPin) με εξαιρετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες όπως η ευρεία κατανομή, η διείσδυση και η στοχοποίηση τοξινών βαθιά στους ιστούς (Pucca et al, 2019).

Όταν χρησιμοποιούνται τα συστατικά του δηλητηρίου για την διάγνωση καταστάσεων υπερευαισθησίας είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω της διασταυρούμενης αντίδρασης με IgE, οι οποίες κατευθύνονται κατά *αντιγονικών υδατανθρακικών καθοριστών*. Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί η **«μοριακή αλλεργιολογία»** ή **«διάγνωση με βάση τα συστατικά»**, σύμφωνα με την οποία χρησιμοποιούνται εμπορικά διαθέσιμα αλλεργιογόνα δηλητηρίου των μελισσών, με τα οποία γίνεται διάγνωση της αλλεργίας στο δηλητήριο μέσω του προσδιορισμού ειδικών IgE αντισωμάτων στο 94,4% των ασθενών. Η ανάπτυξη διαγνωστικών πρωτοκόλλων με βάση τα συστατικά του δηλητηρίου σε ευαίσθητα άτομα, θα επιτρέψει στο μέλλον την ταυτοποίηση διαφορετικών προφίλ ευαισθητοποίησης με αποτέλεσμα την προς τον ασθενή ατομικά **κατευθυνόμενη ανασυνδυασμένη ανοσοθεραπεία**, κατά την οποία χρησιμοποιούνται μόνο κατάλληλες συγκεντρώσεις αλλεργιογόνων στα οποία είναι ευαισθητοποιημένος ο ασθενής (Schiener et al, 2017).

Τα τελευταία χρόνια η προσέγγιση με βάση τα συστατικά χρησιμοποιείται στην ανάλυση προϊόντων τα οποία συνήθως χρησιμοποιούνται στην ανοσοθεραπεία με δηλητήριο των μελισσών. Αυτές οι αναλύσεις έχουν αποκαλύψει ότι η **ικαραπίνη (Ari m 10)** (όπως και άλλα αλλεργιογόνα) δεν βρίσκεται σε επαρκείς συγκεντρώσεις σε αυτά τα προϊόντα, με αποτέλεσμα οι ασθενείς με κυρίαρχη την ευαισθητοποίηση έναντι της Ari m 10 να βρίσκονται σε κίνδυνο να αποτύχει η διαδικασία απευαισθητοποίησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς πρέπει να ανοσοποιούνται με παρασκευάσματα τα οποία περιέχουν ποσότητες Ari m 10 ανιχνεύσιμες με τη μέθοδο Western blot (Jakob et al, 2020).

Η ειδική στα αλλεργιογόνα ανοσοθεραπεία είναι η μόνη θεραπευτική προσέγγιση η οποία μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο παραμένουν προβλήματα όπως η πιθανότητα παρενεργειών και η μεγάλη διάρκεια της (3-5 χρόνια) η οποία έχει ως αποτέλεσμα την διακοπή της από τους ασθενείς καθώς και την επιβάρυνσή τους με υψηλό κόστος. Σύμφωνα με νεότερες προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση του προβλήματος υπάρχει η δυνατότητα χρήσης **ανοσοενισχυτικών συστημάτων**. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ανοσοενισχυτικά στην ειδική στα αλλεργιογόνα ανοσοθεραπεία είναι το υδροξείδιο του αλουμινίου, η L-τυροσίνη, ο ανταγωνιστής του Toll-like υποδοχέα μονοφωσφόρυλο λιπίδιο A (Schiener et al, 2017) και η δ-ινουλίνη (Hedde et al, 2019).

### 2.3.2 ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

#### 2.3.2.1 ΝΟΣΟΣ PARKINSON (PD)

**Η νόσος Parkinson (PD)** αποτελεί το σημαντικότερο νόσημα αυτής της κατηγορίας, αφού 3 στους 100 ανθρώπους ηλικίας άνω των 65 ετών πάσχουν από PD (Carpena et al, 2020). Λόγω της προοδευτικής γήρανσης του πληθυσμού της γης, υπολογίζεται ότι το 2040 πάνω από 17 εκατομμύρια άνθρωποι αναμένεται ότι θα πάσχουν από το νόσημα «πανδημία Parkinson» (Dorsey et al, 2018).

Η PD χαρακτηρίζεται από προοδευτική νευροεκφύλιση της μέλαινας ουσίας στην περιοχή των βασικών γαγγλίων του μεσεγκεφάλου, η οποία οδηγεί σε απώλεια δοπαμινεργικών νευρώνων (Poewe et al, 2017) και από την παρουσία των «**σωματίων Lewy**» τα οποία περιέχουν αθροίσματα της πρωτεΐνης α-συνουκλείνη που απαντάται ευρύτατα στον εγκέφαλο (Wehbe et al, 2019). Άλλοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί ότι συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου είναι η τροποποίηση της ομοιόστασης ασβεστίου, η μεταφορά μέσω νευραξόνων, η χρόνια νευροφλεγμονή, η ενεργοποίηση της νευρογλοίας, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό stress (Hou et al, 2019; Troncoso-Escudero et al, 2018; Lecours et al, 2018).

Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της PD είναι η βραδυκινησία, η ακαμψία, ο μυϊκός τρόμος σε ηρεμία (Gu et al, 2020), η αστάθεια σε στάση (Sveinbjornsdottir, 2016), καθώς και νευροψυχιατρικές διαταραχές (Dujardin et al, 2020). Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του νοσήματος αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, η γενετική προδιάθεση,

καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες (Gazerani, 2020). Ως συμπτωματική θεραπεία εκλογής χρησιμοποιούνται τα σκευάσματα με βάση τη Levodopa, τα οποία όμως δεν είναι ικανά να επιβραδύνουν ή να εμποδίσουν την εξέλιξη της νόσου, ενώ είναι δυνατόν να προκαλέσουν δυσκινησία (Oertel et al, 2016).

Η δράση του **δηλητηρίου των μελισσών** σε ζωικά μοντέλα PD τρωκτικών, ασκείται διαμέσου των νευροπροστατευτικών μηχανισμών των συστατικών του με διάφορους μηχανισμούς όπως φαίνεται παρακάτω (Gazerani, 2020):

- ✓ Η χρόνια απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα και την μικρογλοία επιδεινώνει τον νευροεκφυλισμό των δοπαμινεργικών νευρώνων (Jiang et al, 2018). Το δηλητήριο της μέλισσας έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να καταστείλει τη νευροφλεγμονή.
- ✓ Μειιάζει τη βλάβη στους δοπαμινεργικούς νευρώνες διαμέσου της αναστολής της δράσης της C-Jun-τερματικής κινάσης.
- ✓ Μειώνει την ενεργοποίηση της μικρογλοίας όπως καταδεικνύουν τα χαμηλά επίπεδα έκφρασης των δεικτών μικρογλοιακής ενεργοποίησης σύμπλεγμα αντιγόνων μακροφάγων-1 (MAC-1) και επαγώγιμη συνθάση μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) στην μέλαινα ουσία.
- ✓ Αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων όπως η κυκλοοξυγενάση -2 (COX-2), ο TNF- $\alpha$  και η IL-1, με αποτέλεσμα να ασκεί νευροπροστατευτική δράση.
- ✓ Μειώνει τη μικρογλοιακή ενεργοποίηση και τη διήθηση CD4 T κυττάρων στην μέλαινα ουσία.
- ✓ Ενεργοποιεί τα Treg κύτταρα, με αποτέλεσμα να εμποδίζεται ο εκφυλισμός των νευρώνων.
- ✓ Μειώνει την νευροφλεγμονή, το οξειδωτικό stress και την απόπτωση, αφού βελτιώνει τις κινητικές βλάβες και ρυθμίζει τα επίπεδα στον εγκέφαλο των ουσιών δοπαμίνη, σεροτονίνη, νορεπινεφρίνη και γλουταθειόνη (GSH), την δραστηριότητα της παραοξονάσης, τα επίπεδα των μαλονδιαλδεύδη (MDA), TNF- $\alpha$  και ιντερλευκίνη- $\beta$  (IL- $\beta$ ) και, τέλος, την υπερέκφραση των γονιδίων κασπάση-3, Bax και Bcl-2.

**Η PLA2** σε ζωικά μοντέλα PD τρωκτικών συνδέεται με τους υποδοχείς μανόζης των δενδριτικών κυττάρων και επάγει έτσι την απελευθέρωση PGE2 από αυτά, η οποία οδηγεί σε διαφοροποίηση τα Treg κύτταρα, με αποτέλεσμα να προάγεται η επιβίωση των

δοπαμινεργικών νευρώνων (Gazerani, 2020).

**Η απαμίνη** σε κυτταρικά μοντέλα μπορεί να προστατεύσει τους δοπαμινεργικούς νευρώνες αφού δύο υποτύποι διαύλων SK, οι SK2 και SK3 που υπάρχουν σε αυτούς, αναστέλλονται από την απαμίνη. Η προστατευτική δράση της απαμίνης οφείλεται στην πρόκληση μέτριας και παρατεταμένης αύξησης του ασβεστίου του κυττοπλασματικού υγρού (κυτοσολικό ασβέστιο) (Gu et al, 2020).

Παρά την έκταση της έρευνας σε ζωικά μοντέλα, καθώς και σε κυτταρικό επίπεδο, μικρός αριθμός κλινικών δοκιμών έχει διεξαχθεί σε ασθενείς με PD. Σε μία από αυτές, το 2012 ο Cho με τους συνεργάτες του διερεύνησε αν ο βελονισμός με δηλητήριο μέλισσας και ο απλός βελονισμός θα ήταν χρήσιμοι στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς PD. Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν με τη χρήση κλιμάκων διαβάθμισης του νοσήματος (Unified Parkinson's Disease Rating Scale -UPDRS, the Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire, the Beck Depression Inventory, the Berg Balance Scale) και καταγράφηκαν και ο χρόνος και ο αριθμός των βημάτων που χρειάζεται ο ασθενής για να περπατήσει 30 μέτρα. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συχνότητα 2 φορές την εβδομάδα για 8 εβδομάδες και σύμφωνα με τα αποτελέσματα τόσο ο βελονισμός με δηλητήριο μέλισσας όσο και ο απλός βελονισμός βελτίωσαν τη βαθμολογία στις κλίμακες διαβάθμισης του νοσήματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου η οποία δεν υπεβλήθη σε θεραπεία (Gazerani, 2020).

Σε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη πιλοτική μελέτη, η οποία περιελάμβανε 40 ασθενείς με PD, η μηνιαία έγχυση δηλητηρίου των μελισσών για 11 μήνες είχε ως αποτέλεσμα μικρή βελτίωση στην κλίμακα διαβάθμισης του νοσήματος UPDRS (Hartmann et al, 2016).

Σε μια τριπλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του βελονισμού με δηλητήριο μέλισσας και του απλού βελονισμού σε 73 ασθενείς με ιδιοπαθή PD, μετά από θεραπεία με συχνότητα 2 φορές την εβδομάδα για 12 εβδομάδες και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τόσο ο βελονισμός με δηλητήριο μέλισσας όσο και ο απλός βελονισμός βελτίωσαν τη βαθμολογία στις κλίμακες διαβάθμισης του νοσήματος (Cho et al, 2018). Για την ισχυρότερη τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του βελονισμού με δηλητήριο μελισσών στην αντιμετώπιση της PD απαιτούνται μεγαλύτερα μεγέθη δειγμάτων, υψηλότερες δόσεις και μεγαλύτερη συχνότητα εγχύσεων σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές (de Oliveira Amaral et al, 2019).

Όπως προαναφέρθηκε, παρά την ανάπτυξη προκλινικών μελετών που αναδεικνύουν τις βιολογικές ιδιότητες του δηλητηρίου των μελισσών, μόνο μικρός αριθμός κλινικών



μελετών έχει πραγματοποιηθεί. Για την μετάπτωση των προκλινικών σε κλινικές μελέτες απαιτούνται επαρκή επιστημονικά δεδομένα που να τις δικαιολογούν, ενώ ένας σημαντικός λόγος για την μη διενέργειά τους είναι ότι οι περισσότερες μελέτες παραμένουν προκαταρκτικές - προκλινικές. Ένας άλλος λόγος είναι ότι, επειδή η νόσος PD είναι ένα πολυπαραγοντικό νόσημα, απαιτείται ισχυρή τεκμηρίωση σε περισσότερα ζωικά μοντέλα για την μετάπτωση των προκλινικών σε κλινικές μελέτες. Τέλος, στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιείται ακατέργαστο δηλητήριο, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να αναγνωρισθούν ειδικοί νευροπροστατευτικοί μηχανισμοί των συστατικών του. Η απομόνωση καθαρών κλασμάτων του δηλητηρίου, η χρήση ανασυνδυασμένων προϊόντων, καθώς και η βιοχημική παραγωγή των συστατικών του θα μπορούσαν να αποτελέσουν τη λύση στο πρόβλημα (Gazerani, 2020).

### 2.3.2.2 ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER (AD)

**Η νόσος Alzheimer (AD)** είναι μια νευροεκφυλιστική διαταραχή με σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Προκαλείται από τον σχηματισμό πεπτιδίων αμυλοειδούς βήτα (Aβ) στο κεντρικό νευρικό σύστημα και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη εξωκυτταρικών γεροντικών πλακών και ενδοκυτταρικών νευροϊνιδικών συμπλεγμάτων, καθώς και από μείωση των νευρώνων στον ιππόκαμπο και τον εγκεφαλικό φλοιό. Στα κλινικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνονται η άνοια και η εξασθένηση της συμπεριφορικής και γνωστικής λειτουργίας.

Η **PLA2** αναστέλλει την εξέλιξη της νόσου σε ζωικά μοντέλα AD τρωκτικών διαμέσου των παρακάτω νευροπροστατευτικών μηχανισμών (Ye et al, 2016):

- ✓ Μειώνει τη συσσώρευση αμυλοειδούς βήτα (Aβ) και βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία.
- ✓ Αυξάνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης στον εγκέφαλο.
- ✓ Μειώνει τις νευροφλεγμονώδεις αποκρίσεις στον ιππόκαμπο.
- ✓ Μειώνει το ποσοστό των CD4+T κυττάρων τα οποία διηθούν τον ιππόκαμπο.

**Η απαμίνη** σε αρκετές ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες και μελέτες συμπεριφοράς έχει προταθεί για την αντιμετώπιση της νόσου, αφού μέσω του αποκλεισμού των διαύλων SK που προκαλεί μπορεί να ενισχύσει την νευρωνική διεγερσιμότητα, την συναπτική πλαστικότητα και την λειτουργία στην περιοχή του ιππόκαμπου.

### 2.3.2.3 ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (MS)

**Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (MS)** είναι μια νευροεκφυλιστική διαταραχή αυτοάνοσης αιτιολογίας η οποία, λόγω της φλεγμονής που προκαλείται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οδηγεί σε αναπηρία προερχόμενη από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Στην αιτιολογία της νόσου εμπλέκονται γενετικοί παράγοντες, περιβαλλοντικοί παράγοντες καθώς και ιογενείς λοιμώξεις (Lee et al, 2016).

Ο **βελονισμός με δηλητήριο των μελισσών** έχει μελετηθεί σε ζωικά μοντέλα MS τρωκτικών και έχει βρεθεί ότι (Lee et al, 2016) :

- ✓ Καταστέλλει την απομυελίνωση, την ενεργοποίηση της νευρογλοίας και την έκφραση κυτοκινών όπως η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), η ιντερλευκίνη-17 (IL-17), η ιντερλευκίνη-17A(IL-17A), ο TNF-α, η IL-1β, και χημειοκινών όπως η μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 (MCP-1) και η φλεγμονώδης πρωτεΐνη των μακροφάγων-1α (MIP-1α).
- ✓ Προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας της iNOS, ενεργοποιεί την p38 (MAPK) και προάγει την έκφραση των μονοπατιών σηματοδότησης NF-κB στο νωτιαίο μυελό.
- ✓ Μειώνει τον αριθμό των CD4+,CD4+/IFN-γ+ και CD4+/IL-17+ T κύτταρων και αυξάνει τον αριθμό των CD4+/Foxp3+ T κυττάρων στη σπονδυλική στήλη.

Σε **κλινικές δοκιμές** που πραγματοποιήθηκαν με έγχυση δηλητηρίου των μελισσών σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση τα αποτελέσματα ήταν αντιφατικά. Έτσι, σε μία κλινική δοκιμή βρέθηκε ότι μετά από θεραπευτική δοκιμή 12 μηνών παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στους ασθενείς που αφορούσαν τον συντονισμό, την ισορροπία, τον έλεγχο του εντέρου και της ουροδόχου κύστης, την δύναμη στα άνω και κάτω άκρα, την κόπωση, την αντοχή και την εμφάνιση μούδιασματος (Khalil et al, 2021).

Αντίθετα, σε άλλη κλινική δοκιμή η θεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση δεν βελτίωσε την εξέλιξη της νόσου, την αναπηρία, την κόπωση και την ποιότητα της ζωής τους (Khalil et al, 2021).

#### 2.3.2.4 ΑΜΥΟΤΡΟΦΙΚΗ ΠΛΕΥΡΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ALS)

Η Αμυοτροφική Πλευρική Σκλήρυνση (ALS) είναι μια σοβαρή νευροεκφυλιστική διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από εκφύλιση των άνω και κάτω μεγάλων κινητικών νευρώνων με αποτέλεσμα την μυϊκή αδυναμία. Διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την νόσο όπως η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, οι φλεγμονώδεις διεργασίες, η διεγερτική τοξικότητα του γλουταμινικού, η διαταραγμένη αξονική μεταφορά και το οξειδωτικό stress (Zhang et al, 2018).

Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί με τη χρήση ζωικών μοντέλων ALS τρωκτικών ο **βελονισμός με δηλητήριο των μελισσών** έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την κινητική λειτουργία και μειώνει τις απώλειες κινητικών νευρώνων πιθανώς μέσω των ακόλουθων μηχανισμών (Zhang et al, 2018; Wehbe et al, 2019):

- ✓ Καταστολής της νευρογλοίας και της έκφρασης της p38 MAPK στο εγκεφαλικό στέλεχος και τον νωτιαίο μυελό.
- ✓ Αναστολής της δραστηριότητας της κασπάσης-3.
- ✓ Διακοπής της διαταραχής στην μιτοχονδριακή δομή.
- ✓ Ρύθμισης παραγωγής φλεγμονωδών πρωτεϊνών όπως η TLR4 στον νωτιαίο μυελό.
- ✓ Αναχαίτισης της φλεγμονής στον νωτιαίο μυελό μέσω αναστολής των φλεγμονωδών πρωτεϊνών TLR4, CD14, και TNF-α.

Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε **κυτταρικά μοντέλα** το δηλητήριο των μελισσών αυξάνει την βιωσιμότητα των νευρώνων, εξαλείφει την τοξικότητα του γλουταμινικού και αδρανοποιεί την ενεργοποιούμενη από μιτογόνο πρωτεΐνη κινάση (MAPK) (Zhang et al, 2018).

#### 2.3.3 ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (RA)

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από πάχυνση του αρθρικού υμένα και κυτταρικές διηθήσεις που τελικά καταλήγουν σε παραμόρφωση και προοδευτική καταστροφή της άρθρωσης, οίδημα, λειτουργικές διαταραχές και πόνο σε πολλές αρθρώσεις. Η μεθοτρεξάτη σε χαμηλό δοσολογικό σχήμα είναι η θεραπεία επιλογής για την ρευματοειδή αρθρίτιδα, ωστόσο η χρήση της

συνδέεται με την εμφάνιση ηπατοτοξικότητας η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να αναζητούν εναλλακτικές θεραπείες (Lin et al, 2020). Ο βελονισμός με τη χρήση δηλητηρίου των μελισσών χρησιμοποιείται ως μορφή συμπληρωματικής και εναλλακτικής ιατρικής για τη θεραπεία της RA (Zhang et al, 2018).

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση **ζωικών μοντέλων RA και κυτταρικών μοντέλων**, η θεραπεία με δηλητήριο των μελισσών αποδείχθηκε ότι έχει τα παρακάτω αποτελέσματα (Zhang et al, 2018; Lin et al, 2020):

- ✓ Ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της μείωσης της έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , πρωτεΐνη Fos.
- ✓ Αποκαθιστά την βλάβη στις αρθρώσεις μέσω της μείωσης της δραστηριότητας της πρωτεάσης και απομακρύνοντας τα αντιδρώντα είδη οξυγόνου (ROS).
- ✓ Προάγει το σχηματισμό οστού σε κυτταρικά μοντέλα μέσω της αύξησης της αρωματάσης η οποία εμπλέκεται στη σύνθεση οιστρογόνων.
- ✓ Ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της αύξησης των ενδογενών γλυκοκορτικοειδών (GCs) τα οποία μειώνουν τον αριθμό των λευκοκυττάρων, το επίπεδο της PGE2, καθώς και τις κυτταρικές διηθήσεις στην άρθρωση.
- ✓ Σε συνδυασμό με την μεθοτρεξάτη αυξάνει την βιοδιαθεσιμότητα και τα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματά της, ενώ μειώνει και την ηπατοτοξικότητά της μέσω της μειωμένης έκφρασης του TNF- $\alpha$  και του NF- $\kappa$ B.

#### 2.3.4 ANΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Στο δηλητήριο των μελισσών τα συστατικά με αντιοξειδωτική δράση είναι **η μελιττίνη, η απαμίνη** και η **PLA2**. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες αυτών των ουσιών οφείλονται στην ικανότητά τους να αναστέλλουν την διαδικασία υπεροξειδωσης των λιπιδίων και να αυξάνουν τη δραστηριότητα της υπεροξειδάσης δισμουτάσης (Sobral et al, 2016). Εκτός αυτών, η **βιτελογενίνη** έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, αφού προστατεύει τα κύτταρα των θηλαστικών από το οξειδωτικό stress (Park et al, 2018).

Σε αρσενικά κουνέλια που υποβλήθηκαν σε αγωγή με υποδόριες εγχύσεις δηλητηρίου των μελισσών δύο φορές την εβδομάδα για περίοδο 20 εβδομάδων για την εκτίμηση της αντιοξειδωτικής δράσης των συστατικών του, μετρήθηκαν η συνολική αντιοξειδωτική

ικανότητα (TAC), η S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης (GST), η περιεκτικότητα σε GSH, η γλουταθειόνη υπεροξειδάση (GPx), η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η MDA και οι ουσίες που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS). Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της GST και της GSH και μείωση στα επίπεδα των MDA και TBARS και επιβεβαιώνουν την αντιοξειδωτική δράση των συστατικών του δηλητηρίου των μελισσών (El-Hanoun et al, 2020).

### 2.3.5 ΗΠΑΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Διάφορες παθήσεις του ήπατος όπως η ηπατίτιδα από αλκοόλ, η ιογενής ηπατίτιδα και η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα οδηγούν σε χρόνια ηπατική βλάβη και τελικά σε **ηπατική ίνωση** (Zhang et al, 2018). Στην διαδικασία της ίνωσης συμμετέχουν διάφοροι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί. Επιπλέον, η διαδικασία επηρεάζει τόσο τα ηπατοκύτταρα όσο και τα μη παρεγχυματικά κύτταρα, όπως τα αστροκύτταρα και τις ινοβλάστες τα οποία είναι απαραίτητα για την διατήρηση της δομής και λειτουργίας του ήπατος (Gu et al, 2020).

Σε μελέτες με τη **χρήση ζωικών μοντέλων** έχει βρεθεί ότι το δηλητήριο των μελισσών και τα συστατικά του ασκούν τις παρακάτω προστατευτικές ιδιότητες έναντι της ηπατικής βλάβης (Zhang et al, 2018; Gu et al, 2020):

- ✓ Το δηλητήριο μέσω της καταστολής προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) και της έκφρασης του γονιδίου του ινωδογόνου μειώνει την ασπартική αμινοτρανσφεράση (AST) και την αλανίνη αμινοτρανσφεράση (ALT) στον ορό.
- ✓ Η PLA2 αποτρέπει την ηπατική βλάβη μέσω της παραγωγής αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και της αναστολής της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών.
- ✓ Η μελιτίνη προστατεύει από την οξεία ηπατική ανεπάρκεια αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του NF- $\kappa$ B, την έκφραση της κασπάσης και της πρωτεΐνης bax, καθώς επίσης μέσω απελευθέρωσης του κυτοχρώματος.
- ✓ Η απαμίνη μετριάξει την εκδήλωση βλάβης στον ηπατικό ιστό και μειώνει την έκφραση του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) και της φιμπροεκτίνης που συσχετίζονται με την ηπατική ίνωση. Επιπλέον, καταστέλλει τον επαγόμενο από τον αυξητικό παράγοντα που προέρχεται από τα αιμοπετάλια–BB (PDGF-BB) πολλαπλασιασμό των λείων αγγειακών μυϊκών κυττάρων και την επαγόμενη από τον TGF- $\beta$ 1 **επιθηλιακή μεσεγχυματική μετάβαση** των

ηπατοκυττάρων (διαφοροποίηση των ηπατοκυττάρων σε μεσεγχυματικά κύτταρα μέσω της εναπόθεσης κολλαγόνου στο ήπαρ).

Σε μελέτες με τη **χρήση κυτταρικών μοντέλων** έχει βρεθεί ότι το δηλητήριο των μελισσών και τα συστατικά του ασκούν τις παρακάτω προστατευτικές ιδιότητες έναντι της ηπατικής βλάβης (Zhang et al, 2018):

- ✓ Η μελιτίνη προστατεύει από την απόπτωση των ηπατοκυττάρων διαμέσου της αναστολής της μιτοχονδριακής απόπτωσης.
- ✓ Η μελιτίνη προστατεύει από την βλάβη του DNA των ηπατοκυττάρων αναστέλλοντας την ενεργοποίηση της bcl-2 και της πολυ(ADP-ριβόζη) πολυμεράση -1 (PARP-1) μέσω της οδού NF-κB.
- ✓ Η μελιτίνη αποτρέπει την ηπατική ίνωση και μειώνει τη δραστηριότητα των αστροκυττάρων μέσω της οδού σηματοδότησης NF-κB.
- ✓ Η απαμίνη αποτρέπει τις μορφολογικές αλλαγές των ηπατοκυττάρων και μειώνει το επίπεδο της E-καντερίνης και της βιμεντίνης μέσω της φωσφορυλίωσης των ERK1/2, Akt και των πρωτεϊνών mothers against decapentaplegic (Smad 2/3) και (Smad4).

### **2.3.6 ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ**

**Η οξεία παγκρεατίτιδα** είναι μία φλεγμονώδης νόσος του παγκρέατος η οποία προκαλείται από βλάβη των παγκρεατικών κυττάρων από πεπτικά ένζυμα, όπως η αμυλάση και λιπάση, τα οποία έχουν την ιδιότητα να διασπούν ιστούς και κυτταρικές μεμβράνες. Τα κυψελοειδή κύτταρα στη συνέχεια παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως την IL-1, την IL-6 και τον TNF-α, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν νέκρωση των κυψελών και βλάβη του παγκρέατος (Gu et al, 2020).

Με τη χρήση **ζωικών μοντέλων** βρέθηκε ότι η χρήση απαμίνης ασκεί προστατευτική δράση έναντι της ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας μέσω της αδρανοποίησης των c-Jun N-τερματικών κινασών (JNK), με αποτέλεσμα να μειώνεται η φλεγμονή, το οίδημα, η παραγωγή κυτοκίνης και η διήθηση των ουδετερόφιλων στο πάγκρεας, καθώς και η δραστηριότητα της αμυλάσης, της λιπάσης, της κυτοκίνης και της οξειδάσης (Gu et al, 2020).

### 2.3.7 ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Η **αθηροσκλήρωση** είναι μία ασθένεια κατά την οποία σχηματίζεται αθηρωματική πλάκα στο εσωτερικό τοίχωμα των αρτηριών η οποία αποτελείται από χοληστερόλη, άλλα λιπίδια, καθώς και κυτταρικά προϊόντα διάσπασης. Στις βλάβες της αρτηριοσκλήρωσης παρατηρούνται διηθήσεις μακροφάγων και αφρωδών κυττάρων που προέρχονται από αυτά και πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών κυττάρων. Τα μακροφάγα έχουν την ικανότητα να συνθέτουν και να εκκρίνουν προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο TNF-α, οι ιντερλευκίνες (IL)-1β, ιντερλευκίνη-8 (IL-8) και IL-6 οι οποίες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη των αλλοιώσεων της αθηροσκλήρωσης (Gu et al, 2020).

Σε μελέτες με τη **χρήση ζωικών μοντέλων** έχει βρεθεί ότι το δηλητήριο των μελισσών και τα συστατικά του ασκούν τις παρακάτω προστατευτικές ιδιότητες έναντι της ανάπτυξης αθηρωματικής βλάβης (Zhang et al, 2018):

- ✓ Τόσο το δηλητήριο όσο και η μελιτίνη και η απαμίνη μειώνουν τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στην αορτή μέσω της καταστολής των προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF-α και IL-1β), και της μείωσης της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1), της ινονεκτίνης και του TGF-β.
- ✓ Η απαμίνη μπορεί να αποτρέψει την ενδοκυτταρική εναπόθεση λιπιδίων μέσω της αναστολής της απόπτωσης των μακροφάγων διαμέσου της αναστολής της μιτοχονδριακής απόπτωσης.

Σε μελέτες με τη **χρήση κυτταρικών μοντέλων** έχει βρεθεί ότι η απαμίνη ανέστειλε την φλεγμονώδη διαδικασία σε μακροφάγα μέσω της ρύθμισης της έκφρασης του NF-κB και των STAT, αναστέλλοντας έτσι την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών των λεμφοκυττάρων Th2 (Gu et al, 2020).

### 2.3.8 ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια συσχετίζεται με μία δομική και ηλεκτροφυσιολογική αναμόρφωση της καρδιάς, με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι πιθανότητες εμφάνισης αρρυθμιών, **κοιλιακής μαρμαρυγής** και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (Gu et al, 2020).

Κάποιες μελέτες σε **ζωικά μοντέλα** έχουν δείξει ότι η διάρκεια της κοιλιακής

μαρμαρυγής μειώνεται μετά από θεραπεία με μελιτίνη. Η απαμίνη έχει βρεθεί ότι αυξάνει τη διάρκεια του δυναμικού δράσης σε ένα υπόστρωμα καρδιακής ανεπάρκειας σε ζωικά μοντέλα καρδιακής ανεπάρκειας (Gu et al, 2020).

### 2.3.9 ΝΕΥΡΟΙΝΩΜΑΤΩΣΗ

**Η νευροϊνωμάτωση** είναι μια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση καλοήθων και κακοήθων νεοπλασιών του ελύτρου των νεύρων και του κεντρικού νευρικού συστήματος, υπερμελάγχρωση στο δέρμα στην ίριδα και στον ιπόκαμπο καθώς και από δυσκολίες στην λεκτική και μη λεκτική μαθησιακή διαδικασία (Gu et al, 2020).

Σε μελέτες με τη **χρήση ζωικών μοντέλων** έχει βρεθεί ότι η εκλεκτική αναστολή των διαύλων SK από την απαμίνη αυξάνει το δυναμικό της μεμβράνης στα μετασυναπτικά κύτταρα και τελικά αυξάνει το εύρος του διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού ως αποτέλεσμα της μακροπρόθεσμης ενίσχυσης. Έτσι, μπορεί να βελτιώσει τις μαθησιακές δυσκολίες που εμφανίζονται στην πορεία της νόσου (Gu et al, 2020).

### 2.3.10 ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΩΣΗ ΑΠΟ ΑΚΕΤΑΜΙΝΟΦΑΙΝΗ

**Η ακεταμινοφαίνη** είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιφλεγμονώδες και αναλγητικό φάρμακο, το οποίο όμως στις παρενέργειές του έχει την εμφάνιση ηπατοτοξικότητας (Hossen et al, 2017). Σε μελέτη με τη **χρήση ζωικών μοντέλων** τρωκτικών στα οποία προκλήθηκε ηπατοτοξίκωση από ακεταμινοφαίνη, βρέθηκε ότι η χορήγηση ενδοπεριτοναϊκά PLA2 είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σημαντικά μειωμένων τιμών των παραμέτρων ηπατοτοξικότητας (ALT, AST, φλεγμονωδών κυτοκινών IL-6, TNF και NO) σε σχέση με τους μάρτυρες, στοιχείο που υποδεικνύει ότι η PLA2 έχει ηπατοπροστατευτικές ιδιότητες (Hossen et al, 2017).

### 2.3.11 ΑΣΘΜΑ

**Το άσθμα** είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών η οποία χαρακτηρίζεται από υπεραερισμό των αεραγωγών και κατά την οποία αναπτύσσεται αναστρέψιμη απόφραξη της ροής του αέρα στους αεραγωγούς, ίνωση και υπερπαραγωγή βλέννας από

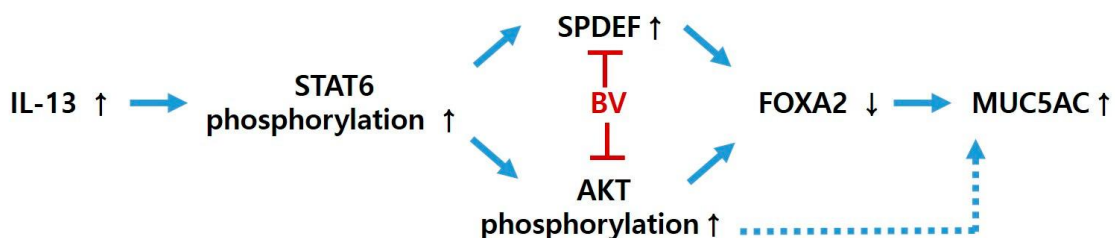


το επιθήλιό τους. Θα πρέπει να τονισθεί ότι ενώ η παραγωγή βλέννας είναι ένας βασικός αμυντικός μηχανισμός του αναπνευστικού επιθηλίου, η παθολογική υπερπαραγωγή βλέννας στο άσθμα είναι ένας καθοριστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας από την νόσο (Kim et al, 2021).

Η IL-13 είναι ο βασικός τελεστής της αλλεργικής αντίδρασης. Η δέσμευση της IL-13 στον υποδοχέα της, έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του STAT6, ο οποίος προάγει την αύξηση της παραγωγής και αποθήκευσης βλεννινών και ιδιαίτερα βλεννίνης 5AC (MUC5AC) από τα κύτταρα του βλεννογόνου του αεραγωγού με αποτέλεσμα την μεταπλασία τους. Η ενεργοποίηση του STAT6 προκαλεί την αύξηση της έκφρασης του παράγοντα μεταγραφής SPDEF ο οποίος καταστέλλει την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα forthead box A2 (FOXA2), που καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου MUC5AC, με τελικό αποτέλεσμα την μεταπλασία των επιθηλιακών κυττάρων του αεραγωγού. Επίσης, ο FOXA2 συμβάλλει στην διατήρηση της φυσιολογικής διαφοροποίησης των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών, με αποτέλεσμα η καταστολή της έκφρασής του να προκαλεί επίσης την μεταπλασία των επιθηλιακών κυττάρων του αεραγωγού. Τέλος, η ενεργοποίηση του STAT6 προκαλεί την αύξηση της φωσφορυλίωσης του παράγοντα AKT ο οποίος καταστέλλει την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα FOXA2 με τα ίδια όπως παραπάνω αποτελέσματα (Kim et al, 2021)(Εικ. 18).

Εικόνα 18:Προστατευτικοί μηχανισμοί του δηλητηρίου των μελισσών στην υπερπλασία του βλεννογόνου στο άσθμα

<Mucus metaplasia>



Πηγή: (Kim et al, 2021).

Σε μελέτες με τη **χρήση κυτταρικών μοντέλων** βρέθηκε ότι το δηλητήριο των μελισσών είναι δυνατόν να αποτρέψει την παραγωγή MUC5AC και την συνεπακόλουθη μεταπλασία των επιθηλιακών κυττάρων του αεραγωγού μέσω της καταστολής της

έκφρασης του παράγοντα SPDEF και της αναστολής ενεργοποίησης του AKT. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το δηλητήριο των μελισσών μπορεί να ασκεί προστατευτική δράση έναντι του άσθματος αναστέλλοντας την μεταπλασία του βλεννογόνου των αεραγωγών (Kim et al, 2021).

### 2.3.12 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

**Η παχυσαρκία** αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο που επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής και αυξάνει την θνησιμότητα λόγω της συνυπάρχουσας αντίστασης στην δράση της ινσουλίνης. Χαρακτηρίζεται από την υπερβολική συσσώρευση σωματικού λίπους και τον υψηλό δείκτη μάζας σώματος ( $\Delta\text{M}\Sigma \geq 30$ ). Συχνά η παχυσαρκία συνοδεύεται και από άλλες ασθένειες οι οποίες επιδεινώνουν την κατάσταση του ασθενούς και προκαλούν σοβαρές επιπλοκές όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ο καρκίνος, η υπέρταση, η πολυκυστική οστεοαρθρίτιδα, και το μεταβολικό σύνδρομο. Η ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών μεθόδων θεραπείας χωρίς παρενέργειες αποτελεί προτεραιότητα δημόσιας υγείας (Jeong et al, 2021).

Η υπερπλασία και η υπερτροφία των λιποκυττάρων είναι καθοριστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Η διαφοροποίηση και ωρίμανση των λιποκυττάρων από βλαστοκύτταρα και άλλα πρόδρομα κύτταρα περιλαμβάνει μια διαδικασία γονιδιακής έκφρασης πολύ σημαντική για τις ασθένειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Τα προλιποκύτταρα διαφοροποιούνται σε λιποκύτταρα κατόπιν απόκρισης σε λιπογενείς επαγωγείς στους οποίους περιλαμβάνεται η ινσουλίνη, η δεξαμεθαζόνη και η 3-ισοβουτυλ-1-μεθυλξανθίνη (IBMX). Η αλληλουχία της διαφοροποίησης περιλαμβάνει την συρροή και την Μιτωτική Κλωνική Επέκταση (ΜΚΕ). Σε αρχικό στάδιο τα συρρέοντα κύτταρα εισέρχονται σε φάση διακοπής της ανάπτυξης και στη συνέχεια ξεκινά πάλι ο κυτταρικός κύκλος με αποτέλεσμα ο αριθμός τους να είναι τριπλάσιος έως τετραπλάσιος κατά την φάση της ΜΚΕ. Αυτή η διαδικασία συσχετίζεται με την παραγωγή συγκεκριμένων λιπογόνων παραγόντων μεταγραφής (Cheon et al, 2018).

Η υπερβολική συσσώρευση λίπους στον λευκό λιπώδη ιστό πυροδοτεί την απελευθέρωση λιποκινών, ελεύθερων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων από τα λιποκύτταρα με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της IKK, της JNK και του NF-κB και τελικά την αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης και την χρόνια φλεγμονή (Jeong et al,

2021).

Επίσης, στα αρχικά στάδια της παχυσαρκίας αυξάνονται γρήγορα τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού προκαλώντας φλεγμονή και απόπτωση λιποκυττάρων. Υπάρχουν δύο τύποι μακροφάγων του λιπώδους ιστού. Τα M1 απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 και MCP-1 και οδηγούν στην εμφάνιση αντίστασης στην δράση της ινσουλίνης και σε δυσλειτουργία των λιποκυττάρων. Τα M2 απελευθερώνουν αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως IL-4, IL-10 και IL-13, και εκφράζουν τα γονίδια Arg1 και Ym1. Η αναλογία M1/M2 προς τον φαινότυπο M1 οδηγεί σε φλεγμονή και δυσλειτουργία των λιποκυττάρων, ενώ η μετάβαση προς τον φαινότυπο M2 οδηγεί σε μετάβαση στον φαιό λιπώδη ιστό και στη μείωση της ευαισθησίας στην δράση της ινσουλίνης (Jeong et al, 2021).

Σε μελέτες με τη **χρήση κυτταρικών μοντέλων** έχει βρεθεί ότι το δηλητήριο των μελισσών και τα συστατικά του έχουν τις παρακάτω ιδιότητες (Cheon et al, 2018):

- ✓ Καταστέλλουν την υπερπλασία των λιποκυττάρων και τη συσσώρευση λίπους σε αυτά.
- ✓ Καταστέλλουν την έκφραση λιπογόνων δεικτών όπως των PPAR $\gamma$  και C/EBP οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση και διαφοροποίηση των λιποκυττάρων.
- ✓ Ρυθμίζουν την MAPK κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των προλιποκυττάρων.
- ✓ Ενεργοποιούν την πρωτεΐνη κινάση ενεργοποιούμενη από 5'AMP (AMPK) κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των προλιποκυττάρων.

Σε μελέτες με τη **χρήση ζωικών μοντέλων** τρωκτικών έχει βρεθεί ότι το δηλητήριο των μελισσών και τα συστατικά του έχουν τις παρακάτω ιδιότητες (Cheon et al, 2018):

- ✓ Καταστέλλουν την αύξηση του σωματικού βάρους και την συσσώρευση λίπους.
- ✓ Καταστέλλουν την έκφραση λιπογόνων δεικτών και ενεργοποιούν την AMPK.

Σε μελέτες με τη **χρήση ζωικών μοντέλων** έχει βρεθεί ότι η **PLA2** έχει τις παρακάτω ιδιότητες σε τρωκτικά υπό δίαιτα με αυξημένα λιπαρά (Jeong et al, 2021) (Εικ.19):

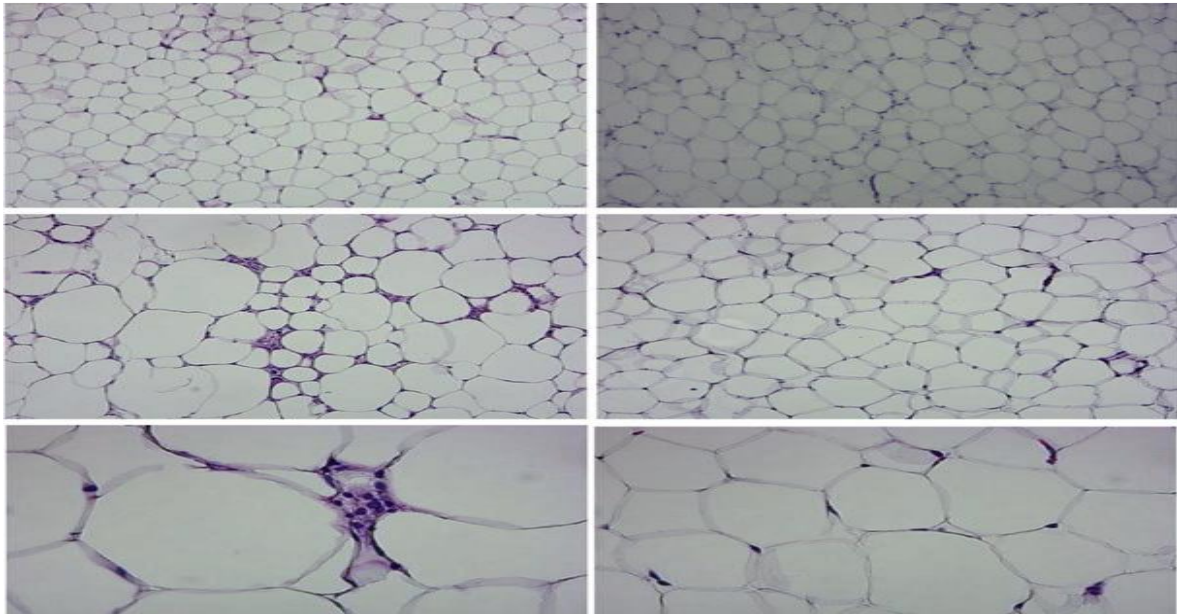
- ✓ Μειώνει το σωματικό βάρος και το βάρος του λιπώδη ιστού.
- ✓ Καταστέλλει την ανάπτυξη στεάτωσης στο ήπαρ και φλεγμονής στους νεφρούς.
- ✓ Αποτρέπει τη διήθηση των μακροφάγων και ρυθμίζει τους φαινοτυπικούς δείκτες M1 και M2, καθώς και τους λιπογόνους παράγοντες στον λιπώδη ιστό.

- ✓ Αυξάνει την πόλωση των μακροφάγων M2, και μειώνει την πόλωση των μακροφάγων M1.
- ✓ Διαμορφώνει την αναλογία M1/M2 στον λιπώδη ιστό προς την κατεύθυνση της αύξησης των M2.

Εικόνα 19: Αποτροπή της διήθησης μακροφάγων στον λιπώδη ιστό από την PLA2. (Α) Χωρίς θεραπεία (Β) Θεραπεία με PLA2

(Α)

(Β)



Πηγή: (Jeong et al, 2021).

### 2.3.13 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

**Το αναλγητικό αποτέλεσμα** του βελονισμού με δηλητήριο μέλισσας οφείλεται στην ενεργοποίηση των  $\alpha$ -αδρενεργικών υποδοχέων και στην διαμόρφωση των ανοσολογικών αποκρίσεων όπως η μείωση της έκφρασης του c-Fos. **Η αντιφλεγμονώδης δράση** του βελονισμού με δηλητήριο μελισσών συσχετίζεται με την αναστολή της δραστηριότητας του COX-2, την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF- $\alpha$  και IL-1 $\beta$ ) και την πρόκληση απόπτωσης μέσω της ενεργοποίησης της κασπάσης-3 (Seo et al, 2017).

#### 2.3.13.1 ΧΡΟΝΙΑ ΟΣΦΥΑΛΓΙΑ

**Η χρόνια οσφυαλγία** είναι μία από τις συχνότερες μυοσκελετικές παθήσεις, προκαλεί

αναπηρία, είναι δαπανηρή στην αντιμετώπισή της, διαρκεί έως και 12 εβδομάδες και σε αρκετά περιστατικά υποτροπιάζει. Η εξέλιξη της οσφυαλγίας εξαρτάται από την ένταση των συμπτωμάτων, την εμφάνιση αναπηρίας, τις υποτροπές, την ύπαρξη υποκείμενης πάθησης της σπονδυλικής στήλης και την ψυχοκοινωνική κατάσταση του ασθενούς (Seo et al, 2017).

Πολλοί ασθενείς καταφεύγουν σε συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες μεταξύ των οποίων είναι και ο βελονισμός. Ο βελονισμός με δηλητήριο μέλισσας αντιμετωπίζει τον πόνο ασκώντας το φαρμακολογικό αποτέλεσμα που προκύπτει από τη δράση των συστατικών του δηλητηρίου των μελισσών με την ταυτόχρονη διέγερση των σημείων βελονισμού. Αν και οι θεραπευτικές ιδιότητες του βελονισμού με δηλητήριο μέλισσας έχουν βρεθεί σε πειράματα σε ζώα, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από κλινικές δοκιμές. Για να βελτιστοποιηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι απαραίτητη η σταδιακή αύξηση της δόσης του δηλητηρίου αυξάνοντας τον όγκο της έγχυσης ή μειώνοντας το ρυθμό αραίωσης (Seo et al, 2017).

Σε τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή δοκιμή η οποία περιελάμβανε 54 ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία, η ομάδα των ασθενών η οποία έλαβε με βελονισμό δηλητήριο μέλισσας, που περιελάμβανε 6 εγχύσεις σε προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις, σε συνδυασμό με μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες (NSAIDs), 3 εβδομάδες μετά εμφάνισε βελτίωση στις παραμέτρους *ενόχληση, ένταση του πόνου, ανικανότητα, ποιότητα ζωής και κατάθλιψη* όπως μετρήθηκαν με τη χρήση των κλιμάκων διαβάθμισης: οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), Oswestry Disability Index (ODI), Euro Qol 5-Dimension (EQ-5D) και Beck's Depression Inventory (BDI), σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων, η οποία έλαβε με βελονισμό φυσιολογικό ορό σε συνδυασμό με NSAIDs (Seo et al, 2017).

Σε μια άλλη δοκιμή στην οποία 60 ασθενείς έλαβαν τυχαία με βελονισμό δηλητήριο μέλισσας ή φυσιολογικό ορό, 2 φορές την εβδομάδα για 4 εβδομάδες, η ομάδα που έλαβε το δηλητήριο μέλισσας παρουσίασε αξιοσημείωτη βελτίωση με τη χρήση της κλίμακας διαβάθμισης VAS (Sung et al, 2021).

### **2.3.13.2 ΠΟΝΟΣ ΤΟΥ ΩΜΟΥ**

**Ο πόνος του ώμου** είναι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα του συνόλου των μυοσκελετικών διαταραχών και συχνά χαρακτηρίζεται από επίμονα και υποτροπιάζοντα συμπτώματα που σε πολλές περιπτώσεις επιμένουν μέχρι και 12 μήνες μετά την εμφάνισή τους.

Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, δεν έχει βρεθεί έως τώρα αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπισή του, ενώ και οι υπάρχουσες συνοδεύονται από συχνές παρενέργειες. Έτσι, είναι απαραίτητο να βρεθεί μια αποτελεσματική και ασφαλής συμπληρωματική και εναλλακτική θεραπεία. Δύο συχνές αιτίες πρόκλησης πόνου του ώμου είναι η συγκολλητική καψουλίτιδα και ο πόνος μετά από εγκεφαλικό (Shen et al, 2020).

Η συγκολλητική καψουλίτιδα είναι η επώδυνη φλεγμονή του αρθρικού υμένα του ώμου που προοδευτικά περιορίζει την κινητικότητα της άρθρωσης (Wang et al, 2017).

Ο πόνος του ώμου μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο είναι από τις συχνότερες επιπλοκές του εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφανίζεται κατά την άσκηση ή την ανάπαυση και επηρεάζει την κινητικότητα της άρθρωσης και την ποιότητα ζωής των ασθενών (Shen et al, 2020).

Σε συστηματική ανασκόπηση η οποία περιελάμβανε 7 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) και 307 ασθενείς με πόνο του ώμου, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση σε ασθενείς με πόνο στον ώμο με τη χρήση των κλιμάκων διαβάθμισης: VAS και κλίμακα αξιολόγησης του πόνου (PRS), στην ομάδα η οποία έλαβε με βελονισμό δηλητήριο μέλισσας και συμβατική θεραπεία σε σχέση με την ομάδα η οποία έλαβε με βελονισμό φυσιολογικό ορό και συμβατική θεραπεία (Shen et al, 2020).

Σε μία άλλη RCT, 101 ασθενείς με πόνο του ώμου έλαβαν είτε με βελονισμό δηλητήριο μέλισσας ή με βελονισμό χωρίς τη χρήση βελόνας δηλητήριο μέλισσας και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο πόνος του ώμου βελτιώθηκε σημαντικά με τη θεραπεία και στις δύο ομάδες (Sung et al, 2021).

Τέλος, σε RCT όπου αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του βελονισμού με δηλητήριο μελισσών στην αντιμετώπιση της συγκολλητικής καψουλίτιδας σε 68 ασθενείς, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα η οποία έλαβε με βελονισμό δηλητήριο μέλισσας σε δόση 0,1 mg σε συνδυασμό με φυσιοθεραπεία παρουσίασε σημαντική βελτίωση με τη χρήση των κλιμάκων διαβάθμισης: VAS και δείκτη πόνου και αναπηρίας (SPADI), σε σύγκριση με την ομάδα η οποία έλαβε με βελονισμό δηλητήριο μέλισσας σε δόση 0,03 mg σε συνδυασμό με φυσιοθεραπεία και την ομάδα η οποία έλαβε με βελονισμό φυσιολογικό ορό σε συνδυασμό με φυσιοθεραπεία (Sung et al, 2021).

### 2.3.13.3 ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

**Ο κεντρικός πόνος μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο** είναι ένα σύνδρομο νευροπαθητικού πόνου το οποίο επισυμβαίνει συνήθως 1 έως 6 μήνες μετά από εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο (Akyuz et al, 2016). Ο πόνος μπορεί να είναι συνεχής ή διαλείπων και η ένταση του ποικίλει και αυξάνεται με το κρύο, την κίνηση, τις καταστάσεις άγχους, τα εξωτερικά ερεθίσματα και το άγγιγμα, ενώ μειώνεται με την απόσπαση της προσοχής και την χαλάρωση. Είναι αντιληπτός ως πόνος, αίσθηση παλμού, κρύου, συμπίεσης ή διείσδυσης και ως καύσος. Έχει σοβαρό αντίκτυπο στην ποιότητα του ύπνου, στη διάθεση και τελικά στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η θεραπεία του κεντρικού πόνου μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο περιλαμβάνει την συμπτωματική αντιμετώπιση του πόνου, ενώ έχουν προταθεί και συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες στις οποίες περιλαμβάνεται και ο βελονισμός με δηλητήριο μελισσών (Xiao-Min et al, 2020).

Σε μετά-ανάλυση η οποία περιελάμβανε δύο RCTs, καθώς και σε μονή τυφλή RCT η οποία περιελάμβανε 18 ασθενείς, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση σε ασθενείς με κεντρικό πόνο μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο με τη χρήση της VAS στις ομάδες οι οποίες έλαβαν με βελονισμό δηλητήριο μέλισσας σε σχέση με τις ομάδες οι οποίες έλαβαν με βελονισμό φυσιολογικό ορό (Sung et al, 2021).

Σε συστηματική ανασκόπηση από τον Xiao-Min et al (2020) η οποία περιελάμβανε 11 μελέτες και 166 ασθενείς και αφορούσε την χρήση μη φαρμακολογικών θεραπειών για την αντιμετώπιση του κεντρικού πόνου μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, βρέθηκε ότι μεταξύ άλλων και ο βελονισμός με δηλητήριο των μελισσών θα μπορούσε να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της νόσου.

### 2.3.13.4 ΑΥΧΕΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

**Ο χρόνιος μη ειδικός αυχενικός πόνος** χαρακτηρίζεται από πόνο και σοβαρή ενόχληση στην περιοχή του αυχένα ο οποίος επιμένει για τουλάχιστον 3 μήνες, χωρίς παθολογικά και νευρολογικά ευρήματα και χωρίς υποκείμενα τραυματικά αίτια. Ο επιπολασμός είναι υψηλότερος σε εργαζομένους σε γραφεία με υπολογιστές, σε γυναίκες, σε αστικές περιοχές και σε χώρες με υψηλό εισόδημα. Οι συμβατικές θεραπείες περιλαμβάνουν τη χορήγηση NSAIDs, τη φυσιοθεραπεία και την χειρουργική αντιμετώπιση. Η έλλειψη

μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και ο κίνδυνος σοβαρών παρενεργειών από τη χρήση NSAIDs έχει οδηγήσει στην χρήση συμπληρωματικών και εναλλακτικών θεραπειών μεταξύ των οποίων και ο βελονισμός με δηλητήριο μελισσών (Lee et al, 2021).

Σε τυχαίοποιημένη τυφλή πιλοτική κλινική δοκιμή η οποία περιελάμβανε 60 ασθενείς με χρόνιο μη ειδικό αυχενικό πόνο βρέθηκε ότι η ομάδα η οποία έλαβε βελονισμό με δηλητήριο των μελισσών σε προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις παρουσίασε παρόμοια βελτίωση σε παραμέτρους όπως η *ενόχληση, η ένταση του πόνου, η καταθλιπτική διάθεση, η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία και η αναπηρία* όπως η ομάδα που έλαβε NSAIDs και η ομάδα που έλαβε συνδυαστική θεραπεία (βελονισμό με δηλητήριο των μελισσών + NSAIDs). Επίσης, η ομάδα που έλαβε βελονισμό με δηλητήριο των μελισσών παρουσίασε την μεγαλύτερη βελτίωση (Lee et al, 2021).

Ένα κοινό σύμπτωμα που προκύπτει σε τροχαία ατυχήματα είναι ο **αυχενικός πόνος** που προκαλείται από βλάβη στους μαλακούς ιστούς του τραχήλου λόγω υπερέκτασης και επακόλουθης κάμψης της κεφαλής και του τραχήλου κατόπιν οπίσθιων συγκρούσεων.

Σε τέσσερις μελέτες αξιολογήθηκε η χρήση βελονισμού με δηλητήριο των μελισσών σε 89 ασθενείς με αυχενικό πόνο κατόπιν τροχαίου ατυχήματος, και βρέθηκε ότι ήταν αποτελεσματικός στην αντιμετώπιση του πόνου, στη βελτίωση του εύρους της κίνησης του αυχένα και της ποιότητας ζωής των ασθενών (Kim et al, 2020).

### **2.3.13.5 ΠΟΝΟΣ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΥ**

Σε μελέτη που αφορούσε 60 ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα του γονάτου βρέθηκε ότι ο βελονισμός με δηλητήριο μελισσών 2 φορές την εβδομάδα για 4 εβδομάδες, ήταν αποτελεσματικότερος στην αντιμετώπιση του πόνου από τον παραδοσιακό βελονισμό (Lin et al, 2020).

Σε άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 538 ασθενείς που έλαβαν δερματικές εγχύσεις δηλητηρίου μελισσών ή ισταμίνης, μετά από 12 εβδομάδες η ομάδα στην οποία χρησιμοποιήθηκε δηλητήριο μελισσών παρουσίασε σημαντική βελτίωση στην κλίμακα διαβάθμισης πόνου WOMAC (Conrad et al, 2019).



### **2.3.13.6 ΛΟΙΠΑ ΑΙΤΙΑ ΠΟΝΟΥ**

Τα θεραπευτικά οφέλη του βελονισμού με δηλητήριο μελισσών για την ανακούφιση από τον πόνο έχουν αναδειχθεί σε προκλινικές μελέτες που αφορούσαν **την κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου και τις κακώσεις του νωτιαίου μυελού** και σε κλινική μελέτη που αφορούσε τα **διαστρέμματα του αστραγάλου** (Lin et al, 2020). Επίσης, σε μελέτες με τη χρήση ζωικών μοντέλων τρωκτικών βρέθηκε ότι η χρήση δηλητηρίου των μελισσών έχει ευεργετικά αποτελέσματα στον **χρόνιο πόνο μετά από ισχαιμικό επεισόδιο** και στον **πόνο του προστάτη** (Sung et al, 2021).

### **2.3.14 ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ**

Οι κακοήθεις νεοπλασίες αποτελούν μία ετερογενή ομάδα ασθενειών οι οποίες χαρακτηρίζονται από μία ανεξέλεγκτη διαίρεση των κυττάρων και την ικανότητά τους να εισβάλουν σε άλλους ιστούς ως κοινός φαινότυπος. Οι κακοήθεις νεοπλασίες αποτελούν την δεύτερη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως και μια τεράστια επιβάρυνση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Τα τελευταία χρόνια έχει συντελεστεί τεράστια πρόοδος στην θεραπεία των κακοήθων νεοπλασιών. Οι βασικές θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την χειρουργική επέμβαση, την χημειοθεραπεία, τις ακτινοβολίες και την ορμονική θεραπεία. Τα βασικά προβλήματα που έχουν προκύψει είναι οι συχνές υποτροπές, η ανεπαρκής επιλεκτικότητα των τοξικών επιδράσεων, η ανάπτυξη αντίστασης στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και τέλος, οι σοβαρές παρενέργειες. Σε χώρες με μεσαίο και χαμηλό εισόδημα η πρόσβαση των ασθενών σε εξειδικευμένη θεραπεία είναι περιορισμένη. Με βάση τα παραπάνω και για να ξεπεραστούν αυτά τα προβλήματα είναι αναγκαίο να αναπτυχθούν νέες θεραπείες στις οποίες μπορεί να περιλαμβάνονται και οι θεραπευτικές δυνατότητες του δηλητηρίου των μελισσών και κυρίως της μελιττίνης (Aufschnaiter et al, 2020).

#### **2.3.14.1 ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΙΤΤΙΝΗΣ**

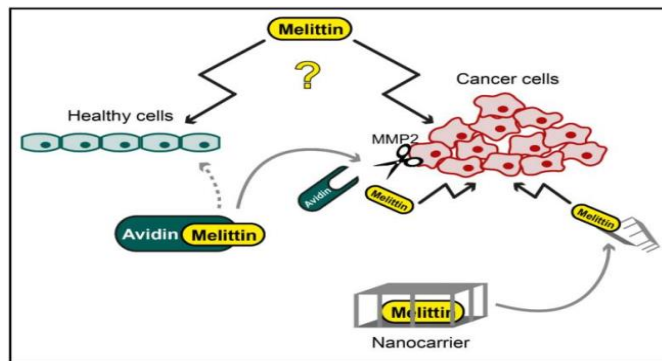
Η μελιττίνη προκαλεί κυτταρικό θάνατο διαταράσσοντας τις κυτταρικές μεμβράνες μέσω του σχηματισμού πόρων και έχει αιμολυτική δράση και αυτό υποδηλώνει ότι έχει μη ειδική κυτταροτοξική δράση (Rady et al, 2017).

Σε ορισμένες μελέτες έχει προταθεί ότι η μελιττίνη είναι δυνατό να στοχεύσει καρκινικά κύτταρα **μέσω της Rac1**, μιας GTP-άσης η οποία υπερενεργοποιείται σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων και συσχετίζεται με την αυξημένη μεταστατική τους ικανότητα. Τα αυξημένα επίπεδα Rac1 έχει βρεθεί ότι ευαισθητοποιούν αυτά τα κύτταρα στις κυτταροτοξικές επιδράσεις της μελιττίνης, ωστόσο υψηλές συγκεντρώσεις μελιττίνης προκαλούν θάνατο και σε κύτταρα με χαμηλά επίπεδα Rac1 (Aufschnaiter et al, 2020).

Σε μια άλλη μελέτη προτάθηκε η χρήση ενός **υβριδικού πεπτιδίου το οποίο αποτελείται από μελιττίνη και την πρωτεΐνη με άλφα-έλικα dKLA** έναντι μακροφάγων M2 που σχετίζονται με όγκους. Η πρωτεΐνη dKLA διαταράσσει επιλεκτικά τις μιτοχondριακές μεμβράνες και προκαλεί έτσι προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, αλλά δεν μπορεί να περάσει τις κυτταρικές μεμβράνες. Έτσι, σε συνδυασμό με την μελιττίνη προτείνεται ότι θα μπορούσε να περάσει το φράγμα των μεμβρανών και να προκαλέσει απόπτωση μέσω απελευθέρωσης του κυτοχρώματος c. Ωστόσο, η μη ειδική κυτταροτοξικότητα της μελιττίνης περιορίζει τις δυνατότητες αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης (Lee et al, 2019). Έτσι, για την παράκαμψη της μη ειδικής κυτταροτοξικότητας της μελιττίνης έχουν προταθεί διάφορα μοντέλα (Εικ. 20):

- ✓ Ένα από αυτά είναι οι **συζεύξεις μελιττίνης/αβιδίνης** οι οποίες διασπώνται από την μεταλλοπρωτεϊνάση του υποστρώματος-2, που υπερεκφράζεται σε καρκινικά κύτταρα, και εν συνεχεία η μελιττίνη ασκεί τις κυτταροτοξικές της επιδράσεις (Aufschnaiter et al, 2020).
- ✓ Σύμφωνα με ένα άλλο μοντέλο προτείνεται η **εισαγωγή της μελιττίνης σε νανοσωμάτια**, τα οποία λειτουργούν ως αδρανείς μεταφορείς και μεταφέρουν τη μελιττίνη στα καρκινικά κύτταρα όπου απελευθερώνεται και ασκεί την κυτταροτοξική της δράση. Αυτό επιτυγχάνεται με την ενσωμάτωση της ιντεγκρίνης ανβ3 ως συνδέτη, ο οποίος συνδέεται με τις αντίστοιχες ιντεγκρίνες ανβ3 που υπερεκφράζονται στα ενδοθηλιακά καρκινικά κύτταρα στη φάση της αγγειογένεσης και εν συνεχεία η μελιττίνη ασκεί τις κυτταροτοξικές της επιδράσεις, με αποτέλεσμα να μειώνεται έτσι η ανάπτυξη του όγκου, όπως αποδείχθηκε σε μελέτες σε ζωικά μοντέλα τροφτικών (Aufschnaiter et al, 2020).

Εικόνα 20: Μοντέλα αντικαρκινικής δράσης της μελιττίνης



Πηγή: (Aufschnaiter et al, 2020).

- ✓ Πρόσφατα έχει αναπτυχθεί ένα ευαίσθητο στο περιβάλλον **σύστημα παροχής μελιττίνης, το οποίο περιλαμβάνει επαμφοτερίζουσα γλυκόλη-χιτοζάνη και δισουλφιδικούς δεσμούς**. Με αυτό το σύστημα δεν υφίσταται η αιμολυτική δράση της μελιττίνης η οποία εμποδίζει την κυτταροτοξική της δράση, ενώ σε μελέτες σε κυτταρικά μοντέλα η ενδοκυτταρική απελευθέρωση μελιττίνης οδήγησε σε μιτοχονδριακή βλάβη και κυτταρικό θάνατο. Το επόμενο βήμα είναι η διερεύνηση της δράσης αυτού του συστήματος σε ζωικά μοντέλα (Aufschnaiter et al, 2020).
- ✓ Η πιο πρόσφατη και ελπιδοφόρα προς αυτή την κατεύθυνση έρευνα αφορά την ανάπτυξη **νανοσωματιδίων πεπτιδίου-λιπιδίου** στα οποία το λιπιδικό στρώμα προστατεύει την μελιττίνη, την καθιστά κατάλληλη για εγχύσεις και διατηρεί την κυτταροτοξική της δράση σε καρκινικά κύτταρα, όπως έχει βρεθεί σε μελέτες σε κυτταρικά μοντέλα (Yu et al, 2019).

Τα παραπάνω μοντέλα και οι σχετικές προσεγγίσεις αντιπροσωπεύουν ελκυστικές στρατηγικές για την αξιοποίηση της μελιττίνης στην αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασιών, αφού έχει βρεθεί ότι ασκεί την αντικαρκινική της δράση σε 60 διαφορετικούς τύπους καρκινικών κυττάρων μέσω της πρόκλησης απόπτωσης, της νέκρωσης, της μιτοχονδριακής διαταραχής, του αποκλεισμού της αγγειογένεσης, της διακοπής του κυτταρικού κύκλου και της αναστολής της μετάστασης και της εισβολής των καρκινικών κυττάρων (Rady et al, 2017).

### 2.3.14.2 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί την πέμπτη αιτία θανάτου στον γυναικείο πληθυσμό με 152.000 θανάτους παγκοσμίως και 239.000 νέες διαγνώσεις ετησίως (Reid et al, 2017). Λόγω των ασαφών συμπτωμάτων οι περισσότερες ασθενείς διαγιγνώσκονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την χειρουργική επέμβαση με σταδιοποίηση η οποία ακολουθείται από χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία λαμβάνοντας υπόψη το στάδιο της νόσου. Η χημειοθεραπεία είναι η κύρια επιλογή στις περιπτώσεις που δεν συνιστάται η χειρουργική θεραπεία, ωστόσο η αντίσταση στην χημειοθεραπεία και η αδυναμία χορήγησής της λόγω της επιβάρυνσης της υγείας της ασθενούς αποτελούν σημαντικά προβλήματα στην αντιμετώπιση της νόσου (Moga et al, 2018). Έτσι, η ανάπτυξη νέων φαρμάκων από φυσικές πηγές στον τομέα της ογκολογίας έχει τεράστια σημασία λόγω των σοβαρών παρενεργειών των συμβατικών θεραπειών (Serna et al, 2017; Mahadevappa et al, 2017).

Σε *in vitro* μελέτες βρέθηκε ότι τα συζεύγματα μελιτίνης-αβιδίνης ασκούν υψηλή κυτταρολυτική επίδραση στα καρκινικά κύτταρα των ωοθηκών (SKOV-3) στα οποία υπερεκφράζεται η μεταλλοπρωτεϊνάση του υποστρώματος-2. Σε *in vivo* μελέτες βρέθηκε ότι η έγχυση του συζεύγματος μελιτίνης-αβιδίνης μείωσε τις διαστάσεις των όγκων των ωοθηκών (Moga et al, 2018).

Σε μια άλλη μελέτη *in vivo* διαπιστώθηκε ότι μειώθηκαν οι διαστάσεις των όγκων των ωοθηκών στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με μελιτίνη, ενώ *in vitro* βρέθηκε ότι η μελιτίνη ανέστειλε την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων των ωοθηκών μέσω της πρόκλησης απόπτωσης στα καρκινικά κύτταρα SKOV-E και PA-1. Μετά την επεξεργασία των κυττάρων με μελιτίνη διαπιστώθηκε ότι η φωσφορυλίωση των Janus kinase-2 (JAK2) και STAT3 και η έκφραση του Bcl-2 αναστάλη, ενώ η έκφραση της κασπάσης-3, της κασπάσης-8 και του Bax αυξήθηκε (Moga et al, 2018).

Σε μια άλλη μελέτη δημιουργήθηκε μία πρωτεΐνη σύντηξης μεταλλαγμένης IL-2 γενετικά συνδεδεμένης με την μελιτίνη (μελιτίνη-MhIL-2) η οποία αναστέλλει την ανάπτυξη των όγκων των ωοθηκών. Η μελιτίνη αυξάνει την ανοσολογική λειτουργία ενισχύοντας τη λειτουργία των κυττάρων Th1 και η IL-2 είναι πολύ σημαντική για την ανοσολογική απόκριση στην περίπτωση των καρκινικών κυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι η αναστολή της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων των ωοθηκών SKOV-3 *in vitro* και *in vivo* (Moga et al, 2018).

Επειδή πολλοί ασθενείς καθίστανται χημειοανθεκτικοί στα συνήθη χημειοθεραπευτικά φάρμακα, έχουν διεξαχθεί μελέτες που διερευνούν τη συνεργιστική δράση του δηλητηρίου της μέλισσας σε συνδυασμό με την σισπλατίνη στα καρκινικά κύτταρα των ωοθηκών. Το συμπέρασμα των παραπάνω μελετών είναι ότι το δηλητήριο της μέλισσας είναι δυνατόν να ενισχύσει την κυτταροτοξική δράση του αντικαρκινικού παράγοντα σισπλατίνη (Moga et al, 2018).

### 2.3.14.3 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

**Ο καρκίνος του προστάτη** είναι από τους συχνότερους καρκίνους στου άνδρες. Είναι μια πολύ ετερογενής ασθένεια και έχουν βρεθεί πολλοί υποτύποι. Η θεραπεία η οποία θα χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από την ταυτοποίηση του υποτύπου της νόσου (Badawi, 2021).

Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη χημειοθεραπεία με ολαπαρίμπη (de Bono et al, 2020), τη χρήση ραδιονουκλεϊδίων (Deshayes et al, 2017) και τη χρήση ραδιοσυνδεδετών όπως ο 177Lu-PSMA-617 (Hofman et al, 2019).

Ωστόσο, παρά την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων, η εξέλιξη και η εξάπλωση της νόσου συχνά δεν μπορεί να αποφευχθεί, ενώ και η αντοχή στη χημειοθεραπεία είναι ένα σοβαρό πρόβλημα όπως για παράδειγμα η αντοχή στην ταξάνη (Gjyrezi et al, 2020) και στην ενζαλουταμίδα (Li et al, 2019). Έτσι, επί του παρόντος αναζητούνται νέα φάρμακα και νέα θεραπευτικά σχήματα (Badawi, 2021).

Σε *in vitro* μελέτη προκλήθηκε αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος με τη χρήση δηλητηρίου μελισσών και μελιτίνης σε κυτταρικά μοντέλα. Κατά την θεραπεία σημειώθηκε μείωση της έκφρασης των αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών: Bcl-2, κυτταρικού αναστολέα της πρωτεΐνης απόπτωσης 2 (cIAP2), συνδεδεμένου με χρωμόσωμα X αναστολέα της πρωτεΐνης απόπτωσης (XIAP), COX-2, iNOS και κυτοσολικής φωσφολιπάσης A2 (cPLA2). Αντίθετα, αυξήθηκε η έκφραση των προαποπτωτικών πρωτεϊνών κασπάσης-3 και κασπάσης -9 μέσω της αδρανοποίησης του NF-κB (Badawi, 2021).

Επιπλέον, σε *in vivo* μελέτες σε ζωικά μοντέλα τρωκτικών βρέθηκε ότι η ανάπτυξη των όγκων μειώθηκε σταδιακά κατά την διάρκεια της θεραπείας με δηλητήριο μέλισσας σε σύγκριση με τους μάρτυρες που δεν έλαβαν θεραπεία, ενώ στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε επιπρόσθετα σισπλατίνη παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση των όγκων

(Badawi, 2021).

Παρακάτω παρουσιάζονται διαφορετικές προσεγγίσεις, σε πειραματικό επίπεδο, με τη χρήση κυτταρικών και ζωικών μοντέλων, που αφορούν την ενδεχόμενη χρήση δηλητηρίου των μελισσών ή μελιττίνης, σε συνδυασμό με άλλα μόρια, για την στόχευση προστατικών καρκινικών κυττάρων και την αποφυγή παρενεργειών (Badawi, 2021):

- ✓ *Στόχευση της μεταλλοπρωτεϊνάσης του υποστρώματος-2 (MMP2).*  
Αφορά τη χρήση συζευγμάτων μελιττίνης-αβιδίνης τα οποία διασπώνται από την MMP2 που υπερεκφράζεται σε καρκινικά κύτταρα προστάτη.
- ✓ *Στόχευση ειδικών ορμονικών υποδοχέων των καρκινικών κυττάρων του προστάτη.*  
Τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη εκφράζουν τους υποδοχείς της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (CG) και της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH). Επομένως, τα συζεύγματα που περιέχουν δομές των παραπάνω ορμονών στοχεύουν αυτά τα κύτταρα.
- ✓ *Χρήση ανοσοσυζευγμάτων, στα οποία έχουν συζευχθεί μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη και τροποποιημένα μόρια μελιττίνης.*  
Οι κυτταροτοξικές ιδιότητες των ανοσοσυζευγμάτων έχουν διερευνηθεί με καρκινικά κύτταρα προστάτη *in vitro* και *in vivo*. Στην κλινική πράξη αυτά τα ανοσοσυζεύγματα είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν στη στόχευση όγκων ή μεταστάσεων με μικρό όγκο λόγω της μικρής τους διαλυτότητας.
- ✓ *Ο ρόλος της φωσφολιπάσης του δηλητηρίου της μέλισσας A2 σε συνδυασμό με φωσφατιδυλινοσιτόλη-(3,4)-διφωσφορική για την αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη.*  
Σε κυτταρικές σειρές καρκινικών κυττάρων προστάτη βρέθηκε ότι ο συνδυασμός τους προκαλεί λύση του όγκου.
- ✓ *Η χρήση φωσφορικών μικκυλίων ως συστήματα μεταφοράς αντικαρκινικών φαρμάκων στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη.*  
Έχουν αναπτυχθεί πειραματικά, ειδικά μικκύλια φωσφορικών στα οποία έχουν ενσωματωθεί υπερτροποποιημένα νανοσωματίδια (UCPN). Σε *in vitro* μελέτες με τη χρήση κυτταρικών μοντέλων, βρέθηκε ότι τα UCPN απελευθερώνονται επιλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη μετά την διάσπαση των φωσφορικών μικκυλίων από την PLA2 (Sharipov et al, 2017).

- ✓ *Αλληλεπίδραση μελιττίνης και ανθρώπινης πρωτεΐνης S100P σε καρκινικά κύτταρα του προστάτη.*

Η μελιττίνη βρέθηκε ότι αλληλεπιδρά με την ανθρώπινη πρωτεΐνη S100P με έναν εξαρτώμενο από τα Ca<sup>2+</sup> και έναν ανεξάρτητο τρόπο. Επειδή η πρωτεΐνη S100P σχετίζεται με την εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την μελιττίνη κατά καρκινικών κυττάρων του προστάτη (Badawi, 2021).

- ✓ *Στόχευση της πρωτεΐνης ενεργοποίησης ινοβλαστών του στρώματος του προστάτη από μία προτοξίνη, την προμελιττίνη.*

Σε αυτή την πειραματική μελέτη, η στόχευση του κυττάρων του στρώματος του καρκίνου του προστάτη γίνεται μέσω ενεργοποίησης της προμελιττίνης από την πρωτεΐνη ενεργοποίησης ινοβλαστών του στρώματος (FAP). Έτσι, η μελιττίνη παράγεται σε ιστούς όπου υπάρχει FAP, με αποτέλεσμα μέσω της κυτταροτοξικής της δράσης, τον θάνατο των κυττάρων του στρώματος μέσα στον όγκο όπως και των καρκινικών και ενδοθηλιακών κυττάρων που περιβάλλουν τα κύτταρα του στρώματος (Badawi, 2021).

- ✓ *Γονιδιακή θεραπεία του καρκίνου του προστάτη - χρήση του γονιδίου μελιττίνη.*

Σύμφωνα την μέθοδο αυτή, εξωγενή γονίδια που φέρουν την πληροφορία παραγωγής μελιττίνης εισάγονται σε καρκινικά κύτταρα του προστάτη, ώστε να προκαλέσουν τον θάνατό τους. Για την μεταφορά των γονιδίων απαιτείται ένας κατάλληλος νανοφορέας και ένας συνδέτης στόχευσης καρκινικών κυττάρων (Tarokh et al, 2017).

#### **2.3.14.4 ANTIMETΩΠΙΣΗ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Η PLA2 σε ζωικά μοντέλα τρωκτικών βρέθηκε ότι ασκεί προστατευτική δράση έναντι της **νεφροτοξικότητας από σισπλατίνη** μέσω της αύξησης των πληθυσμών των CD4+, CD25+, Foxp3+ και Treg και της έκφρασης της IL-10 (Hossen et al, 2017).

Η οξαλιπλατίνη είναι ένας χημειοθεραπευτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου. Στις παρενέργειές της είναι η εμφάνιση ψυχρής και μηχανικής αλλοδυνίας. Η PLA2 σε ζωικά μοντέλα τρωκτικών έχει βρεθεί ότι μετριάζει τα συμπτώματα **ψυχρής και μηχανικής αλλοδυνίας από οξαλιπλατίνη**, και η δράση της αυτή ασκείται μέσω των α-2 αδρενεργικών

υποδοχέων (Hossen et al, 2017).

Επίσης, σε έρευνες που έγιναν σε ζωικά μοντέλα τρωκτικών βρέθηκε ότι η χρήση βελονισμού με δηλητήριο μελισσών είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση των συμπτωμάτων **ψυχρής αλλοδυνίας** μέσω των α-2 αδρενεργικών υποδοχέων και της ενεργοποίησης των νωτιαίων υποδοχέων 5-HT<sub>3</sub> (Choi et al,2017 ;Yoon et al, 2018 ; Kim et al, 2016).

Σε μία κλινική μελέτη οι Yoon et al. βρήκαν ότι ο βελονισμός με δηλητήριο μελισσών μπορεί να μειώσει την βαθμολογία στα κριτήρια τοξικότητας για την περιφερική νευροπάθεια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), στο ερωτηματολόγιο νευροτοξικότητας ασθενών και στο οπτικό αναλογικό σύστημα, όπως και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής, κατόπιν εβδομαδιαίας παρακολούθησης, σε 11 ασθενείς με **περιφερική νευροπάθεια λόγω χημειοθεραπείας** (Lin et al, 2020).

### 2.3.15 ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Οι θεραπευτικές ιδιότητες και εφαρμογές του δηλητηρίου των μελισσών έχουν μελετηθεί σε νοσήματα του δέρματος διαφόρου αιτιολογίας (Kim et al, 2019) (Εικ. 21).

Εικόνα 21: Νοσήματα του δέρματος που ερευνάται η χρήση δηλητηρίου μελισσών στην θεραπεία τους



Πηγή: (Kim et al, 2019).



### 2.3.15.1 ΑΚΜΗ

Η ακμή είναι μια φλεγμονώδης διαταραχή των σμηγματογόνων αδένων η οποία συνδέεται με την ανάπτυξη βλατίδων, φλύκταινων και οζιδίων στο δέρμα του προσώπου, του μαστού και της πλάτης. Κατά την εξέλιξη της νόσου παρατηρείται αυξημένη έκκριση σμήγματος, φλεγμονή, κερατινοποίηση και βακτηριακός εποικισμός των σμηγματογόνων αγωγών. Το *Propionibacterium acnes* αποτελεί μέρος της φυσιολογικής βακτηριακής χλωρίδας του δέρματος, αλλά ο υπέρμετρος πολλαπλασιασμός του είναι καθοριστικής σημασίας για την ανάπτυξη φλεγμονώδους ακμής μέσω της διέγερσης παραγωγής των φλεγμονωδών κυτοκινών IL-8, IL-1β και TNF-α από κερατινοκύτταρα, σμηγματοκύτταρα και φλεγμονώδη κύτταρα. Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ευρέως για την μείωση του βακτηριακού εποικισμού και συνεπακόλουθα για την καταστολή της φλεγμονής, αλλά η συχνή χρήση τους ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών. Έτσι, υπάρχει εν εξελίξει έρευνα στο πεδίο της ανάπτυξης νέων θεραπευτικών σχημάτων με λιγότερες παρενέργειες, μεταξύ των οποίων σημαντική θέση κατέχει η έρευνα για τις θεραπευτικές ιδιότητες του δηλητηρίου των μελισσών στην αντιμετώπιση της ακμής (Kim et al, 2019).

Παρακάτω αναφέρονται τα αποτελέσματα των κυριότερων μελετών (*in vitro*, *in vivo* και κλινικών) που αφορούν την χρήση του δηλητηρίου των μελισσών και των συστατικών του στην αντιμετώπιση της ακμής (Kim et al, 2019).

- ✓ Σε μελέτες με τη χρήση ανθρώπινων κερατινοκυττάρων και μονοκυττάρων, βρέθηκε ότι το δηλητήριο των μελισσών μείωσε την παραγωγή IL-8, TNF-α και IFN-γ και κατέστειλε την έκφραση των TLR2, η ενεργοποίηση των οποίων προάγει την έκκριση χημειοκινών, προφλεγμονωδών κυτοκινών, λευκοτριενίων και προσταγλανδινών.
- ✓ Σε μια άλλη μελέτη *in vitro* με τη χρήση ανθρώπινων κερατινοκυττάρων, η μελιτίνη μείωσε σημαντικά την έκφραση διαφόρων φλεγμονωδών κυτοκινών όπως των TNF-α, IL-8, IL-1β και IFN-γ.
- ✓ Σε μελέτη *in vivo* με τη χρήση ζωικών μοντέλων τρωκτικών βρέθηκε ότι η θεραπεία με δηλητήριο των μελισσών μείωσε σημαντικά την διήθηση των φλεγμονωδών κυττάρων και την έκφραση των TNF-α και IL-1β.
- ✓ Σε μια άλλη μελέτη *in vivo* με τη χρήση ζωικών μοντέλων τρωκτικών η μελιτίνη μείωσε σημαντικά το οίδημα και την κοκκιωματώδη φλεγμονή, μείωσε την

έκφραση των TNF-α και IL-1β, γεγονός που οδήγησε περαιτέρω σε αξιοσημείωτη καταστολή της έκφρασης των CD14 και TLR2.

- ✓ Σε τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή δοκιμή ελέγχου στην οποία συμμετείχαν 12 ασθενείς, η ομάδα των ασθενών που χρησιμοποίησε προϊόντα περιποίησης δέρματος που περιείχαν δηλητήριο των μελισσών παρουσίασε σημαντική βελτίωση στην κλινική εικόνα σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που χρησιμοποίησαν προϊόντα περιποίησης δέρματος χωρίς δηλητήριο των μελισσών.
- ✓ Σε προοπτική μελέτη χωρίς ομάδα ελέγχου, 30 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ακμή χρησιμοποίησαν καλλυντικά που περιείχαν δηλητήριο των μελισσών 2 φορές την ημέρα για 6 εβδομάδες και όλοι οι συμμετέχοντες παρουσίασαν βελτίωση στην κλινική εικόνα, ενώ δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες (Han et al, 2016).

### 2.3.15.2 ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

**Η ατοπική δερματίτιδα** είναι μία χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος του δέρματος η οποία χαρακτηρίζεται από την παραγωγή IgE, ως αλλεργική απόκριση σε διάφορα εξωτερικά αντιγόνα, από την παρουσία ελαττωματικού δερματικού φραγμού και από την εμφάνιση κνησμού, εκζέματος και ξηροδερμίας. Για την αντιμετώπιση της νόσου έχουν χρησιμοποιηθεί γλυκοκορτικοειδή, αντιισταμινικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, τα οποία όμως έχουν σοβαρές παρενέργειες. Έτσι, η διερεύνηση της χρήσης φυσικών ουσιών ως εναλλακτικής ή συμπληρωματικής αγωγής για την αντιμετώπιση της νόσου, έχει αποκτήσει μεγάλο ενδιαφέρον (Kim et al, 2019).

Παρακάτω αναφέρονται τα αποτελέσματα των κυριότερων μελετών (*in vitro*, *in vivo* και κλινικών) που αφορούν την χρήση του δηλητηρίου των μελισσών και των συστατικών του στην αντιμετώπιση της ατοπικής δερματίτιδας (Kim et al, 2019).

- ✓ Σε μια μελέτη *in vitro* με τη χρήση ανθρώπινων κερατινοκυττάρων η μελιτίνη κατέστειλε την παραγωγή χημειοκινών όπως των CCL22 και CCL17, προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως των IL-6, IL-1β και IFN-γ, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των NF-κB, STAT1 και STAT3 μονοπατιών (An et al, 2018).
- ✓ Σε μια άλλη μελέτη *in vitro* με τη χρήση ανθρώπινων κερατινοκυττάρων βρέθηκε ότι η μελιτίνη έχει ευεργετική επίδραση στην λειτουργία του δερματικού φραγμού μέσω της αναστολής της ανεπάρκειας φιλαγκρίνης από την μείωση της

έκφρασης των IL-4, IL-13, pSTAT3 και της θυμικής στρωματικής λεμφοποιητίνης (TSLP) (Kim et al, 2017).

- ✓ Σε μελέτη *in vivo* με την χρήση ζωικών μοντέλων τροκτικών βρέθηκε ότι το δηλητήριο των μελισσών ανέστειλε τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες, μειώνοντας την έκκριση της IgE, του TNF- $\alpha$  και της TSLP. Επίσης, κατέστειλε την διείσδυση ηωσινόφιλων και ιστιοκυττάρων στις αλλοιώσεις (Gu et al, 2018).
- ✓ Σε μελέτη *in vivo* με τη χρήση ζωικών μοντέλων τροκτικών, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το δηλητήριο των μελισσών προκαλεί την παραγωγή CD55 που αναστέλλει τη δραστηριότητα του συστήματος συμπληρώματος (Kim et al, 2019).
- ✓ Σε άλλη μελέτη *in vivo* με τη χρήση ζωικών μοντέλων τροκτικών βρέθηκε ότι το δηλητήριο των μελισσών μείωσε τον κνησμό ως αποτέλεσμα παρέμβασης στην αγγειακή διαπερατότητα της περιοχής και κατέστειλε την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών TNF- $\alpha$  και IL-1 $\beta$  μέσω μείωσης της έκφρασης του NF- $\kappa$ B.
- ✓ Σε μελέτη *in vivo* με τη χρήση ζωικών μοντέλων τροκτικών η έγχυση δηλητηρίου μελισσών σε σημεία βελονισμού είχε ως αποτέλεσμα την καταστολή αλλεργικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων στις αλλοιώσεις (Sur et al, 2016).
- ✓ Σε άλλη μελέτη *in vivo* με τη χρήση ζωικών μοντέλων τροκτικών βρέθηκε ότι η μελιτίνη μετρίασε συμπτώματα, όπως το πάχος του δέρματος μειώνοντας την διήθηση μαστοκυττάρων, τον αριθμό των CD4+ και T κυττάρων, καθώς και το επίπεδο των IgE, IL-4, IFN- $\gamma$  και TSLP στον ορό (An et al, 2018).
- ✓ Σε μελέτη *in vivo* με τη χρήση ζωικών μοντέλων τροκτικών, η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση δηλητηρίου των μελισσών βελτίωσε τα συμπτώματα όπως η αύξηση του πάχους του δέρματος, το οίδημα, το ερύθημα και η απολέπιση μέσω αναστολής της διήθησης των μαστοκυττάρων, της μείωσης των επιπέδων φιλαγκρίνης, της μείωσης της έκκρισης χημειοκινών και κυτοκινών όπως οι CD14, CD11b, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TSLP και τέλος της μείωσης της υπερβολικής απόκρισης της IgE (Kim et al, 2017).
- ✓ Σε μελέτη *in vivo* με τη χρήση ζωικών μοντέλων τροκτικών η τοπική εφαρμογή PLA2 μείωσε σημαντικά την IgE ορού, τις Th1 και Th2 κυτοκίνες και τη διήθηση μαστοκυττάρων στις αλλοιώσεις (Jung et al, 2017).
- ✓ Σε κλινική μελέτη που περιελάμβανε 136 ασθενείς με διαγνωσμένη ατοπία, η ομάδα που χρησιμοποίησε ενυδατική κρέμα που περιείχε δηλητήριο των

μελισσών εμφάνισε σημαντικά χαμηλότερο δείκτη περιοχής και σοβαρότητας εκζέματος (EASI) και τιμή VAS σε σχέση με την ομάδα που δεν χρησιμοποίησε ενυδατική κρέμα που περιείχε δηλητήριο των μελισσών (You et al, 2016).

### 2.3.15.3 ΑΛΩΠΕΚΙΑ

**Η αλωπεκία** έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία. Η γενετική προδιάθεση, το άγχος και η φλεγμονή του τριχωτού της κεφαλής θεωρούνται από τους σημαντικότερους παράγοντες που εμπλέκονται στην αιτιολογία της νόσου. Για την θεραπεία της τριχόπτωσης χρησιμοποιούνται οι αναστολείς της ρεδουκτάσης φιναστερίδη και ντουταστερίδη και τοπικά η μινοξιδίλη, τα οποία όμως έχουν μικρή αποτελεσματικότητα και σοβαρές παρενέργειες (γυναικομαστία, σεξουαλική δυσλειτουργία, κατάθλιψη, ερεθισμό του δέρματος, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, αυξημένη τριχοφυΐα του σώματος), με αποτέλεσμα η θεραπεία να εγκαταλείπεται (Kim et al, 2019; El-Wahed et al, 2021).

Σε μελέτη *in vitro* με τη χρήση ανθρώπινων κυττάρων χοριακής θηλής (hDPC) βρέθηκε ότι το δηλητήριο των μελισσών αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των hDPC κυττάρων, διεγείρει την έκφραση αυξητικών παραγόντων, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας (IGF-1), ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 7 (FGF7) και ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 2 (FGF2), οι οποίοι διατηρούν τις τρίχες στο στάδιο της ανάφασης και έτσι προάγουν την ανάπτυξή τους (Park et al, 2016).

Σε μελέτη *in vivo* με την χρήση ζωικών μοντέλων τρωκτικών βρέθηκε ότι το δηλητήριο των μελισσών βελτίωσε την ανάπτυξη των τριχών, μειώνοντας τα επίπεδα της 5α-αναγωγάσης και αυξάνοντας την έκφραση του αυξητικού παράγοντα των κερατινοκυττάρων (KGF), ο οποίος διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των τριχοθυλακίων, ενώ δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες όπως οίδημα, ερύθημα, ερεθισμός και κυτταροτοξικότητα (Park et al, 2016).

### 2.3.15.4 ΜΕΛΑΝΩΜΑ

**Το μελάνωμα** είναι μία κακοήθης νεοπλασία του δέρματος που ξεκινά από τα μελανοκύτταρα και συχνά είναι εξαιρετικά επιθετική. Η αντιμετώπισή της περιλαμβάνει την χειρουργική αφαίρεση και επικουρική ανοσοθεραπεία, χημειοθεραπεία και

ακτινοθεραπεία (Kim et al, 2019).

Σε μελέτη *in vitro* με τη χρήση κυττάρων ανθρώπινου μελανώματος βρέθηκε ότι το δηλητήριο των μελισσών προκαλεί αλλαγές στην ενδοκυτταρική συγκέντρωση των  $Ca^{2+}$ , με αποτέλεσμα να παράγονται ROS και να καταρρέει το μιτοχονδριακό δυναμικό μεμβράνης. Τελικά, ο AIF και η EndoG μεταφέρονται από τα μιτοχόνδρια στον πυρήνα και προκαλούν απόπτωση. Σε αυτή τη διαδικασία παρατηρήθηκε επίσης απενεργοποίηση του AKT και ενεργοποίηση της JNK (Kim et al, 2019).

Σε μελέτη *in vivo* με την χρήση ζωικών μοντέλων τρωκτικών βρέθηκε ότι η ενδοφλέβια έγχυση νανοσωματιδίων με μελιττίνη, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για να παρακαμφθεί η μη ειδική κυτταροτοξικότητα της μελιττίνης, προκάλεσε μείωση του βάρους, του όγκου και την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων λόγω απελευθέρωσης του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια. Επίσης, στην ιστολογική εξέταση του όγκου βρέθηκε ότι μειώθηκε ο αριθμός των κυττάρων που βρίσκονταν σε φάση πολλαπλασιασμού, η αιμάτωση του όγκου και οι περιοχές με νέκρωση, ενώ δεν εμφανίστηκαν και παρενέργειες (Kim et al, 2019).

#### 2.3.15.5 ΨΩΡΙΑΣΗ

**Η ψωρίαση** είναι μία χρόνια φλεγμονώδης ασθένεια του δέρματος που χαρακτηρίζεται από καλά περιγεγραμμένες ερυθρηματώδεις πλάκες οι οποίες καλύπτονται από ασημί, λευκά λέπια. Η αιτιολογία της είναι άγνωστη, αλλά φαίνεται ότι σχετίζεται με την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών. Οι υπάρχουσες θεραπείες καταστέλλουν την νόσο, αλλά δεν έχουν τη δυνατότητα να την θεραπεύσουν (Kim et al, 2019).

Σε κλινική μελέτη που περιελάμβανε 49 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ενδοδερμική έγχυση δηλητηρίου των μελισσών βρέθηκε ότι 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας τόσο η βαθμολογία του δείκτη περιοχές ψωρίασης και δείκτης σοβαρότητας (PASI), όσο και τα επίπεδα της IL-1 $\beta$  στον ορό μειώθηκαν σημαντικά, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια (Kim et al, 2019).

Σε μια άλλη κλινική μελέτη που περιελάμβανε 50 ασθενείς με δύστροπη, τοπική, κατά πλάκας ψωρίαση (μορφή ψωρίασης που δεν ανταποκρίνεται στα συνήθη θεραπευτικά σχήματα), οι 25 έλαβαν ενδοδερμική έγχυση δηλητηρίου των μελισσών και βρέθηκε ότι το 92% (23/25) εμφάνισε πλήρη ίαση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με εικονικό φάρμακο (1/25). Η βαθμολογία της Physician Global Assessment (PGA) και τα επίπεδα

TNF- $\alpha$  μειώθηκαν αξιοσημείωτα, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ψωριασικές βλάβες δεν υποτροπίασαν μετά από 6 μήνες παρατήρησης (Kim et al, 2019).

#### **2.3.15.6 ΦΩΤΟΓΗΡΑΝΣΗ**

**Η φωτογήρανση** συμβαίνει λόγω της καταστροφής του ανθρώπινου δέρματος από την έκθεσή του στη υπεριώδη ακτινοβολία (UV) του ηλιακού φωτός. Ιδιαίτερα επικίνδυνη θεωρείται η UVB η οποία μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών του υποστρώματος MMP-1 και MMP-3 στους ινοβλάστες, προκαλώντας έτσι φωτογήρανση του δέρματος η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεοπλασία (Kim et al, 2019).

Σε μελέτη *in vitro* με τη χρήση ανθρώπινων δερματικών ινοβλαστών (HDF) οι οποίοι ακτινοβολήθηκαν με UVB βρέθηκε ότι το δηλητήριο των μελισσών μείωσε σημαντικά τις MMP-1 και MMP-3 στους ινοβλάστες κατά 50-80% και 50-85% αντίστοιχα, μείωσε την έκφραση του mRNA των MMP-1 και MMP-3 και αποκατέστησε την ζημιά στα κύτταρα. Σε μια άλλη μελέτη *in vitro* μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του δηλητηρίου της μέλισσας χωρίς PLA2 σε σύγκριση με το πλήρες δηλητήριο των μελισσών και βρέθηκε ότι το δηλητήριο της μέλισσας χωρίς PLA2 προλαμβάνει την φωτογήρανση χωρίς ωστόσο τις κυτταροτοξικές δράσεις του πλήρους δηλητηρίου (Kim et al, 2019).

#### **2.3.15.7 ΡΥΤΙΔΩΣΗ**

**Οι ρυτίδες του προσώπου** αποτελούν μικρές πτυχές του δέρματος. Προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν η χρόνια έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και η γήρανση. Στην δημιουργία τους καθοριστικό ρόλο παίζει η μείωση της παραγωγής κολλαγόνου και η επακόλουθη μείωση της ελαστικότητας του δέρματος κατά την γήρανση (El-Wahed et al, 2021).

Σε κλινική μελέτη που διεξήχθη στην Κορέα, 22 γυναίκες ηλικίας 30 και 49 ετών χρησιμοποίησαν 4 ml κρέμας, που περιείχε ορό δηλητηρίου μελισσών σε συγκέντρωση 0,006%, 2 φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η εφαρμογή της κρέμας ήταν ασφαλής και είχε ως αποτέλεσμα την διακοπή της δημιουργίας ρυτίδων και την μείωση της ολικής επιφάνειας, του αριθμού και του μεγέθους των ρυτίδων (El-Wahed et al, 2021).

### 2.3.15.8 ΛΕΥΚΗ

**Η λεύκη** χαρακτηρίζεται από αποχρωματισμό του δέρματος και των τριχών. Η μη φυσιολογική μελάγχρωση προκύπτει από διαταραχές στον πολλαπλασιασμό των μελανοκυττάρων, στην μελανογένεση, στην μετανάστευσή τους και στην δενδριτικότητα τους (Kim et al, 2019).

Σε μελέτη *in vitro* με τη χρήση ανθρώπινων μελανοκυττάρων, καθώς και σε μελέτη *in vivo* με τη χρήση ζωικών μοντέλων βρέθηκε ότι το δηλητήριο των μελισσών και τα συστατικά του προκάλεσαν αύξηση της παραγωγής τυροσινάσης, αύξηση της έκφρασης του με μικροφθαλμία σχετιζόμενου παράγοντα μεταγραφής M (MITF-M) και ενεργοποίηση της σηματοδότησης των πρωτεΐνη κινάση A (PKA), ERK και PI3K/Akt. Επίσης, είχε θετική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των μελανοκυττάρων, την μελανογένεση, την δενδριτικότητα και την μετανάστευσή τους (Kim et al, 2019; El-Wahed et al, 2021).

### 2.3.15.9 ΜΟΡΦΕΑ

**Η μορφέα ή τοπικό σκληρόδερμα** είναι φλεγμονώδης νόσος αυτοάνοσης αιτιολογίας η οποία προσβάλλει το δέρμα και τον υποδόριο ιστό και χαρακτηρίζεται από την υπερβολική συσσώρευση κολλαγόνου που οδηγεί σε ίνωση και σκληρόδερμα (Kim et al, 2019).

Οι Hwang et al, (2018) σε μία κλινική μελέτη η οποία αφορούσε μελέτη περίπτωσης έδειξε ότι η υποδόρια έγχυση δηλητηρίου των μελισσών δύο φορές την εβδομάδα για την 1η εβδομάδα και μία φορά την εβδομάδα για τις επόμενες 3 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα την εξαφάνιση του κνησμού και την σημαντική βελτίωση της εικόνας του δέρματος η οποία επιβεβαιώθηκε κατά την παρακολούθηση του ασθενούς για χρονικό διάστημα 3 μηνών.

### 2.3.15.10 ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ

**Η epούλωση τραυμάτων** είναι μια πολύπλοκη διαδικασία η οποία αποτελείται από τέσσερις αλληλεπικαλυπτόμενες φάσεις (Kurek-Górecka et al, 2021):

- τη φάση της αιμόστασης και του σχηματισμού του πύργου,

- τη φάση της φλεγμονής και του πολλαπλασιασμού η οποία περιλαμβάνει τον σχηματισμό του εξωκυτταρικού υποστρώματος (ECM),
- τη φάση της επιθηλιοποίησης και της αγγειογένεσης και τέλος,
- τη φάση της αναδιαμόρφωσης των ιστών.

Σε μελέτη *in vivo* με την χρήση ζωικών μοντέλων τρωκτικών βρέθηκε ότι το δηλητήριο των μελισσών το οποίο χρησιμοποιήθηκε τοπικά με γάζα, είχε ως αποτέλεσμα την ταχύτερη επούλωση του τραύματος σε σχέση με την ομάδα μάρτυρα (χρήση βαζελίνης). Το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε με ιστολογική εξέταση. Επίσης, βρέθηκε ότι το δηλητήριο των μελισσών μείωσε την έκφραση της φιμπρονεκτίνης, των TGF-β1 και VEGF και αύξησε την έκφραση του κολλαγόνου τύπου 1 (Kim et al, 2019).

Σε διαβητικούς ασθενείς οι διαταραχές της επούλωσης οι οποίες επισυμβαίνουν λόγω ανεπαρκούς προσέλευσης μακροφάγων και ουδετερόφιλων στο τραύμα, καθώς και βλάβης στη νεοαγγείωση, αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας (Kim et al, 2019).

Σε μελέτη *in vivo* με τη χρήση ζωικών μοντέλων τρωκτικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 βρέθηκε ότι στην ομάδα η οποία έλαβε θεραπεία με δηλητήριο μελισσών σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων (Hozzein et al, 2018):

- ✓ Ο ρυθμός επούλωσης και αναδιαμόρφωσης του τραύματος ήταν αυξημένος.
- ✓ Η έκφραση του κολλαγόνου τύπου 1 ήταν αυξημένη.
- ✓ Τα αποπτωτικά μακροφάγα μειώθηκαν σημαντικά.
- ✓ Προωθήθηκε η αγγειογένεση μέσω ανάκτησης της σηματοδότησης Ang-1/Tie-2 και αύξησης της έκφρασης των Nrf2, ERK, Akt/eNOS και β-defensin-2.

Σε μια άλλη μελέτη *in vivo* με την χρήση ζωικών μοντέλων διαβητικών ζώων, η θεραπεία με δηλητήριο μελισσών βρέθηκε ότι βελτίωσε την σύγκλιση του τραύματος μέσω της αύξησης της παραγωγής κολλαγόνου και της αποκατάστασης της έκφρασης φλεγμονωδών κυτοκινών, του TGF-β και του VEGF (Badr et al, 2016).

### 2.3.16 ΑΝΤΙΪΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν γίνει μεγάλες προσπάθειες για τη ανάπτυξη νέων περισσότερο αποτελεσματικών αντιϊκών φαρμάκων, ωστόσο, η διαδικασία είναι δαπανηρή, χρονοβόρα και πρέπει να είναι εξαιρετικά σχολαστική (Memariani et al, 2020). Τα προβλήματα αυτά πολλαπλασιάζονται όταν εμφανίζονται μεταλλάξεις στο ιϊκό

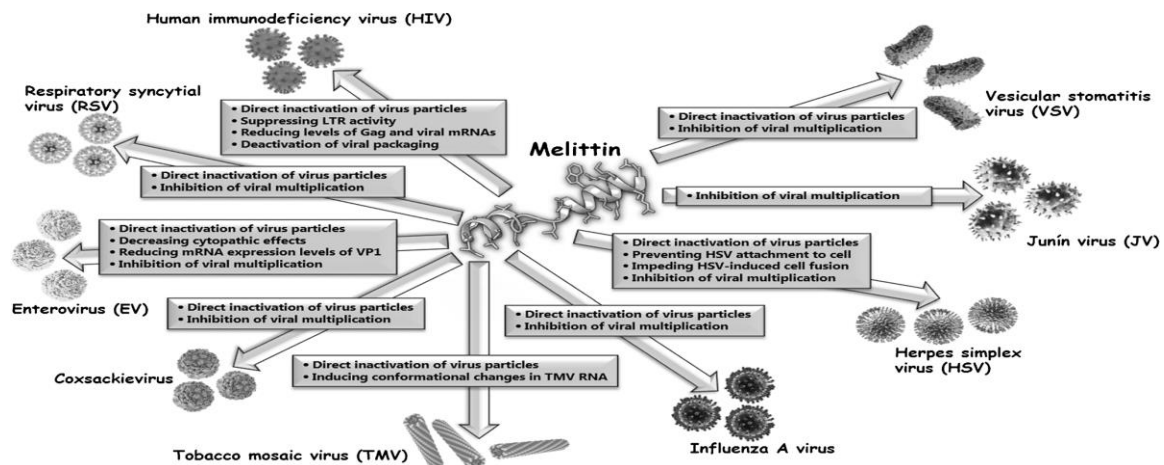


γονιδίωμα οι οποίες δημιουργούν αντοχή στα συνήθη αντιϊκά φάρμακα (Petersen et al, 2018). Έτσι, το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει στραφεί σε φυσικά προϊόντα τα οποία διαμέσου των βιοενεργών συστατικών τους αποτελούν μία σημαντική πηγή αντιϊκών φαρμάκων (Memariani et al, 2017).

Οι πιθανοί αντιϊκοί μηχανισμοί της μελιτίνης, όπως τεκμηριώνονται από την βιβλιογραφία, είναι οι εξής (Memariani et al, 2020) (Εικ. 22):

- ✓ Η μέσω της άμεσης αλληλεπίδρασης με περιβλήματα ιών ή πρωτεϊνών καψιδίου παρεμπόδιση της δέσμευσης ή της πρόσληψης ιών από κύτταρα.
- ✓ Η παρεμπόδιση του ιϊκού πολλαπλασιασμού.
- ✓ Η μείωση του επιπέδου έκφρασης των ιϊκών mRNAs.
- ✓ Η πρόκληση διαμορφωτικών αλλαγών στο ιϊκό γονιδίωμα.
- ✓ Η απενεργοποίηση της ιϊκής συσκευασίας (νανοσωματίδια).
- ✓ Η εξασθένιση των κυτταροπαθητικών επιδράσεων των ιών.
- ✓ Η αναστολή της πρόκλησης κυτταρικής σύντηξης από ιούς.

Εικόνα 22: Πιθανοί μηχανισμοί αντιϊκής δράσης της μελιτίνης



Πηγή: (Memariani et al, 2020).

Παρακάτω αναφέρονται τα αποτελέσματα των κυριότερων μελετών *in vitro* που αφορούν την χρήση της μελιτίνης ως αντιϊκού παράγοντα (Memariani et al, 2020):

- ✓ Σε μη τοξικές συγκεντρώσεις αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του ιού *Junin*, αιτίου του αιμορραγικού πυρετού της Αργεντινής.

- ✓ Σε συνεργασία με την απαμίνη έχει ικανοποιητικό αντιϊκό αποτέλεσμα ως προς τον ιό της *ιογενούς διάρροιας-νόσου των βλεννογόνων των βοοειδών* (BVD-MD) (Picoli et al, 2018).
- ✓ Ασκει αξιολογούμενη αντιϊκή δράση κατά των *ερπητοϊών HSV-1M* και *HSV-2G*.
- ✓ Περιορίζει την μολυσματικότητα του *ιού της γρίπης Α* (Uddin et al, 2016).
- ✓ Μειώνει το κυτταροπαθογόνο αποτέλεσμα και αυξάνει την βιωσιμότητα κυττάρων μολυσμένων με *εντεροϊό-71* (Uddin et al, 2016).
- ✓ Καταστέλλει την μολυσματικότητα του *ιού coxsackie virus-H3* (Uddin et al, 2016).
- ✓ Εξοντώνει τον *ανθρώπινο αναπνευστικό συγκλητικό ιό (RSV)* (Walsh , 2017).
- ✓ Περιορίζει την αναπαραγωγή του *ιού HIV-1*.

Η μελιττίνη ασκεί ένα ευρύ φάσμα αντιϊκής δράσης, αλλά η χρήση της περιορίζεται από την κυτταροτοξικότητά της. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος έχουν προταθεί η στοχευμένη *in vivo μεταφορά της μελιττίνης μέσω νανοφορέων* με την επιθυμητή φαρμακοκινητική (Lauster et al, 2017), και η **σύζευξη της μελιττίνης με απταμερή** τα οποία είναι ολιγονουκλεοτίδια ή πεπτίδια ικανά να συνδέονται στους στόχους τους με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα (Rajabnejad et al, 2018). Τέλος, ο **συνδυασμός της μελιττίνης με τα συνήθη αντιϊκά φάρμακα** θα μπορούσε να παρακάμψει τα προβλήματα που σχετίζονται με την κυτταροτοξικότητα και ανθεκτικότητα στα φάρμακα αντίστοιχα (Memariani et al, 2020).

### 2.3.17 ANTIBAKTΗΡΙΑΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η εμφάνιση ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά φάρμακα βακτηρίων αποτελεί μία παγκόσμια απειλή για τη δημόσια υγεία (Willyard, 2017; Li et al, 2017; Lázár et al, 2018). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η ανάπτυξη ανθεκτικών παθογόνων έχει φθάσει σε ανησυχητικά επίπεδα σε πολλές περιοχές της Γης και πολύ λίγες εναλλακτικές λύσεις είναι πλέον διαθέσιμες (Rehman et al, 2020). Η εμφάνιση ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά, καθώς και η εμφάνιση μεταλλάξεων στα βακτήρια έχουν δημιουργήσει ένα ασφυκτικό πλαίσιο και μία νέα πρόκληση για την ανθρωπότητα. Οι ετήσιοι θάνατοι που αποδίδονται στην αντιμικροβιακή αντοχή αναμένεται να ξεπεράσουν αυτούς που αποδίδονται στον καρκίνο το 2050 (Memariani et al, 2019). Ένα πρόσθετο πρόβλημα

είναι η ικανότητα των ανθεκτικών μικροβίων να αναπτύσσουν βιοφίλμ, ενσωματωμένα σε εξωκυτταρική μήτρα (ECM), με αποτέλεσμα να είναι αδύνατο να διεισδύσουν τα αντιβιοτικά (El-Seedi et al, 2020). Έτσι, η έρευνα έχει στραφεί σε φυσικά προϊόντα, μεταξύ των οποίων σημαντική θέση κατέχει το δηλητήριο των μελισσών με την μεγάλη ποικιλία βιοενεργών συστατικών (Han et al, 2016; Socarras et al, 2017).

**Οι αντιβακτηριακές ιδιότητες του δηλητηρίου των μελισσών** οφείλονται στην μελιττίνη, την απαμίνη, την PLA2, την σεκαπίνη και την υαλουρονιδάση (Cornara et al, 2017) (Εικ. 23).

**Η μελιττίνη** ασκεί την αντιβακτηριακή της δράση μέσω μιας μη ειδικής κυτταρολυτικής δραστηριότητας, που έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό πόρων στις μεμβράνες (Hong et al, 2019). Σε περίπτωση παροδικών πόρων, μόνο ιόντα είναι δυνατόν να διαχέονται διαμέσου της μεμβράνης, ενώ στην περίπτωση που οι πόροι είναι σταθεροί, τη μεμβράνη διαπερνούν μεγάλα μόρια όπως μόρια γλυκόζης (Wehbe et al, 2019). Η συσσώρευση μελιττίνης έχει ως τελικό αποτέλεσμα την λύση των βακτηριακών κυττάρων (Carpena et al, 2020).

Η αντιβακτηριακή δράση της **PLA2** οφείλεται στην ιδιότητά της να αποσταθεροποιεί και τελικά να προκαλεί κατάρρευση των κυτταρικών μεμβρανών (Kudo et al, 2020) διαμέσου της υδρόλυσης του Sn-2 δεσμού του λιπαρού ακυλεστέρα των γλυκερόλη-3-φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση λιπαρών οξέων και φωσφολιπιδίων (Carpena et al, 2020). Η αντιβακτηριακή δράση της PLA2 προς τα Gram+ βακτήρια σχετίζεται με την υδρόλυση των φωσφολιπιδίων της βακτηριακής μεμβράνης, αφού η πεπτιδογλυκάνη βρίσκεται εντός της διπλοστοιβάδας των φωσφολιπιδίων. Αντίθετα, στα Gram- βακτήρια στρώμα πεπτιδογλυκάνης επικαλύπτει εξωτερικά την βακτηριακή μεμβράνη και κατά συνέπεια η PLA2 δεν μπορεί να διεισδύσει στο περίβλημα του λιποπολυσακχαρίτη παρά μόνο αν διαταραχθεί το στρώμα πεπτιδογλυκάνης από άλλες ενώσεις (Otreba et al, 2021). Τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης είναι δυνατόν να εκτεθούν στην καταλυτική δράση της PLA2 κατόπιν του σχηματισμού πόρων από την μελιττίνη (Wehbe et al, 2019).

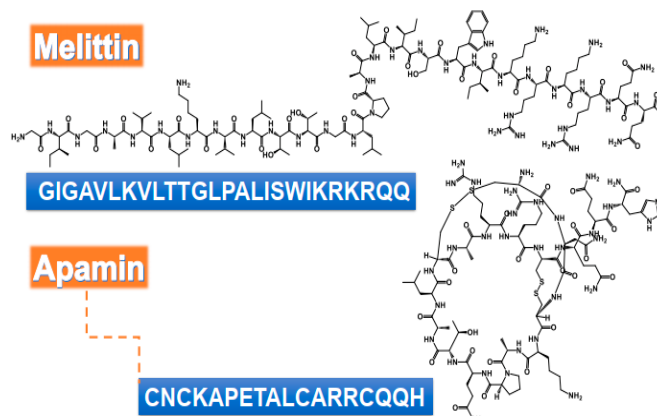
Η αντιβακτηριακή δράση της **απαμίνης** οφείλεται στην δυνατότητά της να βλάπτει τη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών, αναστέλλοντας τη λειτουργία των διαύλων SK (Wehbe et al, 2019).

**Η σεκαπίνη** μπορεί να συνδέεται στην επιφάνεια των βακτηρίων και έχει αντιβακτηριακές ιδιότητες (Cornara et al, 2017).

Τέλος, **η υαλουρονιδάση** συμμετέχει στη δημιουργία πόρων στις κυτταρικές μεμβράνες,

και στη λύση αυτών (Pascoal et al, 2019).

Εικόνα 23: Χημική δομή και αλληλουχία αμινοξέων βιοενεργών πεπτιδίων του δηλητηρίου των μελισσών που έχουν αντιμικροβιακή δράση



Πηγή: (El-Seedi et al, 2020).

Παρακάτω αναφέρονται τα αποτελέσματα των κυριότερων ερευνών που αφορούν **την χρήση του δηλητηρίου των μελισσών και των συστατικών του** ως αντιβακτηριακού παράγοντα (El-Seedi et al, 2020):

- ✓ Το δηλητήριο και τα κύρια συστατικά του μελιττίνη και PLA2 έχουν αξιοσημείωτες αντιβακτηριακές ιδιότητες κατά των παθογόνων της στοματικής κοιλότητας *Streptococcus salivarius*, *S. sobrinus*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *Lactobacillus casei* και *Enterococcus faecalis*.
- ✓ Το δηλητήριο και η μελιττίνη επηρεάζουν την μορφολογία και το μέγεθος των βιοφίλμ της *Borrelia burgdorferi* (Socarras et al, 2017).
- ✓ Το δηλητήριο ασκεί αξιοσημείωτη αντιβακτηριακή και αντιβιοφιλμική δράση έναντι στελεχών της *Salmonella* που απομονώθηκαν από πτηνά (Arteaga et al, 2019).
- ✓ Το δηλητήριο έχει βρεθεί ότι έχει συνεργιστική και ασφαλή δράση όταν συνδυάζεται με κάποια συμβατικά αντιβιοτικά όπως η οξακιλίνη, η αμικασίνη και η βανκομυκίνη.
- ✓ Το δηλητήριο και η μελιττίνη έχουν ευρέως φάσματος αντιβακτηριακή δράση έναντι των ανθεκτικών στην μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) και των ανθεκτικών στην βανκομυκίνη *Enterococci*.
- ✓ Η μελιττίνη καταστρέφει με μεγάλη επιτυχία τα βιοφίλμ του *Staphylococcus aureus* (Picoli et al, 2017).

Οι μελλοντικές προοπτικές ως προς τη χρήση της μελιτίνης αφορούν τη **σχεδίαση αλληλουχίας αμινοξέων** της φυσικής μελιτίνης, λαμβάνοντας υπόψη τον μηχανισμό αλληλεπίδρασης μεμβράνης-μελιτίνης, με στόχο τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της εισαγωγής της στις βακτηριακές μεμβράνες (Li et al, 2018; Wiedman et al, 2017).

Μια άλλη προσέγγιση αφορά τη βελτίωση των αντιβακτηριακών της ιδιοτήτων μέσω της **ενσωμάτωσης της στην επιφάνεια νανοσωματιδίων** ή της **εισαγωγής της σε νανοδομές** (Ji et al, 2016; Xiao et al, 2019).

### 2.3.18 ΑΝΤΙΠΡΩΤΟΖΩΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι λοιμώξεις από πρωτόζωα αποτελούν μάστιγα για την ανθρωπότητα, ιδιαίτερα σε τροπικές και υποτροπικές χώρες, όπου θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ενός τρίτου του παγκόσμιου πληθυσμού (Norman et al, 2020). Μοιράζονται πολλές μεταβολικές οδούς με τα θηλαστικά ξενιστές τους, με αποτέλεσμα να είναι εξαιρετικά δύσκολη η ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Έτσι, τις τελευταίες δεκαετίες πολύ λίγα νέα αντιπρωτοζωικά φάρμακα έχουν κυκλοφορήσει (Müller και Hemphill, 2016). Η κατάσταση επιδεινώνεται από την συνήθη τοξικότητά τους, την εμφάνιση αντοχής σε αυτά, την έλλειψη αδειοδοτημένων εμβολίων για την αντιμετώπιση των πρωτοζωικών ασθενειών και την αναποτελεσματική αντιμετώπιση των φορέων των πρωτοζώων (Capela et al. 2019). Έτσι, η έρευνα έχει στραφεί σε φυσικά προϊόντα, μεταξύ των οποίων κυρίαρχη θέση κατέχει η μελιτίνη, το κύριο συστατικό του δηλητηρίου των μελισσών (Memariani et al, 2021).

Παρακάτω αναφέρονται τα αποτελέσματα των κυριότερων ερευνών που αφορούν **την χρήση της μελιτίνης** ως αντιπρωτοζωικού παράγοντα (Memariani et al, 2021):

#### ➤ *Leishmania spp.*

Σε μελέτες *in vitro* έχει βρεθεί ότι εκτός από την άμεση κυτταροτοξική της δράση έναντι της *L.infantum*, η μελιτίνη έχει την δυνατότητα να τροποποιεί τις ανοσολογικές αποκρίσεις. Πιο συγκεκριμένα, επηρεάζει τα επίπεδα των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών [IL-10, TGF-β] και προ-φλεγμονωδών κυτοκινών [ιντερλευκίνη-12(IL-12), TNF-α] (Pereira et al. 2016). Η IL-12 είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των Th1 κυττάρων, τα οποία κυριαρχούν στην ανοσία και τον έλεγχο εξάπλωσης της *Leishmania* (Okwor and Uzonna, 2016). Επειδή η IL-12 έχει τη δυνατότητα να ενεργεί ως ανοσοενισχυτικό, η

μελιτίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην ανάπτυξη εμβολίων με στόχο την ενίσχυση των ανοσολογικών αποκρίσεων έναντι της *Leishmania spp.* Η μείωση των επιπέδων της IL-10 από την μελιτίνη εμποδίζει την εξέλιξη της νόσου (Memariani et al, 2021).

➤ ***Trypanosoma brucei***

Τα Ca<sup>2+</sup> παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση πολλαπλών βιολογικών διεργασιών στα τρυπανοσώματα, όπως η εισβολή, η κυτταρική διαφοροποίηση και η κίνηση με το μαστίγιο (Benaim et al. 2020). Σε μελέτες *in vitro* έχει βρεθεί ότι κατά τη διαδικασία σηματοδότησης που προκαλείται από την μελιτίνη, τα Ca<sup>2+</sup> συσσωρεύονται στα μιτοχόνδρια. Έτσι, η μελιτίνη ασκεί την δράση της έναντι του *Trypanosoma brucei* διαταράσσοντας την ομοιοστασία των Ca<sup>2+</sup> (Memariani et al, 2021).

➤ ***Trypanosoma cruzi***

Σε μελέτες *in vitro* έχει βρεθεί ότι η μελιτίνη αφενός ασκεί άμεση κυτταροτοξική δράση έναντι του *T.brucei*, αφετέρου προκαλεί μορφολογικές ανωμαλίες στο μαστίγιο του όπως οίδημα, σχηματισμό ρωγμών, καθώς και φυσαλίδων στην μεμβράνη του μαστιγίου. Επιπλέον, η μελιτίνη προκαλεί οίδημα στα μιτοχόνδρια, αποδιοργάνωση του DNA και πυρηνικές αποπτωτικές μεταβολές (Memariani et al, 2021).

➤ ***Plasmodium spp.***

Η μελιτίνη βρίσκεται στο επίκεντρο ερευνών για τον έλεγχο μετάδοσης του πλασμοδίου μέσω της παραγωγής γενετικά τροποποιημένων φορέων (διαγονιδιακών οργανισμών) που δεν είναι ικανοί να μεταδώσουν την ελονοσία (Ogaugwu and Durvasula, 2017). Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω της παρέμβασης στην ικανότητα του φορέα να υποστηρίζει την ανάπτυξη του *Plasmodium spp.* (Wang et al. 2017). Ο Paton et al (2019) υποστηρίζει ότι η θέση παρέμβασης είναι ο αυλός του μέσου εντέρου του ανωφελούς, όπου η δυνατότητα παραγωγής πεπτιδίων όπως η μελιτίνη περιορίζει τον επιπολασμό και την ένταση της μόλυνσης του παρασίτου στον φορέα (Memariani et al, 2021).

➤ *Toxoplasma gondii*.

Σε μελέτες *in vitro* έχει βρεθεί ότι η μελιττίνη εξοντώνει άμεσα τους εξωκυτταρικούς ταχυζώιτες του *T. gondii* μέσω της λύσης της ακεραιότητας της πλασματικής μεμβράνης που προκαλεί (Memariani et al, 2021).

Οι μελλοντικές προοπτικές ως προς τη χρήση της μελιττίνης στην αντιμετώπιση των πρωτοζωικών νοσημάτων αφορούν (Memariani et al, 2021) (Εικ. 24):

- ✓ Τη σύζευξη της μελιττίνης με νανοσωμάτια ώστε να αντιμετωπιστούν ζητήματα που αφορούν την κυτταροτοξικότητα, την σταθερότητα και τις οδούς χορήγησης.
- ✓ Τη χρήση της ιδιότητας της να διεισδύει στα κύτταρα για την διευκόλυνση της εισαγωγής μικρών επεμβατικών RNA (siRNA) με σκοπό την καταστολή γονιδίων πρωτοζώων που εκφράζουν παθολόγο δράση.
- ✓ Την συνεργιστική της δράση με άλλα αντιπρωτοζωικά φάρμακα.
- ✓ Την τοπική χρήση της με τη μορφή κρέμας ή αλοιφής για την αντιμετώπιση της Δερματικής Λειψμανίασης.
- ✓ Την χορήγησή της σε συνδυασμό με συμβατικά εμβόλια με σκοπό την ενίσχυση της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας.
- ✓ Την εφαρμογή γονιδιακών και παραγονιδιακών στρατηγικών για την δυνατότητα ελέγχου ασθενειών που μεταδίδονται με αρθρόποδα.
- ✓ Την επέκταση των γνώσεων μας στην αντιμετώπιση μέσω της μελιττίνης περισσότερων πρωτοζωικών νοσημάτων.

Εικόνα 24: Μελλοντικές προοπτικές χρήσης της μελιττίνης στην αντιμετώπιση πρωτοζωικών νοσημάτων



Πηγή: (Memariani et al, 2021).

### 2.3.19 ANTIMYKHTHΣΙΑΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

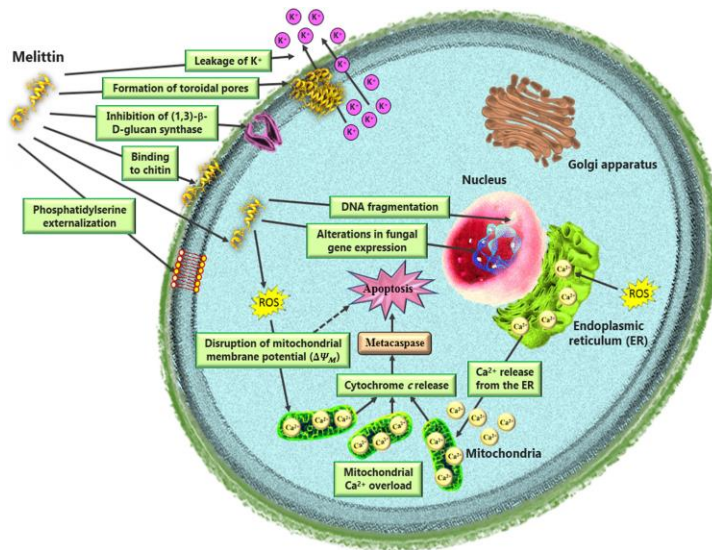
Οι προκαλούμενες από μύκητες ασθένειες, παρά το γεγονός ότι συστηματικά παραμελούνται από τις υγειονομικές αρχές, προκαλούν 1,5 εκατομμύριο θανάτους ετησίως (Almeida et al. 2019). Ωστόσο, πολύ λίγα αντιμυκητησιακά φάρμακα κυκλοφορούν μέχρι στιγμής (Perfect, 2017). Τα βασικά μειονεκτήματα των αντιμυκητησιακών φαρμάκων αφορούν το φάσμα δράσης τους, την ασφάλειά τους, τις φαρμακοκινητικές ιδιότητές τους και την εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών μυκήτων (Su et al, 2018). Έτσι, εύλογα η έρευνα έχει στραφεί σε φυσικά προϊόντα, μεταξύ των οποίων κυρίαρχη θέση κατέχει η μελιττίνη, το κύριο συστατικό του δηλητηρίου των μελισσών (Memariani et al, 2020).

Οι αντιμυκητησιακοί μηχανισμοί της μελιττίνης, όπως τεκμηριώνονται από την βιβλιογραφία, είναι οι εξής (Memariani et al, 2020) (Εικ. 25):

- ✓ Η μέσω της μεταβολής της διαπερατότητας της μεμβράνης διαρροή ενδοκυτταρικού  $K^+$ .
- ✓ Η δημιουργία πόρων στην μεμβράνη των μυκήτων.
- ✓ Η ρήξη της μεμβράνης.
- ✓ Η αναστολή της δράσης της συνθάσης της (1,3) $\beta$ -D-γλυκάνης, ενζύμου της μεμβράνης των μυκήτων, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην ακεραιότητα της μεμβράνης και στην ανάπτυξη των μυκηλίων.
- ✓ Η σύνδεση με τη χιτίνη του τοιχώματος των μυκήτων.
- ✓ Η ενδοκυτταρική παραγωγή ROS.
- ✓ Η πρόκληση κατακερματισμού στο DNA και στον πυρήνα.
- ✓ Η αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης των μιτοχονδρίων στο  $Ca^{2+}$  και η απελευθέρωσή του στο κυτταρόπλασμα.
- ✓ Η ενεργοποίηση της μετακασπάσης και η πρόκληση αποπτωτικού θανάτου, κατόπιν διαρροής κυτοχρώματος-c από τα μιτοχόνδρια.
- ✓ Η επίδραση στο επίπεδο έκφρασης γονιδίων του μυκητιακού κυττάρου που εμπλέκονται στην οργάνωση του κυτταρικού τοιχώματος, στην επιδιόρθωση του DNA, στην βιογένεση των ριβοσωματίων, στην επεξεργασία του DNA, και στην βιοσύνθεση αργινίνης.



Εικόνα 25: Πιθανοί μηχανισμοί αντιμυκητησιακής δράσης της μελιττίνης



Πηγή: (Memariani et al, 2020).

Παρακάτω αναφέρονται τα αποτελέσματα των κυριότερων ερευνών *in vitro* που αφορούν την χρήση της μελιττίνης ως αντιμυκητησιακού παράγοντα (Memariani et al, 2020):

- ✓ Η μελιττίνη εμποδίζει την ανάπτυξη των *A. fumigatus*, *A. flavus* και *A. parasiticus*.
- ✓ Έχει τεκμηριωθεί ότι η μελιττίνη εμφανίζει ανώτερη αντιμυκητησιακή δράση έναντι του *A. Flavus* KCTC 1375 σε σύγκριση με τα συμβατικά αντιμυκητησιακά φάρμακα fluconazole, itraconazole και amphotericin B.
- ✓ Η μελιττίνη εμφανίζει αξιοσημείωτη δράση έναντι στελεχών της *Candida* (*C. glabrata*, *C. krusei*, και *C. parapsilosis*).
- ✓ Έχει αποδειχθεί η υπεροχή της μελιττίνης έναντι της *C. albicans* σε σχέση με την fluconazole και την amphotericin B.
- ✓ Η μελιττίνη εμφανίζει ανώτερη αντιμυκητησιακή δράση έναντι της *Malassezia furfur* σε σχέση με την fluconazole, την amphotericin B και την itraconazole.
- ✓ Η μελιττίνη εμφανίζει ισχυρή αντιμυκητησιακή δράση έναντι των *Trichophyton rubrum* και *Trichophyton beigelii*.

Οι μελλοντικές προοπτικές ως προς τη χρήση της μελιττίνης στην αντιμετώπιση των μυκητιακών νοσημάτων αφορούν (Memariani et al, 2020):

- ✓ Την ενσωμάτωση της μελιττίνης σε νανομεταφορείς για την βελτίωση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της και τον έλεγχο της κυτταροτοξικότητάς της.

- ✓ Την συνεργιστική δράση της με συμβατικά αντιμυκητησιακά φάρμακα.
- ✓ Την ενσωμάτωση της σε κρέμες, αλοιφές και υδρο-gel για την αντιμετώπιση επιφανειακών μυκητιάσεων.
- ✓ Την έρευνα όσον αφορά την αναχαίτιση από την μελιτίνη του σχηματισμού βιοφίλμ.

## 2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία έγινε προσπάθεια να αποτυπωθούν τα αποτελέσματα της έρευνας που διενεργείται σε παγκόσμιο επίπεδο, την τελευταία πενταετία, με σκοπό να τεκμηριωθούν περαιτέρω οι γνωστές θεραπευτικές ιδιότητες του δηλητηρίου των μελισσών, να αποκαλυφθούν νέες βιολογικές του δράσεις και τέλος να καταγραφεί πως μπορούν να ξεπεραστούν τα προβλήματα και οι περιορισμοί στη χρήση του με νέες καινοτόμες τεχνολογίες.

Η μόνη εγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή για το δηλητήριο των μελισσών στην Δυτική Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική, είναι η ενέσιμη για την απευαισθητοποίηση ατόμων που είναι αλλεργικά στο δηλητήριο όπως οι μελισσοκόμοι (Khalil et al, 2021). **Η ανοσοθεραπεία με την χρήση δηλητηρίου των μελισσών** έχει βρεθεί ότι μπορεί να είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και στην σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων σε αυτούς, τόσο κατά την διάρκεια της θεραπείας όσο και μετά το πέρας αυτής (Schiener et al, 2017). Ωστόσο, παραμένουν προβλήματα όπως τα σημαντικά ποσοστά ανεπιθύμητων παρενεργειών, η ανάγκη για συχνές επισκέψεις για θεραπεία, η αδυναμία επίτευξης σε ορισμένους ασθενείς της δόσης συντήρησης και η πιθανότητα επαναευαισθητοποίησης μετά την διακοπή της θεραπείας (Heddle et al, 2019).

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση η οποία πραγματοποιήθηκε το 2012 και αφορούσε 392 ασθενείς οι οποίοι έκαναν ανοσοθεραπεία με τη χρήση δηλητηρίου, βρέθηκε ότι το 14,2% αυτών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με δηλητήριο των μελισσών εμφάνισε συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (Kołaczek et al, 2017). Σε άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση η οποία αφορούσε την εκτίμηση του κινδύνου από την θεραπεία με τη χρήση δηλητηρίου των μελισσών βρέθηκε ότι σε σύνολο 4.844 ασθενών οι 681(14,06%) εμφάνισαν συστηματικές παρενέργειες (Park et al, 2015). Η λύση στο πρόβλημα είναι η παραγωγή ανασυνδυασμένου αντιορού δηλητηρίου μελισσών τα επόμενα χρόνια, μέσω της παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά της μελιτίνης και της PLA2 κατόπιν έκθεσης σε φάγους (Pucca et al, 2019).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας η εμφάνιση σοβαρών συστηματικών παρενεργειών έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία επίτευξης της δόσης συντήρησης. Σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιείται η *omalizumab* η οποία περιέχει ανασυνδυασμένα ανθρώπινα

μονοκλωνικά αντί-IgE αντισώματα (Sahiner et al, 2019).

Για την αξιολόγηση και βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος της ανοσοθεραπείας είναι σε εξέλιξη προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων **προγνωστικών δεικτών** όπως η ενεργοποίηση των βασεόφιλων κυττάρων, η έκφραση της οστεοποντίνης, το επίπεδο πρωτεϊνών στον ορό, οι αλλαγές στην έκφραση του miRNA, η προσταγλανδίνη E2 και η λιποξίνη A4 (Schiener et al, 2017).

Το μέλλον στην θεραπεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας από δηλητήριο μελισσών περιλαμβάνει τον σχεδιασμό **ανασυνδυασμένων προϊόντων αντιορού** (νανοσωμάτια, ειδικές δεσμευτικές πρωτεΐνες - DARPs) με εξαιρετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες όπως η ευρεία κατανομή, η διείσδυση και η στοχοποίηση τοξινών βαθιά στους ιστούς (Pucca et al, 2019).

Μια άλλη σημαντική εξέλιξη είναι η ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια της «**μοριακής αλλεργιολογίας**» ή «**διάγνωσης με βάση τα συστατικά**», σύμφωνα με την οποία χρησιμοποιούνται εμπορικά διαθέσιμα αλλεργιογόνα δηλητηρίου των μελισσών, με τα οποία γίνεται διάγνωση της αλλεργίας στο δηλητήριο μέσω του προσδιορισμού ειδικών IgE αντισωμάτων. Αυτό θα επιτρέψει στο μέλλον την ταυτοποίηση διαφορετικών προφίλ ευαισθητοποίησης, με αποτέλεσμα την **ατομικά κατευθυνόμενη** προς τον ασθενή **ανασυνδυασμένη ανοσοθεραπεία** (Schiener et al, 2017).

Η προσέγγιση με βάση τα συστατικά έχει χρησιμοποιηθεί τα τελευταία χρόνια στην ανάλυση προϊόντων με δηλητήριο των μελισσών τα οποία συνήθως χρησιμοποιούνται στην ανοσοθεραπεία. Η ανάλυση αυτή αποκάλυψε ότι η **ικαραπίνη (Ari m 10)** δεν βρίσκεται σε επαρκείς συγκεντρώσεις σε αυτά τα προϊόντα, με αποτέλεσμα οι ασθενείς με κυρίαρχη την ευαισθητοποίηση έναντι αυτής να βρίσκονται σε κίνδυνο να αποτύχει η διαδικασία απευαισθητοποίησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς ανοσοποιούνται με **παρασκευάσματα** τα οποία περιέχουν ποσότητες Ari m 10 ανιχνεύσιμες με τη μέθοδο Western blot (Jakob et al, 2020).

Για την βελτίωση του αποτελέσματος της ανοσοθεραπείας χρησιμοποιούνται, σε συνδυασμό με αυτή, διάφορα **ανοσοενισχυτικά συστήματα** όπως είναι το υδροξείδιο του αλουμινίου, η L-τυροσίνη, ο ανταγωνιστής του Toll-like υποδοχέα μονοφωσφόρυλο λιπίδιο A (Schiener et al, 2017) και η δ-ινουλίνη (Heddle et al, 2019).

Οι πιθανοί μηχανισμοί και οι θεραπευτικές ιδιότητες του δηλητηρίου των μελισσών και των συστατικών του για την αντιμετώπιση της **PD** έχουν τεκμηριωθεί με τη χρήση ζωικών και κυτταρικών μοντέλων. Παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιείται ευρέως στην παραδοσιακή κινεζική και κορεατική ιατρική ως συμπληρωματική και εναλλακτική

θεραπεία κυρίως με τη μορφή του φαρμακοβελονισμού (Zhang et al, 2018; Sung et al, 2021), έχει διεξαχθεί μικρός αριθμός κλινικών δοκιμών και τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Για την ισχυρότερη τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του βελονισμού με δηλητήριο μελισσών σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές, απαιτούνται μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος, υψηλότερες δόσεις και μεγαλύτερη συχνότητα εγχύσεων (de Oliveira Amaral et al, 2019). Θα πρέπει να τονισθεί ότι επειδή η PD είναι ένα πολυπαραγοντικό νόσημα απαιτείται ισχυρή τεκμηρίωση σε περισσότερα ζωικά μοντέλα για την μετάπτωση των προκλινικών σε κλινικές μελέτες. Τέλος, στις περισσότερες μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι στιγμής ακατέργαστο δηλητήριο, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να αναγνωρισθούν οι ειδικοί νευροπροστατευτικοί μηχανισμοί των συστατικών του. Η απομόνωση καθαρών κλασμάτων του δηλητηρίου, η χρήση ανασυνδυασμένων προϊόντων, καθώς και η βιοχημική παραγωγή των συστατικών του θα μπορούσαν να αποτελέσουν τη λύση στο παραπάνω πρόβλημα (Gazerani, 2020).

Οι πιθανοί μηχανισμοί και οι θεραπευτικές ιδιότητες του δηλητηρίου των μελισσών όσο και των συστατικών του για την αντιμετώπιση της **AD**, της **MS** και της **ALS** έχουν τεκμηριωθεί με τη χρήση ζωικών και κυτταρικών μοντέλων, ωστόσο δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές ευρείας κλίμακας για την ισχυρότερη τεκμηρίωση της χρήσης τους.

Ο βελονισμός με τη χρήση δηλητηρίου των μελισσών χρησιμοποιείται ως μορφή συμπληρωματικής και εναλλακτικής ιατρικής για τη θεραπεία της **RA**, της **ηπατικής ίνωσης** και της **αθηροσκλήρωσης** (Zhang et al, 2018). Οι πιθανοί μηχανισμοί και οι θεραπευτικές ιδιότητες του δηλητηρίου των μελισσών όσο και των συστατικών του ως προς αυτά τα νοσήματα έχουν τεκμηριωθεί με τη χρήση ζωικών και κυτταρικών μοντέλων, χωρίς να έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές ευρείας κλίμακας.

Τα τελευταία χρόνια έχει διερευνηθεί η χρήση του δηλητηρίου των μελισσών στην αντιμετώπιση του **άσθματος** με τη χρήση κυτταρικών μοντέλων και τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το δηλητήριο μπορεί να ασκεί προστατευτική δράση έναντι του άσθματος, αναστέλλοντας την μεταπλασία του βλεννογόνου των αεραγωγών (Kim et al, 2021).

Επίσης, τα τελευταία χρόνια έχουν διερευνηθεί σε μελέτες με τη χρήση ζωικών και κυτταρικών μοντέλων οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης του δηλητηρίου των μελισσών και των συστατικών του στην αντιμετώπιση της **παχυσαρκίας** και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προστατευτικός και θεραπευτικός παράγοντας για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μέσω αναστολής της λιπογένεσης, καθώς και μέσω της διαμόρφωσης της δραστηριότητας των μακροφάγων σε κατάσταση φλεγμονής (Cheon et

al, 2018; Jeong et al, 2021).

Μια πολύ σημαντική θεραπευτική εφαρμογή του δηλητηρίου των μελισσών, ιδιαίτερα στην παραδοσιακή ιατρική, είναι η χρήση του μέσω βελονισμού με δηλητήριο μελισσών (φαρμακοβελονισμός) για την **αντιμετώπιση του πόνου**. Το πλεονέκτημα του φαρμακοβελονισμού είναι ότι αντιμετωπίζει τον πόνο ασκώντας το φαρμακολογικό αποτέλεσμα που προκύπτει από τη δράση των συστατικών του δηλητηρίου των μελισσών με την ταυτόχρονη διέγερση των σημείων βελονισμού (Seo et al, 2017). Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση μελετών που αφορούσαν την αντιμετώπιση της **χρόνιας οσφυαλγίας**, του **πόνου του ώμου**, του **κεντρικού πόνου μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο**, του **αυχενικού πόνου** και του **πόνου της οστεοαρθρίτιδας του γονάτου**. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση του βελονισμού με δηλητήριο μελισσών οδηγεί σε βελτίωση της κλινικής εικόνας, όπως εκφράζεται με τη χρήση κατάλληλων κλιμάκων διαβάθμισης, ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι οι κλινικές μελέτες δεν ήταν πολλές, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις και ο αριθμός των συμμετεχόντων δεν ήταν μεγάλος, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατόν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Για την βελτιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος έχουν προταθεί η σταδιακή αύξηση της δόσης του δηλητηρίου αυξάνοντας τον όγκο έγχυσης ή μειώνοντας την αραιώση (Seo et al, 2017), ωστόσο σε αυτή την περίπτωση αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης συστηματικών παρενεργειών. Ο συνδυασμός του βελονισμού με δηλητήριο μελισσών με NSAIDs έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός στην αντιμετώπιση του πόνου, ενώ με αυτό τον τρόπο μετριάζονται οι πιθανότητες παρενεργειών που προκαλεί η κάθε μέθοδος ξεχωριστά. Ωστόσο, απαιτείται διεξαγωγή περισσότερων μελετών οι οποίες να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής αυτής θεραπείας (Lee et al, 2021). Τέλος, μια άλλη παράμετρος η οποία πρέπει να ληφθεί υπόψη για την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος του βελονισμού με δηλητήριο μελισσών είναι οι μεταβολές στην σύνθεση και στην συγκέντρωση των συστατικών του, εξαρτώμενες από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η περιοχή, το κλίμα και η ανθοφορία.

Οι **κακοήθεις νεοπλασίες** αποτελούν ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Τα βασικά προβλήματα που αφορούν την θεραπευτική τους αντιμετώπιση είναι οι συχνές υποτροπές, η ανεπαρκής επιλεκτικότητα των τοξικών επιδράσεων, η ανάπτυξη αντίστασης στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και τέλος, οι σοβαρές παρενέργειες. Επίσης, πρέπει να τονισθεί ότι σε χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος η πρόσβαση των ασθενών σε εξειδικευμένη θεραπεία είναι περιορισμένη. Με βάση τα παραπάνω

διερευνώνται οι θεραπευτικές ιδιότητες του δηλητηρίου των μελισσών, και κυρίως της μελιττίνης, στην αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασιών (Aufschnaiter et al, 2020).

Για την παράκαμψη της μη ειδικής κυτταροτοξικότητας της μελιττίνης έχουν προταθεί μοντέλα τα οποία περιλαμβάνουν τα συζεύγματα μελιττίνης/αβιδίνης, την εισαγωγή της σε νανοσωμάτια, την ανάπτυξη συστήματος παροχής μελιττίνης το οποίο περιλαμβάνει επαμφοτερίζουσα γλυκόλη-χιτοζάνη και δισουλφιδικούς δεσμούς και την ανάπτυξη νανοσωματιδίων πεπτιδίου-λιπιδίου (Aufschnaiter et al, 2020; Yu et al, 2019). Θα πρέπει να τονισθεί ότι τα παραπάνω μοντέλα αντιπροσωπεύουν ελκυστικές στρατηγικές για την αξιοποίηση της μελιττίνης στην αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασιών, αφού έχει βρεθεί ότι ασκεί την αντικαρκινική της δράση σε 60 διαφορετικούς τύπους καρκινικών κυττάρων μέσω της πρόκλησης απόπτωσης, της νέκρωσης, της μιτοχονδριακής διαταραχής, του αποκλεισμού της αγγειογένεσης, της διακοπής του κυτταρικού κύκλου και της αναστολής της μετάστασης και της εισβολής των καρκινικών κυττάρων (Rady et al, 2017).

Η αντίσταση στην χημειοθεραπεία και η αδυναμία χορήγησης της λόγω της επιβάρυνσης της υγείας του ασθενούς αποτελούν σημαντικά προβλήματα στην αντιμετώπιση του **καρκίνου των ωοθηκών**. Έτσι, στο πλαίσιο της ανάπτυξης νέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της νόσου, βρέθηκε σε μελέτες *in vivo* και *in vitro* ότι η μελιττίνη ασκεί σημαντική αντικαρκινική δράση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνεργιστικά με την σισπλατίνη για την ενίσχυση της κυτταροτοξικής της δράσης (Moga et al, 2018).

Σημαντική έρευνα έχει διεξαχθεί όσον αφορά τη χρήση του δηλητηρίου των μελισσών και της μελιττίνης στην αντιμετώπιση του **καρκίνου του προστάτη**. Έτσι, σε μελέτες *in vivo* και *in vitro* βρέθηκε ότι το δηλητήριο των μελισσών και η μελιττίνη έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες, ενώ έχουν αναπτυχθεί σε πειραματικό επίπεδο διάφορες προσεγγίσεις με τη χρήση κυτταρικών και ζωικών μοντέλων, που αφορούν την ενδεχόμενη χρήση δηλητηρίου των μελισσών ή μελιττίνης, σε συνδυασμό με άλλα μόρια, για την στόχευση προστατικών καρκινικών κυττάρων και την αποφυγή παρενεργειών (Badawi, 2021).

Για την ανάπτυξη πρωτοκόλλων συμπληρωματικής θεραπείας των κακοήθων νεοπλασιών με βάση το δηλητήριο των μελισσών και την μελιττίνη απαιτείται, με βάση τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα, περαιτέρω έρευνα σε πειραματικό και κλινικό επίπεδο για να τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης τους (Badawi, 2021).

Οι πιθανοί μηχανισμοί και οι θεραπευτικές ιδιότητες του δηλητηρίου των μελισσών όσο

και των συστατικών του για την αντιμετώπιση **νοσημάτων του δέρματος** (ακμή, ατοπική δερματίτιδα, αλωπεκία, μελάνωμα, ψωρίαση, φωτογήρανση, ρυτίδωση, λεύκη, μορφέα, επούλωση τραυμάτων) έχουν τεκμηριωθεί με την χρήση ζωικών και κυτταρικών μοντέλων, ωστόσο δεν έχουν πραγματοποιηθεί *in vivo* και κλινικές δοκιμές ευρείας κλίμακας που να καταδεικνύουν την ασφάλεια, την θεραπευτική ένδειξη και το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα (Kim et al, 2019). Θα πρέπει επίσης να τονισθεί ότι στα καλλυντικά προϊόντα που κυκλοφορούν στο εμπόριο δεν επισημαίνεται η ακριβής σύνθεση τους όσον αφορά το δηλητήριο των μελισσών και τα συστατικά του (El-Wahed et al, 2021).

Η μελιτίνη ασκεί ένα ευρύ φάσμα **αντιϊκής δράσης** η οποία έχει τεκμηριωθεί από μελέτες *in vitro* (Memariani et al, 2020), αλλά η χρήση της περιορίζεται από την κυτταροτοξικότητά της. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος έχουν προταθεί η μεταφορά της μελιτίνης μέσω νανοφορέων με την επιθυμητή φαρμακοκινητική συμπεριφορά (Lauster et al, 2017), η σύζευξή της με απταμερή τα οποία είναι ολιγονουκλεοτίδια ή πεπτίδια ικανά να συνδέονται στους στόχους τους με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα (Rajabnejad et al, 2018) και ο συνδυασμός της μελιτίνης με τα συνήθη αντιϊκά φάρμακα ο οποίος θα μπορούσε να παρακάμψει τα προβλήματα που σχετίζονται με κυτταροτοξικότητα και ανθεκτικότητα στα φάρμακα αντίστοιχα (Memariani et al, 2020).

**Οι αντιβακτηριακές ιδιότητες** του δηλητηρίου των μελισσών οφείλονται στην μελιτίνη την απαμίνη, την PLA2, την σεκαπίνη και την υαλουρονιδάση (Cornara et al, 2017), οι οποίες έχουν τεκμηριωθεί σε σειρά μελετών (El-Seedi et al, 2020).

Οι μελλοντικές προοπτικές ως προς την χρήση της μελιτίνης ως αντιβακτηριακού παράγοντα αφορούν την σχεδίαση της αλληλουχίας των αμινοξέων της φυσικής μελιτίνης, λαμβάνοντας υπόψη το μηχανισμό αλληλεπίδρασης μεμβράνης-μελιτίνης, με στόχο την βελτίωση της αποτελεσματικότητας της εισαγωγής της στις βακτηριακές μεμβράνες (Li et al, 2018; Wiedman et al, 2017) και τη βελτίωση των αντιβακτηριακών της ιδιοτήτων μέσω της ενσωμάτωσης της στην επιφάνεια νανοσωματιδίων ή της εισαγωγής της σε νανοδομές (Ji et al, 2016; Xiao et al, 2019).

Η **αντιπροτοζωϊκή δράση** της μελιτίνης έχει τεκμηριωθεί σε σειρά μελετών *in vitro* (Memariani et al, 2021). Οι μελλοντικές προοπτικές ως προς τη χρήση της μελιτίνης στην αντιμετώπιση των πρωτοζωικών νοσημάτων αφορούν τη σύζευξή της με νανοσωμάτια, ώστε να αντιμετωπιστούν ζητήματα που αφορούν την κυτταροτοξικότητα, την σταθερότητα και τις οδούς χορήγησης, τη χρήση της ιδιότητάς της να διεισδύει στα



κύτταρα για την διευκόλυνση της εισαγωγής μικρών επεμβατικών RNA (siRNA) με σκοπό την καταστολή γονιδίων πρωτόζωων που εκφράζουν παθογόνο δράση, τη συνεργιστική της δράση με άλλα αντιπρωτοζωικά φάρμακα, την παρασκευή σκευασμάτων για τοπική χρήση με την μορφή κρέμας ή αλοιφής για την αντιμετώπιση της Δερματικής Λεισμανίασης, τη χορήγησή της σε συνδυασμό με συμβατικά εμβόλια με σκοπό την ενίσχυση της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας, την εφαρμογή γονιδιακών και παραγονιδιακών στρατηγικών για την δυνατότητα ελέγχου ασθενειών που μεταδίδονται με αρθρόποδα και τέλος την επέκταση της εφαρμογής της στην αντιμετώπιση περισσότερων πρωτοζωικών νοσημάτων (Memariani et al, 2021).

Η **αντιμυκητησιακή δράση** της μελιττίνης έχει τεκμηριωθεί σε σειρά μελετών *in vitro* (Memariani et al, 2020). Οι μελλοντικές προοπτικές ως προς τη χρήση της μελιττίνης στην αντιμετώπιση των μυκητιακών νοσημάτων αφορούν την ενσωμάτωση της σε νανομεταφορείς για την βελτίωση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της και τον έλεγχο της κυτταροτοξικότητας της, την συνεργιστική δράση της με συμβατικά αντιμυκητησιακά φάρμακα, την ενσωμάτωση της σε κρέμες, αλοιφές και υδρο-gel για την αντιμετώπιση επιφανειακών μυκητιάσεων και τέλος, την έρευνα όσον αφορά την αναχαίτιση του σχηματισμού βιοφίλμ από μύκητες (Memariani et al, 2020).

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση είχε κάποιους **μεθοδολογικούς περιορισμούς** οι οποίοι αναφέρονται συνοπτικά παρακάτω.

1. Η αναζήτηση άρθρων σε μία βάση δεδομένων (PubMed) αποτελεί βασικό περιορισμό της παρούσας ανασκόπησης. Είναι γεγονός ότι η αναζήτηση άρθρων σε περισσότερες βάσεις δεδομένων θα έδινε την δυνατότητα ένταξης περισσότερων άρθρων σε αυτή, και κατά συνέπεια συλλογής περισσότερων πληροφοριών. Ωστόσο, κατεβλήθη προσπάθεια να ενταχθούν τελικά στη μελέτη κατά το δυνατόν περισσότερα άρθρα (σύνολο 46), μετά από αναλυτική αξιολόγηση του συνόλου των άρθρων που ταυτοποιήθηκαν στην βάση (σύνολο 77), ενώ και κατά την διαδικασία συγγραφής της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν σε πολλές περιπτώσεις οι βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων που εντάχθηκαν, με τελικό αποτέλεσμα την αναζήτηση πληροφοριών σε έναν μεγάλο όγκο δεδομένων.
2. Κατά την διαδικασία εκπόνησης της μελέτης διαπιστώθηκαν ορισμένοι σημαντικοί περιορισμοί που αφορούν την εκτίμηση των θεραπευτικών ιδιοτήτων

και εφαρμογών του δηλητηρίου των μελισσών. Πιο συγκεκριμένα, όπως αναφέρθηκε στο Γενικό Μέρος, η σύσταση του δηλητηρίου των μελισσών, επειδή αυτό είναι ένα φυσικό προϊόν, επηρεάζεται από τον τρόπο συλλογής, το είδος της ανθοφορίας, τη φυλή των μελισσών, την ηλικία των μελισσών, την επιθετικότητά τους, ενώ υπόκειται και σε εποχικές διακυμάνσεις. Επιπλέον, το είδος και ο βαθμός επεξεργασίας του επηρεάζει ακόμα περισσότερο την σύσταση του. Επίσης, θα πρέπει να τονισθεί ότι τα αποτελέσματα της χρήσης του συνδέονται στενά με τη δόση και την οδό χορήγησης, ενώ και οι κλινικές μελέτες, εκτός από περιορισμένες, αφορούν κυρίως ασθενείς που ανήκουν στην ασιατική φυλή. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ότι μέχρι στιγμής είναι αδύνατο να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία αναφορικά με τις θεραπευτικές ιδιότητες του δηλητηρίου των μελισσών στο πλαίσιο της δημόσιας υγείας βάσει τεκμηρίωσης (evidence-based public health).

## 2.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι δυνατόν να εξαχθούν τα παρακάτω συμπεράσματα:

- ✓ Το δηλητήριο των μελισσών αποτελεί ένα μίγμα βιοενεργών συστατικών τα οποία λειτουργούν με διαφορετικούς βιολογικούς μηχανισμούς, που του προσδίδουν σημαντικές θεραπευτικές ιδιότητες. Έχει χρησιμοποιηθεί και χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή, στην εναλλακτική, αλλά και στην κλασική ιατρική και η διερεύνηση των βιολογικών του δράσεων έχει αποκτήσει μεγάλη σημασία στη σύγχρονη ιατρική έρευνα.
- ✓ Η μόνη εγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή για το δηλητήριο των μελισσών στη Δυτική Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική, είναι η ενέσιμη για την ανοσοθεραπεία ατόμων οι οποίοι είναι αλλεργικοί στο δηλητήριο, η οποία έχει βρεθεί ότι είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και στην σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων σε αυτούς, τόσο κατά την διάρκεια της θεραπείας όσο και μετά το πέρας αυτής.
- ✓ Η «μοριακή αλλεργιολογία» ή «διάγνωση με βάση τα συστατικά» αφορά την χρήση εμπορικά διαθέσιμων αλλεργιογόνων δηλητηρίου των μελισσών, με τα οποία γίνεται ταυτοποίηση διαφορετικών προφίλ ευαισθητοποίησης, με αποτέλεσμα την ατομικά κατευθυνόμενη προς τον ασθενή ανασυνδυασμένη ανοσοθεραπεία.
- ✓ Το δηλητήριο των μελισσών και τα συστατικά του χρησιμοποιούνται στην παραδοσιακή κορεατική και κινεζική ιατρική για την αντιμετώπιση των νευροεκφυλιστικών διαταραχών, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ηπατικής ίνωσης, της αθηροσκλήρωσης και για την αντιμετώπιση του πόνου, ωστόσο απαιτείται να πραγματοποιηθούν κλινικές δοκιμές ευρείας κλίμακας για την ισχυρότερη τεκμηρίωση της χρήσης τους και την αποφυγή συστηματικών παρενεργειών.
- ✓ Υπάρχει σε εξέλιξη έρευνα για την διερεύνηση των μηχανισμών δράσης και των πιθανών χρήσεων του δηλητηρίου των μελισσών και των συστατικών του στην αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασιών, του άσθματος, της παχυσαρκίας, των νοσημάτων του δέρματος, καθώς και των αντιικών, αντιβακτηριακών,

αντιπρωτοζωϊκών και αντιμυκητησιακών ιδιοτήτων του και παρά το γεγονός ότι υπάρχει η σχετική τεκμηρίωση με τη χρήση ζωικών και κυτταρικών μοντέλων, δεν έχουν πραγματοποιηθεί *in vivo* και κλινικές δοκιμές ευρείας κλίμακας που να καταδεικνύουν την ασφάλεια, την θεραπευτική ένδειξη και το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

- ✓ Η σύσταση του δηλητηρίου των μελισσών, επειδή αυτό είναι ένα φυσικό προϊόν, επηρεάζεται από τον τρόπο συλλογής, το είδος της ανθοφορίας, την φυλή των μελισσών, την ηλικία των μελισσών, την επιθετικότητά τους ενώ υπόκειται και σε εποχικές διακυμάνσεις. Επιπλέον, το είδος και ο βαθμός επεξεργασίας του επηρεάζει ακόμα περισσότερο την σύσταση του. Επίσης, τα αποτελέσματα της χρήσης του συνδέονται στενά με τη δόση και την οδό χορήγησης, ενώ και οι κλινικές μελέτες, εκτός από περιορισμένες, αφορούν κυρίως ασθενείς που ανήκουν στην ασιατική φυλή. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ότι μέχρι στιγμής είναι αδύνατο να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία αναφορικά με τις θεραπευτικές ιδιότητες του δηλητηρίου των μελισσών στο πλαίσιο της δημόσιας υγείας βάσει τεκμηρίωσης (evidence-based public health).
- ✓ Με βάση τα παραπάνω το δηλητήριο των μελισσών και τα συστατικά του αποτελούν ουσίες με σημαντικές βιολογικές δυνατότητες, αλλά απαιτείται συστηματική έρευνα σε παγκόσμιο επίπεδο για την τεκμηρίωση της ασφάλειας χρήσης τους, της θεραπευτικής τους ένδειξης και του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος.

## BIBΛIOΓΡΑΦΙΑ

1. Abd El-Wahed, A.A.; Khalifa, S.A.M.; Sheikh, B.Y.; Farag, M.A.; Saeed, A.; Larik, F.A.; Koca-Caliskan, U.; AlAjmi, M.F.; Hassan, M.; Wahabi, H.A.; et al. Bee Venom Composition: From Chemistry to Biological Activity. *Stud. Nat. Prod. Chem.* 2018, 60, 459–484.
2. Akyuz G, Kuru P. Systematic review of central post stroke pain: what is happening in the central nervous system? *Am J Phys Med Rehabil* 2016;95:618–27.
3. Almeida F, Rodrigues ML, Coelho C (2019) The still underestimated problem of fungal diseases worldwide. *Front Microbiol* 10:214. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00214>.
4. An, H.J.; Kim, J.Y.; Kim, W.H.; Gwon, M.G.; Gu, H.M.; Jeon, M.J.; Han, S.M.; Pak, S.C.; Lee, C.K.; Park, I.S.; et al. Therapeutic effects of bee venom and its major component, melittin, on atopic dermatitis in vivo and in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 2018, 175, 4310–4324.
5. Arteaga, V.; Lamas, A.; Regal, P.; Vázquez, B.; Manuel, J.; Cepeda, A.; Manuel, C. Antimicrobial activity of apitoxin from *Apis mellifera* in *Salmonella enterica* strains isolated from poultry and its effects on motility, biofilm formation and gene expression. *Microb. Pathogenesis* 2019, 137, 103771–103776.
6. Aufschnaiter Andreas, Kohler Verena, Khalifa Shaden, Abd El-Wahed Aida, Du Ming, El-Seedi Hesham and Büttner Sabrina. Apitoxin and Its Components against Cancer, Neurodegeneration and Rheumatoid Arthritis: Limitations and Possibilities. *Toxins* 2020, 12, 66; doi:10.3390/toxins12020066.
7. Badawi Jasmin Katrin. Bee Venom Components as Therapeutic Tools against Prostate Cancer. *Toxins* 2021, 13, 337. <https://doi.org/10.3390/toxins13050337>.
8. Badr, G.; Hozzein, W.N.; Badr, B.M.; Al Ghamdi, A.; Saad Eldien, H.M.; Garraud, O. Bee venom accelerates wound healing in diabetic mice by suppressing activating transcription factor-3 (ATF-3) and inducible nitric oxide synthase (iNOS)-mediated oxidative stress and recruiting bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J. Cell. Physiol.* 2016, 231, 2159–2171.
9. Baek, H.; Park, S.Y.; Ku, S.J.; Ryu, K.; Kim, Y.; Bae, H.; Lee, Y.S. Bee venom phospholipase A2 induces regulatory T cell populations by suppressing apoptotic signaling pathway. *Toxins* 2020, 12, 198.

10. Beck B. F. Bee Venom Therapy. D. Appleton Century Company New York and London (1935).
11. Benaim G, Paniz-Mondolf AE, Sordillo EM, Martinez-Sotillo N (2020) Disruption of intracellular calcium homeostasis as a therapeutic target against *Trypanosoma cruzi*. *Front Cell Infect Microbiol* 14(10):46. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00046>.
12. Benton, A.W.; Morse, R.A.; Stewart, J.D. Venom collection from honey bees. *Science* 1963, 142, 228–230.
13. Bogdanov, S. 2017. Chapter 1. The bee venom book, p. 8. Muehlethurnen, the Bee Hexagon.(also available at <https://www.beehexagon.net/app/download/11112719173/VenomBook1.pdf?t=1609255034>).
14. Brochetto-Braga M. R., Palma M. S., Carmona E. C., Chaud-Netto J., Rodrigues A., da Silva G.P. (2006). Influence of the collection methodology on the *Apis mellifera* venom composition: peptide analysis. *Sociobiology* 47(3): 759-770.
15. Buku, A. Mast cell degranulating (MCD) peptide: A prototypic peptide in allergy and inflammation. *Peptides* 1999, 20, 415–420.
16. Buku, A.; Mendlowitz, M.; Condie, B.A.; Price, J.A. Partial alanine scan of mast cell degranulating peptide (MCD): Importance of the histidine-and arginine residues. *J. Pept. Sci.* 2004, 10, 313–317.
17. Buku, A.; Price, J.A. Further studies on the structural requirements for mast cell degranulating (MCD) peptide-mediated histamine release. *Peptides* 2001, 22, 1987–1991.
18. Capela R, Moreira R, Lopes F (2019) An overview of drug resistance in protozoal diseases. *Int J Mol Sci* 20(22):5748. <https://doi.org/10.3390/ijms20225748>.
19. Carpena, M.; Nuñez-Estevez, B.; Soria-Lopez, A.; Simal-Gandara, J. Bee Venom: An Updating Review of Its Bioactive Molecules and Its Health Applications. *Nutrients* 2020, 12, 3360.
20. Chen J., Lariviere W. R. Le nociceptive and anti-nociceptive effect of bee venom injection and therapy: A double-edged sword. *Progress in Neurobiology* (2010), 92(2):151-183.
21. Chen, M.; Aoki-Utsubo, C.; Kameoka, M.; Deng, L.; Terada, Y.; Kamitani, W.; Sato, K.; Koyanagi, Y.; Hijikata, M.; Shindo, K.; et al. Broad-spectrum antiviral agents: Secreted phospholipase A2 targets viral envelope lipid bilayers derived from the endoplasmic reticulum membrane. *Sci. Rep.* 2017, 7, 1–8.

22. Cheon Se-Yun, Chung Kyung-Sook, Roh Seong-Soo , Cha Yun-Yeop and An Hyo-Jin. Bee Venom Suppresses the Differentiation of Preadipocytes and High Fat Diet-Induced Obesity by Inhibiting Adipogenesis. *Toxins* 2018, 10, 9; doi:10.3390/toxins10010009.
23. Cherniack, E.P.; Govorushko, S. To bee or not to bee: The potential efficacy and safety of bee venom acupuncture in humans. *Toxicon* 2018, 154, 74–78.
24. Cho SY, Lee YE, Doo KH et al. Efficacy of combined treatment with acupuncture and bee venom acupuncture as an adjunctive treatment for Parkinson’s disease. *J. Altern. Complement. Med.* 24(1), 25–32 (2018).
25. Choi, J.; Jeon, C.; Lee, J.H.; Jang, J.U.; Quan, F.S.; Lee, K.; Kim, W.; Kim, S.K. Suppressive Effects of Bee Venom Acupuncture on Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain in Rats: Mediation by Spinal alpha(2)-Adrenergic Receptor. *Toxins* 2017, 9, 351.
26. Clinton PM, Kemeny DM, Youlten LJ, Lessof MH. Histamine release from peripheral blood leukocytes with purified bee venom allergens: effect of hyperimmune beekeeper plasma. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* (1989) 89:43–8. doi: 10.1159/000234921.
27. Conrad, V.J.; Hazan, L.L.; Latorre, A.J.; Jakubowska, A.; Kim, C.M.H. Efficacy and Safety of Honey Bee Venom (*Apis mellifera*) Dermal Injections to Treat Osteoarthritis Knee Pain and Physical Disability: A Randomized Controlled Trial. *J. Altern. Complement. Med.* 2019, 25, 845–855.
28. Cornara, L.; Biagi, M.; Xiao, J.; Burlando, B. Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Front. Pharmacol.* 2017, 8, 1–20.
29. de Bono, J.; Mateo, J.; Fizazi, K.; Saad, F.; Shore, N.; Sandhu, S.; Chi, K.N.; Sartor, O.; Agarwal, N.; Olmos, D.; et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 2091–2102.
30. de Matos Silva LFC, de Paula Ramos ER, Ambiel CR, Correia-deSáP, Alves-Do-Prado W. Apamin reduces neuromuscular transmission by activating inhibitory muscarinic M(2) receptors on motor nerve terminals. *Eur J Pharmacol.* (2010) 626:239–43. doi: 10.1016/j.ejphar.2009. 09.064.
31. de Oliveira Amaral H, Monge-Fuentes V, Biolchi Mayer A et al. Animal venoms: therapeutic tools for tackling Parkinson’s disease. *Drug Discov. Today* 24(11), 2202–2211 (2019).

32. Dennis, E.A.; Cao, J.; Hsu, Y.H.; Magrioti, V.; Kokotos, G. Phospholipase A2 enzymes: Physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chem. Rev.* 2011, 111, 6130–6185.
33. Deshayes, E.; Roumiguie, M.; Thibault, C.; Beuzeboc, P.; Cachin, F.; Hennequin, C.; Huglo, D.; Rozet, F.; Kassab-Chahmi, D.; Rebillard, X.; et al. Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment. *Drug Design Dev. Ther.* 2017, 11, 2643–2651.
34. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the parkinson pandemic. *J. Parkinsons. Dis.* 8(s1), S3–S8 (2018).
35. Dos Santos-Pinto, J.R.A.; Perez-Riverol, A.; Lasa, A.M.; Palma, M.S. Diversity of peptidic and proteinaceous toxins from social Hymenoptera venoms. *Toxicon* 2018, 148, 172–196.
36. Dujardin K, Sgambato V. Neuropsychiatric disorders in parkinson’s disease: what do we know about the role of dopaminergic and non-dopaminergic systems? *Front. Neurosci.* 14, 25 (2020).
37. El-Hanoun, A.; El-Komy, A.; El-Sabrou, K.; Abdella, M. Effect of bee venom on reproductive performance and immune response of male rabbits. *Physiol. Behav.* 2020, 223, 112987.
38. Elieh Ali Komi, D.; Shafaghat, F.; Zwiener, R.D. Immunology of Bee Venom. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018, 54, 386–396.
39. El-Seedi Hesham, Abd El-Wahed Aida, Yosri Nermeen, Musharraf Syed Ghulam, Chen Lei, Moustafa Moustafa, Zou Xiaobo, Al-Mousawi Saleh, Guo Zhiming, Khatib Alfi and Khalifa Shaden. Antimicrobial Properties of *Apis mellifera*’s Bee Venom. *Toxins* 2020, 12, 451; doi:10.3390/toxins12070451.
40. El-Wahab, S.D.A.; Eita, L.H. The effectiveness of live bee sting acupuncture on depression. *J. Nurs. Health Sci.* 2015, 4, 19–27.
41. El-Wahed, A.A.A.; Khalifa, S.A.M.; Elashal, M.H.; Musharraf, S.G.; Saeed, A.; Khatib, A.; Tahir, H.E.; Zou, X.; Naggar, Y.A.; Mehmood, A.; et al. Cosmetic Applications of Bee Venom. *Toxins* 2021, 13, 810. <https://doi.org/10.3390/toxins13110810>.
42. FAO. Animal Production and Health / Guidelines 25. Good beekeeping practices for sustainable apiculture. Rome, 2021.



43. Feranchak, A.P.; Doctor, R.B.; Troetsch, M.; Brookman, K.; Johnson, S.M.; Fitz, J.G. Calcium-dependent regulation of secretion in biliary epithelial cells: The role of apamin-sensitive sk channels. *Gastroenterology* 2004, 127, 903–913.
44. Gazerani Parisa. Venoms as an adjunctive therapy for Parkinson’s disease: where are we now and where are we going? 10.2144/fsoa-2020-0119 C 2020 Future Sci. OA (2020) FSO642.
45. Gjyrezi, A.; Xie, F.; Voznesensky, O.; Khanna, P.; Calagua, C.; Bai, Y.; Kung, J.; Wu, J.; Corey, E.; Montgomery, B.; et al. Taxane resistance in prostate cancer is mediated by decreased drug-target engagement. *J. Clin. Investig.* 2020, 130, 3287–3298.
46. Golden DBK, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, Blessing-Moore J, Bernstein D, Dinakar C, Greenhawt M, et al. Stinging insect hypersensitivity. *Ann AllergyAsthmaImmunol* 2017; 118:28-54.
47. Goodman L. (2003). Defending the colony, Chapter 9:184-199. In *Form and Function in The Honey Bee*. International Bee Research Association, 18 North Road, Cardiff, CF10 3DT, UK. Westdate Press Limited, Cardiff, UK pp 220.
48. Grassberger, M.; Sherman, R.A.; Gileva, O.S.; Kim, C.M.H. *Biotherapy—History, Principles and Practice*; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2013; ISBN 9789400765849.
49. Gu, H.; Han, S.M.; Park, K.K. Therapeutic effects of apamin as a bee venom component for non-neoplastic disease. *Toxins* 2020, 12, 195.
50. Gu, H.; Kim, W.H.; An, H.J.; Kim, J.Y.; Gwon, M.G.; Han, S.M.; Leem, J.; Park, K.K. Therapeutic effects of bee venom on experimental atopic dermatitis. *Mol. Med. Rep.* 2018, 18, 3711–3718.
51. Gupta Prabha Nini, Kumar B Krishna, Velappan Praveen, Sudheer M D. Possible complication of bee stings and a review of the cardiac effects of bee stings. *BMJ Case Rep* 2016. doi:10.1136/bcr-2015-213974.
52. Han, S.M.; Kim, J.M.; Hong, I.P.; Woo, S.O.; Kim, S.G.; Jang, H.R.; Pak, S.C. Antibacterial activity and antibiotic-enhancing effects of honeybee venom against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecules* 2016, 21, 79.
53. Han, S.M.; Pak, S.C.; Nicholls, Y.M.; Macfarlane, N. Evaluation of anti-acne property of purified bee venom serum in humans. *J. Cosmet. Dermatol.* 2016, 15, 324–329.

54. Hartmann A, Mullner J, Meier N et al. Bee venom for the treatment of Parkinson disease – a randomized controlled clinical trial. *PLoS ONE* 11(7), e0158235 (2016).
55. Heddle Robert, Smith Anthony, Woodman Richard, Hissaria Pravin, and Petrovsky Nikolai. Randomized controlled trial demonstrating the benefits of delta inulin adjuvanted immunotherapy in patients with bee venom allergy. 2019 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.03.035>.
56. Hellner, M.; Winter, D.; Von Georgi, R.; Münstedt, K. Apitherapy: Usage and experience in German beekeepers. *Evidence-Based Complement. Altern. Med.* 2008, 5, 475–479.
57. Hofman, M.S.; Emmett, L.; Violet, J.; Zhang, A.Y.; Lawrence, N.J.; Stockler, M.; Francis, R.J.; Iravani, A.; Williams, S.; Azad, A.; et al. TheraP: A randomized phase 2 trial of (177) Lu-PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int.* 2019, 124 (Suppl. 1), 5–13.
58. Hong Jiajia, Lu Xuemei, Deng Zhixiong, Xiao Shufeng, Yuan Bing and Yang Kai. How Melittin Inserts into Cell Membrane: Conformational Changes, Inter-Peptide Cooperation, and Disturbance on the Membrane. *Molecules* 2019, 24, 1775; doi:10.3390/molecules 24091775.
59. Hossen, M.S.; Shapla, U.M.; Gan, S.H.; Khalil, M.I. Impact of bee venom enzymes on diseases and immune responses. *Molecules* 2017, 22, 1–16.
60. Hou Y, Dan X, Babbar M et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Neurol.* 15(10), 565–581 (2019).
61. Hozzein, W.N.; Badr, G.; Badr, B.M.; Allam, A.; Ghamdi, A.A.; Al-Wadaan, M.A.; Al-Waili, N.S. Bee venom improves diabetic wound healing by protecting functional macrophages from apoptosis and enhancing nrf2, ang-1 and tie-2 signaling. *Mol. Immunol.* 2018, 103, 322–335.
62. Hwang, J.H.; Kim, K.H. Bee venom acupuncture for circumscribed morphea in a patient with systemic sclerosis: A case report. *Medicine* 2018, 97, e13404.
63. Jakob Thilo, Rauber Michèle Myriam, Perez-Riverol Amilcar, Spillner Edzard, Blank Simon. The Honeybee Venom Major Allergen Api m 10 (Icarapin) and Its Role in Diagnostics and Treatment of Hymenoptera Venom Allergy.

<https://doi.org/10.1007/s11882-020-00943-3>. *Current Allergy and Asthma Reports* (2020) 20: 48 .

64. Jeong Hyunju, Lee Chanju, Cheng Chenyu, Chou Hung Chun, Yang HyeJin , Bae Hyunsu. Targeting of adipose tissue macrophages by bee venom phospholipase A2 attenuates high-fat diet-induced obesity. *International Journal of Obesity* (2021) 45:1656–1667 <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00823-4>.
65. Ji, Q.-J.; Yuan, B.; Lu, X.-M.; Yang, K.; Ma, Y.-Q. Controlling the nanoscale rotational behaviors of nanoparticles on the cell membranes: A computational model. *Small* 2016, 12, 1140–1146.
66. Jiang X, Ganesan P, Rengarajan T, Choi DK, Arulselvan P. Cellular phenotypes as inflammatory mediators in Parkinson’s disease: interventional targets and role of natural products. *Biomed. Pharmacother.* 106, 1052–1062 (2018).
67. Jung, K.H.; Baek, H.; Kang, M.; Kim, N.; Lee, S.Y.; Bae, H. Bee venom phospholipase a2 ameliorates house dust mite extract induced atopic dermatitis like skin lesions in mice. *Toxins* 2017, 9, 68.
68. Khalil Abdelwahab, Elesawy H. Basem, Ali M. Tarek and Ahmed M. Osama. Bee Venom: From Venom to Drug. *Molecules* 2021, 26, 4941. <https://doi.org/10.3390/molecules26164941>.
69. Kim Dong-young, Hong Seung-hyo, Han Soo-yeon, Kim Won-young, Oh Seo-hye, Lee Hyung-woo, Woo Hyun-su. The Research Trends of Pharmacopuncture Therapy on Cervical Pain Caused by Traffic Accidents. *Journal of Pharmacopuncture* 2020;23(4):201-211pISSN:2093-6966•eISSN:2234-6856 <https://doi.org/10.3831/KPI.2020.23.4.201>.
70. Kim Haejoong, Park Soo-Yeon and Lee Gihyun. Potential Therapeutic Applications of Bee Venom on Skin Disease and Its Mechanisms: A Literature Review. *Toxins* 2019, 11, 374; doi:10.3390/toxins11070374.
71. Kim, J.Y.; Kim, K.H.; Lee, W.; An, H.J.; Lee, S.J.; Han, S.M.; Lee, K.G.; Park, Y.Y.; Kim, K.S.; Lee, Y.S.; et al. Apamin inhibits PDGF-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration through suppressions of activated Akt and Erk signaling pathway. *Vasc. Pharmacol.* 2015, 70.
72. Kim, S.; Kim, H.-W.; Chang, S.-H.; Leem, K.-H.; Park, H.-J. Bee Venom Prevents Mucin 5AC Production through Inhibition of AKT and SPDEF Activation in Airway Epithelia Cells. *Toxins* 2021, 13, 773. <https://doi.org/10.3390/toxins13110773>.

73. Kim, S.J.; Park, J.H.; Kim, K.H.; Lee, W.R.; An, H.J.; Min, B.K.; Han, S.M.; Kim, K.S.; Park, K.K. Apamin inhibits THP-1-derived macrophage apoptosis via mitochondria-related apoptotic pathway. *Exp. Mol. Pathol.* 2012, 93, 129–134.
74. Kim, W.; Kim, M.J.; Go, D.; Min, B.I.; Na, H.S.; Kim, S.K. Combined Effects of Bee Venom Acupuncture and Morphine on Oxaliplatin-Induced Neuropathic Pain in Mice. *Toxins* 2016, 8, 33.
75. Kim, W.H.; An, H.J.; Kim, J.Y.; Gwon, M.G.; Gu, H.; Jeon, M.; Sung, W.J.; Han, S.M.; Pak, S.C.; Kim, M.K.; et al. Beneficial effects of melittin on ovalbumin-induced atopic dermatitis in mouse. *Sci. Rep.* 2017, 7, 17679.
76. Kim, W.H.; An, H.J.; Kim, J.Y.; Gwon, M.G.; Gu, H.; Lee, S.J.; Park, J.Y.; Park, K.D.; Han, S.M.; Kim, M.K.; et al. Apamin inhibits TNF- $\alpha$ -and IFN- $\gamma$ -induced inflammatory cytokines and chemokines via suppressions of NF- $\kappa$ B signaling pathway and STAT in human keratinocytes. *Pharmacol. Rep.* 2017, 69, 1030–1035.
77. Kim, Y.; Lee, Y.-W.; Kim, H.; Chung, D.K. Bee venom alleviates atopic dermatitis symptoms through the upregulation of decay-accelerating factor (dafa/cd55). *Toxins* 2019, 11, 239.
78. Klocek, G.; Schulthess, T.; Shai, Y.; Seelig, J. Thermodynamics of melittin binding to lipid bilayers. Aggregation and pore formation. *Biochemistry* 2009, 48, 2586–2596.
79. Kołaczek Agnieszka, Skorupa Dawid, Antczak-Marczak Monika, Kuna Piotr, Kupczyk Maciej. Safety and efficacy of venom immunotherapy: a real life study. *Adv Dermatol Allergol* 2017; XXXIV (2): 159–167 DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2017.67082>.
80. Kudo, I.; Murakami, M. Phospholipase A2 Enzymes. Prostaglandins Other Lipids Mediat. 2020, 68–69, 3–58.
81. Kurek-Górecka, A.; Komosinska-Vassev, K.; Rzepecka-Stojko, A.; Olczyk, P. Bee Venom in Wound Healing. *Molecules* 2021, 26, 148. <https://doi.org/10.3390/molecules26010148>.
82. Lam, J.; Coleman, N.; Garing, A.L.; Wulff, H. The therapeutic potential of small-conductance kca2 channels in neurodegenerative and psychiatric diseases. *Expert Opin. Ther. Targets* 2013, 17, 1203–1220.

83. Lambeau, G.; Barhanin, J.; Schweitz, H.; Qar, J.; Lazdunski, M. Identification and properties of very high affinity brain membrane-binding sites for a neurotoxic phospholipase from the taipan venom. *J. Biol. Chem.* 1989, 264, 11503–11510.
84. Lambeau, G.; Schmid-Alliana, A.; Lazdunski, M.; Barhanin, J. Identification and purification of a very high affinity binding protein for toxic phospholipases A2 in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 1990, 265, 9526–9532.
85. Lamy, C.; Goodchild, S.J.; Weatherall, K.L.; Jane, D.E.; Liegeois, J.F.; Seutin, V.; Marrion, N.V. Allosteric block of kca2 channels by apamin. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 27067–27077.
86. Lauster D, Glanz M, Bardua M, Ludwig K, Hellmund M, Hoffmann U, Hamann A, Bottcher C, Haag R, Hackenberger CPR, Herrmann A (2017) Multivalent peptide-nanoparticle conjugates for influenza-virus inhibition. *Angew Chem Int Ed Engl* 56(21):5931–5936. <https://doi.org/10.1002/anie.201702005>.
87. Lázár, V.; Martins, A.; Spohn, R.; Daruka, L.; Grézal, G.; Fekete, G.; Számel, M.; Jangir, P.K.; Kintsés, B.; Csörgő, B. Antibiotic-resistant bacteria show widespread collateral sensitivity to antimicrobial peptides. *Nat. Microbiol.* 2018, 3, 718.
88. Lecours C, Bordeleau M, Cantin L, Parent M, Paolo TD, Tremblay ME. Microglial implication in Parkinson's disease: loss of beneficial physiological roles or gain of inflammatory functions? *Front. Cell Neurosci.* 12, 282 (2018).
89. Lee Boram, Seo Byung-Kwan, Kwon O-Jin, Jo Dae-Jean, Lee Jun-Hwan and Lee Sanghun. Effect of Combined Bee Venom Acupuncture and NSAID Treatment for Non-Specific Chronic Neck Pain: A Randomized, Assessor-Blinded, Pilot Clinical Trial. *Toxins* 2021, 13, 436. <https://doi.org/10.3390/toxins13070436>.
90. Lee Yoonmi, Kim Sung-Geun, Kim In-Su, and Lee Hwa-Dong. Standardization of the Manufacturing Process of Bee Venom Pharmacopuncture Containing Melittin as the Active Ingredient. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume2018, ArticleID2353280,7pages <https://doi.org/10.1155/2018/2353280>.
91. Lee, C.; Jeong, H.; Bae, Y.; Shin, K.; Kang, S.; Kim, H.; Oh, J.; Bae, H. Targeting of M2-like tumor-associated macrophages with a melittin-based proapoptotic peptide. *J. Immunother. Cancer* 2019, 7, 147.

92. Lee, G.; Bae, H. Anti-Inflammatory Applications of Melittin, a Major Component of Bee Venom: Detailed Mechanism of Action and Adverse Effects. *Molecules* 2016, 21, 616; doi:10.3390/molecules21050616.
93. Lee, G.; Bae, H. Bee venom phospholipase A2: Yesterday's enemy becomes today's friend. *Toxins* 2016, 8, 48.
94. Lee, J.A.; Son, M.J.; Choi, J.; Yun, K.J.; Jun, J.H.; Lee, M.S. Bee venom acupuncture for rheumatoid arthritis: A systematic review protocol. *BMJ Open* 2014; 4:e004602. doi:10.1136/bmjopen-2013-004602.
95. Lee, K.S.; Kim, B.Y.; Yoon, H.J.; Choi, Y.S.; Jin, B.R. Secapin, a bee venom peptide, exhibits anti-fibrinolytic, anti-elastolytic, and anti-microbial activities. *Dev. Comp. Immunol.* 2016, 63, 27–35.
96. Lee, M.J.; Jang, M.; Choi, J.; Lee, G.; Min, H.J.; Chung, W.S.; Kim, J.I.; Jee, Y.; Chae, Y.; Kim, S.H.; et al. Bee Venom Acupuncture Alleviates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Upregulating Regulatory T Cells and Suppressing Th1 and Th17 Responses. *Mol. Neurobiol.* 2016, 53, 1419–1445.
97. Lee, M.T.; Sun, T.L.; Hung, W.C.; Huang, H.W. Process of inducing pores in membranes by melittin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 14243–14248.
98. Lee, Y.M.; Cho, S.N.; Son, E.; Song, C.H.; Kim, D.S. Apamin from bee venom suppresses inflammation in a murine model of gouty arthritis. *J. Ethnopharmacol.* 2020, 257, 112860.
99. Li, J.; Koh, J.-J.; Liu, S.; Lakshminarayanan, R.; Verma, C.S.; Beuerman, R.W. Membrane active antimicrobial peptides: Translating mechanistic insights to design. *Front. Neurosci.* 2017, 11, 73.
100. Li, S.; Fong, K.W.; Gritsina, G.; Zhang, A.; Zhao, J.C.; Kim, J.; Sharp, A.; Yuan, W.; Aversa, C.; Yang, X.J.; et al. Activation of MAPK Signaling by CXCR7 Leads to Enzalutamide Resistance in Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2019, 79, 2580–2592.
101. Li, S.; Kim, S.Y.; Pittman, A.E.; King, G.M.; Wimley, W.C.; Hristova, K. Potent Macromolecule-Sized Poration of Lipid Bilayers by the Macrolittins, A Synthetically Evolved Family of Pore-Forming Peptides. *J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140, 6441–6447.
102. Lin Ting-Yen and Hsieh Ching-Liang. Clinical Applications of Bee Venom Acupoint Injection. *Toxins* 2020, 12, 618; doi:10.3390/toxins12100618.

103. Liu, J.; Xiao, S.; Li, J.; Yuan, B.; Yang, K.; Ma, Y. Molecular details on the intermediate states of melittin action on a cell membrane. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2018, 1860, 2234–2241.
104. Lu, Z.M.; Xie, F.; Fu, H.; Liu, M.G.; Cao, F.L.; Hao, J.; Chen, J. Roles of peripheral P2X and P2Y receptors in the development of melittin-induced nociception and hypersensitivity. *Neurochem. Res.* 2008, 33, 2085–2091.
105. Mahadevappa, R.; Ma, R.; Kwok, H.F. Venom Peptides: Improving Specificity in Cancer Therapy. *Trends Cancer* 2017, 3, 611–614.
106. Markovic-Housley, Z.; Miglierini, G.; Soldatova, L.; Rizkallah, P.J.; Müller, U.; Schirmer, T. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure* 2000, 8, 1025–1035.
107. Martin D., Billen S. J., Vicky J. (2005). Morphology of the Dufour gland within the honey bee sting gland complex . *Apidologie* 36: 543–546.
108. Memariani H, Shahbazzadeh D, Ranjbar R, Behdani M, Memariani M, Pooshang Bagheri K (2017) Design and characterization of short hybrid antimicrobial peptides from pEM-2, mastoparan-VT1, and mastoparan-B. *Chem Biol Drug Des* 89(3):327–338. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12864>.
109. Memariani, H.; Memariani, M. Anti-fungal properties and mechanisms of melittin. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2020, 104, 6513–6526.
110. Memariani, H.; Memariani, M. Melittin as a promising anti-protozoan peptide: current knowledge and future prospects. *AMB Express.* 2021 May 13;11(1):69. doi: 10.1186/s13568-021-01229-1.
111. Memariani, H.; Memariani, M.; Moravvej, H.; Shahidi-Dadras, M. Melittin: A venom-derived peptide with promising anti-viral properties. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020, 39, 5–17.
112. Memariani, H.; Memariani, M.; Shahidi-Dadras, M.; Nasiri, S.; Akhavan, M.M.; Moravvej, H. Melittin: From honeybees to superbugs. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019, 103, 3265–3276.
113. Meng, Y.; Yang, X.X.; Sheng, Y.X.; Zhang, J.L.; Yu, D.Q. A novel peptide from *Apis mellifera* and solid-phase synthesis of its analogue. *Chin. Chem. Lett.* 2012, 23, 1161–1164.
114. Moga Marius Alexandru , Dimienescu Oana Gabriela, Arvătescu Cristian Andrei, Ifteni Petru and Ples Liana. Anticancer Activity of Toxins from Bee and

- Snake Venom—An Overview on Ovarian Cancer. *Molecules* 2018, 23, 692; doi:10.3390/molecules23030692.
115. Morse R., Ted H. (1985). In the *Illustrated Encyclopedia of Beekeeping*. E.P. Dutton Inc., 2 Park Avenue, New York 10016 pp 432.
116. Müller J, Hemphill A (2016) Drug target identification in protozoan parasites. *Expert Opin Drug Discov* 11(8):815–824. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1195945>.
117. Ngo-Anh, T.J.; Bloodgood, B.L.; Lin, M.; Sabatini, B.L.; Maylie, J.; Adelman, J.P. Sk channels and nmda receptors form a ca<sup>2+</sup>-mediated feedback loop in dendritic spines. *Nat. Neurosci.* 2005, 8, 642–649.
118. Norman FF, Comeche B, Chamorro S, Pérez-Molina JA, López-Vélez R (2020) Update on the major imported protozoan infections in travelers and migrants. *Future Microbiol* 15:213–225. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0212>.
119. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: a guide for neuroscientists. *J. Neurochem.* 139(Suppl. 1), 325–337 (2016).
120. Ogaugwu CE, Durvasula RV (2017) Developing the arsenal against pest and vector dipterans: inputs of transgenic and paratransgenic biotechnologies. In: Shields VDC (ed) *Biological control of pest and vector insects*. Rijeka, InTech, pp 325–347.
121. Okwor I, Uzonna JE (2016) Pathways leading to interleukin-12 production and protective immunity in cutaneous leishmaniasis. *Cell Immunol* 309:32–36. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.06.004>.
122. Otreba, M.; Marek, Ł.; Tyczyńska, N.; Stojko, J.; Rzepecka-Stojko, A. Bee Venom, Honey, and Royal Jelly in the Treatment of Bacterial Infections of the Oral Cavity: A Review. *Life* 2021, 11, 1311. <https://doi.org/10.3390/life11121311>.
123. Palma, M.S. Hymenoptera Insect Peptides. In *Handbook of Biologically Active Peptides: Venom Peptides*; Elsevier Inc.: Los Angeles, CA, USA, 2013; pp. 416–422. ISBN 9780123850959.
124. Park JH, Yim BK, Lee J-H, Lee S, Kim T-H (2015) Risk Associated with Bee Venom Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10(5): e0126971. doi:10.1371/journal.pone.0126971.



125. Park, H.G.; Lee, K.S.; Kim, B.Y.; Yoon, H.J.; Choi, Y.S.; Lee, K.Y.; Wan, H.; Li, J.; Jin, B.R. Honeybee (*Apis cerana*) vitellogenin acts as an antimicrobial and antioxidant agent in the body and venom. *Dev. Comp. Immunol.* 2018, 85, 51–60.
126. Park, S.; Erdogan, S.; Hwang, D.; Hwang, S.; Han, E.H.; Lim, Y.H. Bee venom promotes hair growth in association with inhibiting 5 $\alpha$ -reductase expression. *Biol. Pharm. Bull.* 2016, 39, 1060–1068.
127. Pascoal, A.; Estevinho, M.M.; Choupina, A.B.; Sousa-Pimenta, M.; Estevinho, L.M. An overview of the bioactive compounds, therapeutic properties and toxic effects of apitoxin. *Food Chem. Toxicol.* 2019, 134, 110864.
128. Paton DG, Childs LM, Itoe MA, Holmdahl IE, Buckee CO, Catteruccia F (2019) Exposing anopheles mosquitoes to antimalarials blocks Plasmodium parasite transmission. *Nature* 567(7747):239–243. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0973-1>.
129. Pereira AV, de Barros G, Pinto EG, Tempone AG, de Oliveira OR, dos Santos LD, Calvi S, Ferreira RS Jr, Pimenta DC, Barraviera B (2016) Melittin induces in vitro death of Leishmania (*Leishmania*) infantum by triggering the cellular innate immune response. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 22:1. <https://doi.org/10.1186/s40409-016-0055-x>.
130. Perfect JR (2017) The antifungal pipeline: a reality check. *Nat Rev Drug Discov* 16(9):603–616. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.46>.
131. Petersen H, Mostafa A, Tantawy MA, Iqbal AA, Hoffmann D, Tallam A, Selvakumar B, Pessler F, Beer M, Rautenschlein S, Pleschka S (2018) NS Segment of a 1918 Influenza A virusdescendent enhances replication of H1N1pdm09 and virusinduced cellular immune response in mammalian and avian systems. *Front Microbiol* 9:526. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00526>.
132. Picoli T, Peter CM, Vargas GD, Hübner SO, de Lima M, Fischer G (2018) Antiviral and virucidal potential of melittin and apamin against bovine herpesvirus type 1 and bovine viral diarrhoea virus. *Pesq Vet Bras* 38(4):595–604. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-4758>.
133. Picoli, T.; Peter, C.M.; Zani, J.L.; Waller, S.B.; Lopes, M.G.; Boesche, K.N.; D'Ávila Vargas, G.; de Oliveira Hübner, S.; Fischer, G. Melittin and its potential in the destruction and inhibition of the biofilm formation by *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from bovine milk. *Microb. Pathog.* 2017, 112, 57–62.

134. Poewe W, Seppi K, Tanner CM et al. Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* 3, 17013 (2017).
135. Proulx, E.; Power, S.K.; Oliver, D.K.; Sargin, D.; McLaurin, J.; Lambe, E.K. Apamin improves prefrontal nicotinic impairment in mouse model of alzheimer's disease. *Cereb. Cortex* 2019.
136. PubChem Apamin, N-acetyl-4-(N6-acetyl-L-lysine)-78114-13-3. Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91808948> (accessed on 17 October 2021).
137. PubChem Compound Summary: Melittin. Available on line: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16133648#section=UN-GHS-Classification> (accessed on 16 October 2021).
138. PubChem Mast Cell Degranulating Peptide. Available on line : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16132290> (accessed on 17 October 2021)
139. PubChem Secapin. Available on line : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Secapin> (accessed on 17 October 2021).
140. Pucca MB, Cerni FA, Oliveira IS, Jenkins TP, Argemí L, Sørensen CV, Ahmadi S, Barbosa JE and Laustsen AH (2019) Bee Updated: Current Knowledge on Bee Venom and Bee Envenoming Therapy. *Front. Immunol.* 10:2090. doi: 10.3389/fimmu.2019.02090.
141. Putz, T.; Ramoner, R.; Gander, H.; Rahm, A.; Bartsch, G.; Bernardo, K.; Ramsay, S.; Thurnher, M. Bee venom secretory phospholipase A2 and phosphatidylinositol-homologues cooperatively disrupt membrane integrity, abrogate signal transduction and inhibit proliferation of renal cancer cells. *Cancer Immunol. Immunother.* 2007, 56, 627–640.
142. Rady Islam, Siddiqui A. Imtiaz, Rady Mohamad, and Mukhtar Hasan. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2017 August 28; 402: 16–31. doi:10.1016/j.canlet.2017.05.010.
143. Rajabnejad SH, Mokhtarzadeh A, Abnous K, Taghdisi SM, Ramezani M, Razavi BM (2018) Targeted delivery of melittin to cancer cells by AS1411 anti-nucleolin aptamer. *Drug Dev Ind Pharm* 44(6):982–987. <https://doi.org/10.1080/03639045.2018.142776>.
144. Rehman, K.; Fiayyaz, F.; Khurshid, M.; Sabir, S. Antibiotics and Antimicrobial Resistance: Temporal and Global Trends in the Environment; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, 2020; Chapter 2; ISBN 9780128188828.

145. Reid, B.M.; Permeth, J.B.; Sellers, T.A. Epidemiology of ovarian cancer: A review. *Cancer Biol. Med.* **2017**, *14*, 9.
146. Rose, A. *Bees in Balance*; Starpoint Enterprises, Ltd.: Bethesda, MD, USA, 1994.
147. S. Sveinbjornsdottir, “The clinical symptoms of Parkinson’s disease,” *Journal of Neurochemistry*, pp. 318–324, 2016.
148. Sahiner UM and Durham SR (2019) Hymenoptera Venom Allergy: How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis From Bee and Wasp Stings? *Front. Immunol.* 10:1959. doi: 10.3389/fimmu.2019.01959.
149. Sailer, C.A.; Hu, H.; Kaufmann, W.A.; Trieb, M.; Schwarzer, C.; Storm, J.F.; Knaus, H.G. Regional differences in distribution and functional expression of small-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels in rat brain. *J. Neurosci.* 2002, *22*, 9698–9707.
150. Sailer, C.A.; Kaufmann, W.A.; Marksteiner, J.; Knaus, H.G. Comparative immunohistochemical distribution of three small-conductance  $Ca^{2+}$ -activated potassium channel subunits,  $SK1$ ,  $SK2$ , and  $SK3$  in mouse brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 2004, *26*, 458–469.
151. Samy, R.P.; Gopalakrishnakone, P.; Thwin, M.M.; Chow, T.K.V.; Bow, H.; Yap, E.H.; Thong, T.W.J. Antibacterial activity of snake, scorpion and bee venoms: A comparison with purified venom phospholipase A2 enzymes. *J. Appl. Microbiol.* 2007, *102*, 650–659.
152. Schiener Maximilian, Graessel Anke, Ollert Markus, Schmidt-Weber B. Carsten and Blank Simon. Allergen-specific immunotherapy of Hymenoptera venom allergy – also a matter of diagnosis. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2017, vol. 13, no. 10, 2467–2481 <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1334745>.
153. Seo Byung-Kwan, Han Kyungsun, Kwon Ojin, Jo Dae-Jean and Lee Jun-Hwan. Efficacy of Bee Venom Acupuncture for Chronic Low Back Pain: A Randomized, Double-Blinded, Sham-Controlled Trial. *Toxins* 2017, *9*, 361; doi:10.3390/toxins9110361.
154. Serna, N.; Sánchez-García, L.; Unzueta, U.; Díaz, R.; Vázquez, E.; Mangués, R.; Villaverde, A. Protein-Based Therapeutic Killing for Cancer Therapies. *Trends Biotechnol.* 2017, *36*, 318–335.

155. Sharipov, M.; Tawfik, S.M.; Gerelkhuu, Z.; Huy, B.T.; Lee, Y.I. Phospholipase A2-Responsive Phosphate Micelle-Loaded UCNPs for Bioimaging of Prostate Cancer Cells. *Sci. Rep.* 2017, 7, 16073.
156. Sharma, S.V. Melittin-induced hyperactivation of phospholipase A2 activity and calcium influx in ras-transformed cells. *Oncogene* 1993, 8, 939–947.
157. Shen Lei, Lee Jong Ha, Joo Jong Cheon, Park Soo Jung, Song Yung Sun. Bee Venom Acupuncture for Shoulder Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Pharmacopuncture* 2020;23(2):44-53 DOI: <https://doi.org/10.3831/KPI.2020.23.008>.
158. Shin, S.H.; Ye, M.K.; Choi, S.Y.; Park, K.K. Anti-inflammatory effect of bee venom in an allergic chronic rhinosinusitis mouse model. *Mol. Med. Rep.* 2018, 17, 6632–6638.
159. Silva, L.F.C.d.M.; Ramos, E.R.d.P.; Ambiel, C.R.; Correia-de-Sá, P.; Alves-Do-Prado, W. Apamin reduces neuromuscular transmission by activating inhibitory muscarinic M2 receptors on motor nerve terminals. *Eur. J. Pharmacol.* 2010, 626, 239–243.
160. Sobral, F.; Sampaio, A.; Falcão, S.; Queiroz, M.J.R.P.; Calheta, R.C.; Vilas-Boas, M.; Ferreira, I.C.F.R. Chemical characterization, antioxidant, anti-inflammatory and cytotoxic properties of bee venom collected in Northeast Portugal. *Food Chem. Toxicol.* 2016, 94, 172–177.
161. Socarras, K.M.; Theophilus, P.A.S.; Torres, J.P.; Gupta, K.; Sapi, E. Antimicrobial activity of bee venom and melittin against *borrelia burgdorferi*. *Antibiotics* 2017, 6, 31.
162. Stocker, M.; Pedarzani, P. Differential distribution of three Ca(2+)-activated k(+) channel subunits, sk1, sk2, and sk3, in the adult rat central nervous system. *Mol. Cell. Neurosci.* 2000, 15, 476–493. *Toxins* 2020, 12, 195 12 of 17.
163. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: hymenoptera venom allergy. *Allergy.* (2018) 73:744–64. doi: 10.1111/all.13262.
164. Su H, Han L, Huang X (2018) Potential targets for the development of new antifungal drugs. *JAntibiot(Tokyo)*71(12):978–991. <https://doi.org/10.1038/s41429-018-0100-9>.

165. Sung Soo-Hyun and Lee Gihyun. Bee Venom Acupuncture Effects on Pain and Its Mechanisms: An Updated Review. *Toxins* 2021, 13, 608. <https://doi.org/10.3390/toxins13090608>.
166. Sung, S.-H.; Kim, J.-W.; Han, J.-E.; Shin, B.-C.; Park, J.-K.; Lee, G. Animal Venom for Medical Usage in Pharmacopuncture in Korean Medicine: Current Status and Clinical Implication. *Toxins* 2021, 13, 105. <https://doi.org/10.3390/toxins13020105>.
167. Sur, B.; Lee, B.; Yeom, M.; Hong, J.H.; Kwon, S.; Kim, S.T.; Lee, H.S.; Park, H.J.; Lee, H.; Hahm, D.H. Bee venom acupuncture alleviates trimellitic anhydride-induced atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *BMC Complement. Altern. Med.* 2016, 16, 38.
168. Tarokh, Z.; Naderi-Manesh, H.; Nazari, M. Towards prostate cancer gene therapy: Development of a chlorotoxin-targeted nanovector for toxic (melittin) gene delivery. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017, 99, 209–218.
169. Troncoso-Escudero P, Parra A, Nassif M, Vidal RL. Outside in: unraveling the role of neuroinflammation in the progression of Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 9, 860 (2018).
170. Trumbeckaite, S.; Dauksiene, J.; Bernatoniene, J.; Janulis, V. Knowledge, attitudes, and usage of apitherapy for disease prevention and treatment among undergraduate pharmacy students in Lithuania. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* Volume 2015, Article ID 172502, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/172502>.
171. Uddin MB, Lee BH, Nikapitiya C, Kim JH, Kim TH, Lee HC, Kim CG, Lee JS, Kim CJ (2016) Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo. *J Microbiol* 54(12): 853–866. <https://doi.org/10.1007/s12275-016-6376-1>.
172. Urtubey, N. Apitoxin: From Bee Venom to Apitoxin for Medical Use; Termas de Rio Grande Santiago del Estero: Rio Hondo, Argentina, 2005.
173. Vlasak, R.; Kreil, G. Nucleotide sequence of cloned cDNAs coding for preproscapin, a major product of queen-bee venom glands. *Eur. J. Biochem.* 1984, 145, 279–282.
174. Walsh EE (2017) Respiratory syncytial virus infection: an illness for all ages. *Clin Chest Med* 38(1):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.010>.

175. Wang S, Dos-Santos ALA, Huang W, Liu KC, Oshaghi MA, Wei G, Agre P, Jacobs-Lorena M (2017) Driving mosquito refractoriness to *Plasmodium falciparum* with engineered symbiotic bacteria. *Science* 357(6358):1399–1402. <https://doi.org/10.1126/science.aan5478>.
176. Wang W, Shi M, Zhou C, Shi Z, Cai X, Lin T, et al. Effectiveness of corticosteroid injections in adhesive capsulitis of shoulder: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(28):e7529.
177. Wehbe, R.; Frangieh, J.; Rima, M.; Obeid, D.E.; Sabatier, J.M.; Fajloun, Z. Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules* 2019, 24, 2997.
178. Welker, S.; Markert, Y.; Köditz, J.; Mansfeld, J.; Ulbrich-Hofmann, R. Disulfide bonds of phospholipase A2 from bee venom yield discrete contributions to its conformational stability. *Biochimie* 2011, 93, 195–201.
179. Wiedman, G.; Kim, S.Y.; Zapata-Mercado, E.; Wimley, W.C.; Hristova, K. pH-triggered, macromolecule-sized poration of lipid bilayers by synthetically evolved peptides. *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 937–945.
180. Willyard, C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats. *Nature* 2017, 543, 15.
181. Xiao, S.; Lu, X.; Gou, L.; Li, J.; Ma, Y.; Liu, J.; Yang, K.; Yuan, B. Graphene oxide as antibacterial sensitizer: Mechanically disturbed cell membrane for enhanced poration efficiency of melittin. *Carbon* 2019, 149, 248–256.
182. Xiao-Min Xu, Hua Luo, Ben-bing Rong, Xiao-Mei Zheng, Feng-tao Wang, Shu-Jiang Zhang, Zuo-Xiao Li. Nonpharmacological therapies for central poststroke pain A systematic review. *Medicine* 2020;99:42(e22611).
183. Ye, M.; Chung, H.S.; Lee, C.; Yoon, M.S.; Yu, A.R.; Kim, J.S.; Hwang, D.S.; Shim, I.; Bae, H. Neuroprotective effects of bee venom phospholipase A2 in the 3xTg AD mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neuroinflamm.* 2016, 13, 10.
184. Yoon, S.Y.; Lee, J.Y.; Roh, D.H.; Oh, S.B. Pharmacopuncture With *Scolopendra subspinipes* Suppresses Mechanical Allodynia in Oxaliplatin-Induced Neuropathic Mice and Potentiates Clonidine-induced Anti-allodynia Without Hypotension or Motor Impairment. *J. Pain* 2018, 19, 1157–1168.
185. You, C.E.; Moon, S.H.; Lee, K.H.; Kim, K.H.; Park, C.W.; Seo, S.J.; Cho, S.H. Effects of emollient containing bee venom on atopic dermatitis: A double-

- blinded, randomized, base-controlled, multicenter study of 136 patients. *Ann. Dermatol.* 2016, 28, 593–599.
186. Yu, X.; Chen, L.; Liu, J.; Dai, B.; Xu, G.; Shen, G.; Luo, Q.; Zhang, Z. Immune modulation of liver sinusoidal endothelial cells by melittin nanoparticles suppresses liver metastasis. *Nat. Commun.* 2019, 10, 574.
187. Zhang, S.; Liu, Y.; Ye, Y.; Wang, X.R.; Lin, L.T.; Xiao, L.Y.; Zhou, P.; Shi, G.X.; Liu, C.Z. Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. *Toxicon* 2018, 148, 64–73.
188. Zhang, S.; Liu, Y.; Ye, Y.; Wang, X.R.; Lin, L.T.; Xiao, L.Y.; Zhou, P.; Shi, G.X.; Liu, C.Z. Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. *Toxicon* 2018, 148, 64–73.
189. Ziai, M.R.; Russek, S.; Wang, H.-C.; Beer, B.; Blume, A.J. Mast Cell Degranulating Peptide: A Multi-functional Neurotoxin. *J. Pharm. Pharmacol.* 1990, 42, 457–461.
190. Αργενά Π.Νικολία (2021). Διατροφική και διαχρονική συσχέτιση και διακύμανση της σύστασης του δηλητηρίου της μέλισσας *Apis mellifera* L. Διδακτορική διατριβή Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης σελ.19.
191. Βασίλης Λιάκος .Παθολογία των μελισσών.Θεσσαλονίκη,1993.
192. Μιχαήλ Δ.Υφαντίδης.Μελισσοκομία επιστήμη και εφαρμογή.Αθήνα 1997.