www.revistaft.com.br

Revista FT | ISSN 1678-0817 | v. 30, n. 164, 2026 | DOI: 10.69849/4stq0m06

Atividade antitumoral da melitina no câncer colorretal: mecanismos de ação e perspectivas terapêuticas

Antitumor activity of melittin in colorectal cancer: mechanisms of action and therapeutic perspectives

Eduarda Vytória Rizzi de França[1]
Caroline Vitoria de Oliveira[2]
Alessandra Ruyz Medeiros[3]

Resumo

O câncer colorretal está entre as neoplasias de maior incidência e mortalidade no mundo e representa um importante problema de saúde pública. Embora cirurgia, quimioterapia e radioterapia sejam amplamente utilizadas, limitações como efeitos adversos e resistência tumoral reforçam a necessidade de investigar novas estratégias terapêuticas. Nesse contexto, a melitina, principal componente peptídico do veneno da abelha *Apis mellifera*, tem despertado interesse por sua atividade antitumoral experimental. Este estudo teve como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre a atividade antitumoral da melitina no câncer colorretal, com ênfase nos mecanismos de ação e nas perspectivas terapêuticas. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com buscas nas bases PubMed, Web of Science e ScienceDirect, utilizando descritores relacionados à melitina, ao veneno de abelha e ao câncer colorretal. A literatura examinada aponta efeitos sobre a integridade das membranas celulares, a viabilidade tumoral e mecanismos de morte celular, incluindo a apoptose; também foram identificadas investigações sobre migração, invasão, metástase e sistemas de liberação direcionada. Entretanto, parte dos estudos utiliza veneno de abelha completo ou modelos de outros tipos de câncer, devendo ser interpretada como evidência complementar. Os achados são predominantemente pré-clínicos e não demonstram eficácia ou segurança em seres humanos. Conclui-se que a melitina

[1] Centro Universitário UNIVEL, Cascavel, PR, Brasil. ORCID:https://orcid.org/0009-0002-0504-9615
[2] Centro Universitário UNIVEL, Cascavel, PR, Brasil. ORCID: https://orcid.org/0009-0005-9581-6233
[3] Centro Universitário UNIVEL, Cascavel, PR, Brasil. ORCID:https://orcid.org/0000-0003-2907-337X

apresenta potencial antitumoral experimental, mas sua aplicação clínica depende de estudos adicionais sobre seletividade, toxicidade, farmacocinética e eficácia.
Palavras-chave: Câncer colorretal; Melitina; Veneno de abelha; Apoptose; Atividade antitumoral.

Abstract

Colorectal cancer is among the most frequently diagnosed and deadliest malignancies worldwide and represents a major public health concern. Although surgery, chemotherapy, and radiotherapy are widely used, limitations such as adverse effects and tumor resistance support the investigation of new therapeutic strategies. In this context, melittin, the main peptide component of honeybee (*Apis mellifera*) venom, has attracted scientific interest because of its experimental antitumor activity. This study aimed to analyze the available evidence on the antitumor activity of melittin in colorectal cancer, focusing on its mechanisms of action and therapeutic perspectives. An integrative literature review was conducted using PubMed, Web of Science, and ScienceDirect, with search terms related to melittin, bee venom, and colorectal cancer. The reviewed literature indicates effects on cell-membrane integrity, tumor-cell viability, and cell-death mechanisms, including apoptosis. Studies have also investigated migration, invasion, metastasis, and targeted-delivery systems. However, some studies use whole bee venom or models of other cancer types and should therefore be interpreted as complementary evidence. The findings are predominantly preclinical and do not demonstrate efficacy or safety in humans. In conclusion, melittin has experimental antitumor potential, but its clinical application depends on further studies addressing selectivity, toxicity, pharmacokinetics, and efficacy.
Keywords: Colorectal cancer; Melittin; Bee venom; Apoptosis; Antitumor activity.

1 Introdução

O câncer é um dos principais desafios da saúde pública mundial, contribuindo significativamente para a morbidade e a mortalidade. Além do impacto clínico, a doença produz repercussões sociais e econômicas e pode comprometer a qualidade de vida dos pacientes, especialmente em razão da extensão dos tratamentos e das limitações funcionais associadas à progressão tumoral (RADY et al., 2017).

Entre os diferentes tipos de câncer, o câncer colorretal (CCR) merece destaque em razão de sua elevada incidência e mortalidade. Essa neoplasia acomete o intestino grosso,

incluindo o cólon e o reto, e está entre os tumores mais frequentemente diagnosticados. Dados da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) indicam que o CCR ocupa posição de destaque entre as neoplasias em incidência e mortalidade, constituindo um importante problema de saúde pública (GUSMÃO; BRANDÃO, 2025).

No Brasil, o câncer colorretal também está entre as neoplasias mais frequentes. O diagnóstico tardio e a progressão inicialmente pouco sintomática podem contribuir para sua morbimortalidade (RAID et al., 2025). Nesse contexto, o tratamento representa um desafio clínico, uma vez que a escolha e a eficácia das estratégias terapêuticas dependem, entre outros fatores, do estágio da doença no momento do diagnóstico.

Os tratamentos convencionais do câncer colorretal incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia, conforme as características e o estágio da doença. Apesar de sua importância clínica, essas estratégias podem estar associadas a efeitos adversos e, em determinados contextos, à resistência tumoral, o que reforça a busca por abordagens complementares e mais seletivas (LYU; FANG; LI, 2019).

Nesse cenário, moléculas de origem natural com atividade biológica têm despertado interesse científico. Entre elas, destaca-se a melitina, um dos principais peptídeos do veneno da abelha *Apis mellifera*. Esse peptídeo é constituído por 26 aminoácidos e apresenta natureza catiônica e estrutura anfipática. Essas características permitem sua interação com os componentes lipídicos das membranas celulares, podendo alterar sua permeabilidade e comprometer sua integridade. Esse mecanismo está relacionado à atividade citotóxica da melitina, mas também representa um desafio para sua aplicação terapêutica, uma vez que células não tumorais podem ser afetadas (RADY et al., 2017; PANDEY et al., 2023).

Estudos experimentais investigaram a ação da melitina em diferentes modelos tumorais, incluindo o câncer colorretal. Soliman et al. (2019) descreveram alterações na estrutura e na integridade das membranas de células gástricas e colorretais após a exposição ao peptídeo. Yaacoub et al. (2021) avaliaram o veneno de *Apis mellifera* e seus principais componentes, melitina e fosfolipase A2, em células HCT116, identificando atividade citotóxica. Como o estudo também considerou o veneno e a interação entre seus componentes, os resultados devem ser interpretados distinguindo-se os efeitos da melitina isolada daqueles decorrentes da combinação. Luo et al. (2023) relacionaram a exposição à melitina à indução de apoptose, ao estresse do retículo endoplasmático e a alterações na homeostase do cálcio intracelular. Em conjunto, esses trabalhos sugerem que a atividade do peptídeo pode envolver tanto alterações na membrana quanto respostas intracelulares.

Apesar dos resultados experimentais, a aplicação terapêutica da melitina ainda enfrenta desafios relacionados à seletividade e à toxicidade. Por isso, têm sido investigadas estratégias de formulação e liberação direcionada capazes de favorecer sua concentração no tecido tumoral e reduzir os efeitos sobre células saudáveis (RADY et al., 2017; YU et al., 2023). Diante desse contexto, o objetivo deste trabalho foi analisar as evidências científicas sobre a atividade antitumoral da melitina no câncer colorretal, destacando seus mecanismos de ação, as limitações dos estudos disponíveis e as perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

2 Metodologia

2.1 Tipo de estudo

Este trabalho caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo é reunir e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre a atividade antitumoral da melitina no câncer colorretal. Foram considerados estudos experimentais e revisões que abordassem os mecanismos de ação do peptídeo, seus efeitos sobre células tumorais e estratégias de aplicação ou liberação.

2.2 Estratégia de busca e identificação dos estudos

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science e ScienceDirect, no período de setembro de 2026 a novembro de 2026, considerando publicações compreendidas entre 2018 e 2026. Para a identificação dos estudos, foram utilizados descritores em língua inglesa relacionados à melitina, ao veneno de abelha e ao câncer colorretal, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Na base PubMed, foi utilizada a combinação: (“melittin” OR “bee venom”) AND (“colorectal cancer” OR “colon cancer”) AND (anticancer OR antitumor). Na Web of Science, a busca foi direcionada aos campos de título, resumo e palavras-chave, utilizando os mesmos termos e combinações booleanas. Na ScienceDirect, foram empregados os descritores “melittin”, “bee venom”, “colorectal cancer”, “colon cancer”, “anticancer” e “antitumor”, associados por meio dos operadores AND e OR.

As estratégias de busca foram adaptadas às ferramentas de pesquisa e aos mecanismos de indexação de cada base de dados, com o propósito de ampliar a identificação de publicações pertinentes ao tema. Após a realização das buscas, os

registros recuperados foram organizados para posterior identificação de possíveis duplicatas e avaliação de sua pertinência em relação aos objetivos da revisão.

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados elegíveis artigos publicados entre 2018 e 2026, nos idiomas português ou inglês, disponíveis na íntegra e relacionados à atividade antitumoral da melitina, ao veneno de abelha ou a estratégias de liberação do peptídeo. Foram incluídos artigos originais e revisões que abordassem citotoxicidade, apoptose, proliferação celular, migração, invasão, metástase, mecanismos moleculares ou estratégias terapêuticas. Estudos realizados em outros tipos de câncer foram mantidos somente quando contribuíam para contextualizar mecanismos de ação ou sistemas de liberação, sendo classificados como evidência complementar, e não como evidência direta para o câncer colorretal. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, resumos de congresso, dissertações, teses, publicações em idiomas diferentes dos estabelecidos e estudos sem relação pertinente com os objetivos da revisão.

2.4 Seleção e análise dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em etapas. Inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos das publicações identificadas nas bases de dados, com o objetivo de verificar sua pertinência em relação à temática proposta. Posteriormente, os artigos potencialmente relevantes foram submetidos à leitura na íntegra, a fim de avaliar sua adequação aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Durante esse processo, foram identificadas e removidas as publicações duplicadas, assim como excluídos os estudos que não apresentavam relação com os objetivos da pesquisa.

Para a organização e análise dos dados, foram consideradas as seguintes informações: autoria e ano de publicação, tipo de estudo, modelo experimental utilizado (celular ou animal), substância avaliada (melitina isolada ou veneno de abelha integral), principais resultados relacionados à atividade antitumoral, mecanismos de ação descritos e limitações apontadas pelos autores.

Após a seleção, os estudos foram analisados de forma crítica e comparativa, buscando identificar os principais efeitos da melitina sobre as células tumorais, especialmente em relação à viabilidade celular, à indução da apoptose, às alterações nos mecanismos moleculares e às possíveis perspectivas terapêuticas para o câncer colorretal.

As informações obtidas foram organizadas conforme os objetivos da pesquisa, permitindo uma compreensão abrangente das evidências científicas disponíveis sobre o tema.

Resolução de divergências

As divergências identificadas durante o processo de seleção foram resolvidas por meio da conferência dos títulos, autores, anos de publicação e identificadores digitais (DOI) das publicações. Foram considerados aspectos como duplicidade de registros, período de publicação e compatibilidade dos estudos com a temática investigada. Também foram diferenciadas as pesquisas que abordavam diretamente o câncer colorretal daquelas que investigavam a atividade antitumoral da melitina em outros tipos de câncer.

Resultados da busca e seleção dos estudos

A busca nas bases de dados científicas PubMed, Web of Science e ScienceDirect resultou na identificação de 40 publicações, distribuídas da seguinte maneira:

- PubMed: 28 artigos;
- Web of Science: 6 artigos;
- ScienceDirect: 6 artigos.

Após a análise dos títulos, resumos e textos completos, aproximadamente 20 publicações foram excluídas por não atenderem integralmente aos critérios de inclusão estabelecidos, principalmente por apresentarem duplicidade, abordarem temáticas diferentes ou não demonstrarem relação suficiente com os objetivos da pesquisa.

Dessa forma, 20 artigos foram considerados na amostra final da revisão integrativa, enquanto os 40 registros inicialmente identificados foram organizados na tabela de levantamento bibliográfico. Entre os estudos analisados, cinco apresentaram relação direta com a atividade antitumoral da melitina no câncer colorretal, constituindo a principal base científica para a discussão específica do tema. Os demais estudos foram utilizados como fundamentação complementar, contribuindo para a compreensão dos mecanismos de ação da melitina e de seu potencial antitumoral.

2.5 Aspectos éticos, riscos e benefícios

Por se tratar de uma revisão integrativa da literatura, este estudo não envolveu a participação direta de seres humanos nem a utilização de materiais biológicos, não sendo necessária a coleta de dados primários. Entre as limitações da revisão estão a

heterogeneidade metodológica dos estudos disponíveis, a predominância de investigações pré-clínicas e a escassez de ensaios clínicos sobre a aplicação terapêutica da melitina no câncer colorretal. Como contribuição, o trabalho busca sintetizar o conhecimento disponível sobre os mecanismos associados à atividade antitumoral da melitina e identificar lacunas que possam orientar pesquisas futuras.

3 Resultados e Discussão

Após a leitura dos artigos selecionados, os resultados foram organizados de forma integrativa, possibilitando a construção de uma análise crítica e discussão comparativa das evidências relevantes publicadas entre 2018 e 2026.

Tabela 1 – Estudos selecionados (em ordem cronológica).

Autores / Ano	Título do estudo	Principais resultados
Gao et al., 2018	Melittin induces NSCLC apoptosis via inhibition of miR-183	Melitina associada à apoptose e à modulação de miR-183; evidência mecanística indireta para colorretal.
Tipgomut et al., 2018	Melittin induced G1 cell cycle arrest and apoptosis in Chago-K1 human bronchogenic carcinoma cells and inhibited the differentiation of THP-1 cells into tumour-associated macrophages	Relatou parada de ciclo celular e apoptose em células de carcinoma brônquico; evidência indireta.
Luo et al., 2018	Acid-activated melittin for targeted and safe antitumor therapy	Estratégia de ativação em ambiente ácido busca melhorar seletividade e segurança antitumoral.
Soliman et al., 2019	The membrane effects of melittin on gastric and colorectal cancer	Melitina provocou alterações rápidas nas membranas de células tumorais; estudo mecanístico pré-clínico.

Lim et al., 2019	Bee venom and its peptide component melittin suppress growth and migration of melanoma cells via inhibition of PI3K/AKT/mTOR and MAPK pathways	Veneno e melitina associados à inibição de PI3K/AKT/mTOR e MAPK; evidência indireta.
Yazdian-Robati et al., 2019	Smart aptamer-modified calcium carbonate nanoparticles for controlled release and targeted delivery of epirubicin and melittin into cancer cells *in vitro* and *in vivo*	Sistema de liberação controlada de epirrubicina e melitina, visando direcionamento tumoral.
Yu et al., 2019	Immune modulation of liver sinusoidal endothelial cells by melittin nanoparticles suppresses liver metastasis	Estudou a modulação imune do microambiente hepático por nanopartículas de melitina e a supressão de metástases hepáticas; pode contextualizar metástases colorretais, mas não deve ser apresentado como estudo específico de câncer colorretal sem confirmação do modelo.

Duffy et al., 2020	Honeybee venom and melittin suppress growth factor receptor activation in HER2-enriched and triple-negative breast cancer	Veneno e melitina afetaram receptores EGFR/HER2; modificação com RGD foi explorada para direcionamento.
Moghaddam et al., 2020	Apoptotic effects of melittin on 4T1 breast cancer cell line is associated with up regulation of Mfn1 and Drp1 mRNA expression	Apoptose associada a alterações na expressão de Mfn1 e Drp1; evidência indireta.
Cheng; Xu, 2020	Redox-sensitive nanocomplex for targeted delivery of melittin	O sistema de liberação direcionada busca reduzir toxicidade no tumor.
Yu et al., 2020	Melittin-lipid nanoparticles target to lymph nodes and elicit a systemic anti-tumor immune response	Nanopartículas direcionadas a linfonodos promoveram resposta imune antitumoral sistêmica.
Nikodijević et al., 2021	Impact of bee venom and melittin on apoptosis and biotransformation in colorectal carcinoma cell lines	Veneno de abelha e melitina apresentaram citotoxicidade e efeitos pró-apoptóticos em linhagens colorretais.

Yu et al., 2021	Melittin suppresses growth and induces apoptosis of non-small-cell lung cancer cells via down-regulation of TGF-β-mediated ERK signal pathway	Melitina reduziu o crescimento e induziu apoptose associada à via TGF-β/ERK; evidência indireta.
Lv et al., 2021	Development of D-melittin polymeric nanoparticles for anti-cancer treatment	D-melitina formulada em micelas manteve atividade citolítica e reduziu crescimento tumoral em modelos animais, com menor resposta imune contra a formulação.
Ye et al., 2021	Stable loading and delivery of melittin with lipid-coated polymeric nanoparticles for effective tumor therapy with negligible systemic toxicity	A formulação buscou estabilidade de carga e entrega tumoral com baixa toxicidade sistêmica.

Badawi, 2021	Bee venom components as therapeutic tools against prostate cancer	Revisão de componentes do veneno em contexto de câncer de próstata; a aplicabilidade a colorretal é indireta.
Duarte,Diana et al., 2022	Honeybee venom synergistically enhances the cytotoxic effect of CNS drugs in HT-29 colon and MCF-7 breast cancer cell lines	O veneno potencializou a citotoxicidade de alguns fármacos; não isola o efeito da melitina.
Rocha et al., 2022	A new therapeutic approach for bone metastasis in colorectal cancer: intratumoral melittin	Investigou melitina intratumoral para metástase óssea; resultados pré-clínicos não demonstram eficácia clínica.
Saghi et al., 2022	Bee venom induces anti-tumor effects in HT-29 colon cancer cells through regulation of cell proliferation and apoptosis	Veneno de abelha associado à redução da proliferação e à regulação da apoptose; não é evidência exclusiva de melitina purificada.
Wang et al., 2022	Melittin-based nano-delivery systems for cancer therapy	Resume nanocarreadores, estabilidade, direcionamento e desafios de hemólise/toxicidade.

Luo et al., 2023	Melittin treatment prevents colorectal cancer from progressing in mice through ER stress-mediated apoptosis	Melitina foi associada à apoptose mediada por estresse do retículo endoplasmático e à redução da progressão tumoral em camundongos.
Pandey et al., 2023	An updated review summarizing the anticancer efficacy of melittin from bee venom in several models of human cancers	Revisão ampla de evidência antitumoral; útil para enquadramento, não substitui resultados específicos em câncer colorretal.
Guo et al., 2023	Metal-phenolic network-facilitated “foe-to-friend” conversion of melittin for cancer immunotherapy with boosted abscopal effect	Estratégia de formulação buscou converter a melitina em agente de imunoterapia com efeito antitumoral sistêmico.
Yu et al., 2023	Recent advances in melittin-based nanoparticles for antitumor treatment: from mechanisms to targeted delivery strategies	Revisa avanços de nanopartículas e entrega direcionada; apoio à discussão de estratégias para superar toxicidade.
Zhang et al., 2023	Genetically engineered nano-melittin vesicles for multimodal synergetic cancer therapy	Plataforma direcionada de vesículas com melitina buscou reduzir hemólise e citotoxicidade fora do alvo e favorecer terapia combinada; não específica para câncer colorretal.
Li et al., 2023	Melittin kills A549 cells by targeting mitochondria and blocking mitophagy flux	Relatou ação citotóxica da melitina associada a alterações mitocondriais e bloqueio do fluxo de mitofagia; evidência mecanística indireta para câncer colorretal.
Zamani et al., 2024	Melittin as an activator of the autophagy and unfolded protein response pathways in colorectal HCT116 cell line	Melitina alterou marcadores de autofagia e resposta ao estresse do retículo endoplasmático; requer validação adicional.

Wang et al., 2024	Melittin inhibits colorectal cancer growth and metastasis by activating the mitochondrial apoptotic pathway and suppressing epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis	Associou melitina à apoptose mitocondrial e à redução de migração, invasão, EMT, MMPs e angiogênese.
Plasay; Muslimin, 2024	Melittin, a potential natural toxin with anticancer properties: regulating IL-1β, COX-2 and TNF-α in human colorectal cancer cells WiDr	Relatou inibição dose-dependente da viabilidade e alterações em IL-1β, COX-2 e TNF-α após exposição à melitina.
Duan et al., 2024	Melittin-incorporated nanomedicines for enhanced cancer immunotherapy	Discute morte celular imunológica, ativação imune e estratégias de entrega para reduzir toxicidade sistêmica.
Cui et al., 2024	Melittin and phospholipase A2: promising anti-cancer candidates from bee venom	Revisa formulações e terapias combinadas; importante para contextualizar PLA2 e sistemas de entrega.
Gajski et al., 2024	Bee venom: composition and anticancer properties	Resume composição do veneno e efeitos antitumorais; distingue veneno total de componentes isolados.
Laurindo et al., 2024	The therapeutic potential of bee venom-derived apamin and melittin conjugates in cancer treatment: a systematic review	Conjugados e sistemas de entrega podem melhorar direcionamento e reduzir toxicidade; evidência indireta para colorretal.
Honari et al., 2024	Highly in vitro anti-cancer activity of melittin-loaded niosomes on non-small cell lung cancer cells	Formulação em niossomas apresentou atividade antitumoral *in vitro* e explora entrega para reduzir limitações da melitina.
Rizkallah et al., 2025	Melittin-based nanoparticles for cancer therapy: mechanisms, applications, and future perspectives	Sintetiza mecanismos, nanocarreadores e barreiras translacionais, incluindo hemólise, degradação e seletividade.

Rifi et al., 2026	Synergistic cytotoxic effect of *Apis mellifera syriaca* venom and *Jania rubens* polysaccharide extract on HCT-116 and HT-29 colon cancer cell lines	Investigou combinação de veneno total e extrato de alga; não sendo possível atribuir os efeitos exclusivamente à melitina.
Aylanc et al., 2026	Targeted co-delivery of bee venom and chemotherapeutics via natural sporopollenin microcapsules potently suppresses breast and colorectal cancer cells	Estudou coentrega de veneno total e quimioterápicos; não testa melitina isolada.
Oliveira et al., 2026	Bee venom and cancer: a mini-review focusing on melittin antitumoral effects	Resume mecanismos e estratégias para reduzir toxicidade; não é estudo primário específico de câncer colorretal.
Xiong et al., 2026	Nanocarrier-enabled melittin therapy: mechanistic advances, therapeutic applications, and translational challenges	Revisão recente sobre sistemas de entrega e desafios de segurança; não específica de câncer colorretal.

Fonte: Dados da pesquisa (2026).

A literatura examinada entre 2018 e 2026 demonstra interesse crescente pela melitina, peptídeo bioativo presente no veneno da abelha *Apis mellifera*, como possível agente antitumoral. Os estudos abordam principalmente a citotoxicidade em células tumorais, os mecanismos de morte celular, a interferência em processos associados à progressão tumoral e o desenvolvimento de sistemas de liberação direcionada. Entretanto, o conjunto de publicações diretamente relacionado à melitina isolada no câncer colorretal é menor do que o total de estudos sobre melitina e câncer.

3.1 Efeitos citotóxicos e alterações na membrana celular

Entre os mecanismos investigados, destaca-se a capacidade da melitina de interagir com as membranas celulares, promovendo alterações estruturais que podem comprometer a viabilidade das células tumorais. Soliman et al. (2019), ao investigarem células de câncer gástrico e colorretal, observaram alterações morfológicas rápidas após a exposição à melitina, incluindo comprometimento da integridade da membrana e liberação de material intracelular. Os autores também identificaram efeito dependente da concentração, demonstrando que a ação do peptídeo pode envolver danos diretos à estrutura celular.

Nikodijević et al. (2021), por sua vez, avaliaram os efeitos do veneno de abelha e da melitina em linhagens de carcinoma colorretal, investigando citotoxicidade, apoptose e processos de biotransformação. Os resultados relatados reforçam o potencial citotóxico desses compostos, embora seja necessário distinguir os efeitos do veneno completo daqueles atribuíveis especificamente à melitina. Resultados complementares foram apresentados por Plasay e Muslimin (2024), que investigaram a melitina em células colorretais WiDr. Os autores observaram redução da viabilidade celular dependente da concentração, além de alterações na expressão de mediadores inflamatórios, como interleucina-1 beta (IL-1β), ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α).

Em conjunto, esses achados indicam que a atividade da melitina pode envolver tanto a integridade da membrana quanto a modulação de processos celulares associados à sobrevivência tumoral. Apesar desses resultados, a citotoxicidade não representa, isoladamente, comprovação de seletividade antitumoral. A capacidade de danificar membranas também constitui um desafio para a aplicação terapêutica, uma vez que células não tumorais podem ser afetadas.

3.2 Indução da apoptose e mecanismos intracelulares

A indução da apoptose constitui outro eixo importante da literatura analisada. Luo et al. (2023) investigaram a ação da melitina no câncer colorretal por meio de ensaios *in vitro* e de modelo animal. Os autores associaram o tratamento à ativação de mecanismos apoptóticos mediados pelo estresse do retículo endoplasmático, além de observar efeitos relacionados à redução da progressão tumoral no modelo experimental. Esses resultados ampliam a compreensão de que a atividade antitumoral do peptídeo não se limita à interação com a membrana celular, podendo também envolver respostas intracelulares ao estresse.

De forma complementar, Zamani, Bozorg-Ghalati e Mokarram (2024) investigaram a melitina em células HCT116, com enfoque na autofagia e na resposta a proteínas não enoveladas. O estudo identificou alterações em vias relacionadas à manutenção da homeostase celular e à resposta ao estresse. A participação desses processos na resposta ao tratamento depende do contexto experimental e da intensidade da resposta celular.

Wang et al. (2024) observaram que a melitina induziu alterações associadas à via apoptótica mitocondrial, incluindo aumento de espécies reativas de oxigênio mitocondrial, redução do potencial de membrana mitocondrial, diminuição da expressão de Bcl-2 e aumento de Bax. Os resultados foram observados em modelos celulares e tumorais, fornecendo evidências pré-clínicas sobre a participação da via mitocondrial na resposta ao peptídeo.

Estudos realizados em outros tipos de câncer também investigaram mecanismos apoptóticos e alterações em vias de sinalização. Gao et al. (2018), Tipgomut et al. (2018), Yu et al. (2021), Moghaddam et al. (2020) e Li et al. (2023) descreveram efeitos da melitina em modelos tumorais distintos. Embora esses trabalhos contribuam para a compreensão dos mecanismos biológicos do peptídeo, seus resultados não devem ser interpretados como demonstração direta de eficácia no câncer colorretal, pois os modelos experimentais utilizados são diferentes.

3.3 Potencial antimetastático e interferência na progressão tumoral

Além dos efeitos sobre a viabilidade e a morte celular, algumas publicações investigaram processos associados à migração, à invasão e à disseminação tumoral. Wang et al. (2024) relataram que a melitina esteve associada à redução de características relacionadas à transição epitélio-mesenquimal, à atividade de metaloproteinases de matriz e à angiogênese, além de efeitos sobre a progressão metastática em modelos experimentais. Esses resultados sugerem que o peptídeo pode interferir em processos envolvidos na progressão do câncer colorretal, além de exercer atividade citotóxica.

Rocha et al. (2022) investigaram uma abordagem experimental com administração intratumoral de melitina em contexto de metástase óssea associada ao câncer colorretal. O estudo representa uma estratégia de aplicação localizada do peptídeo, cujo objetivo é explorar sua atividade em um contexto de disseminação tumoral. Entretanto, por se tratar de evidência pré-clínica, os resultados não permitem afirmar que essa abordagem seja segura ou eficaz em pacientes.

Outras pesquisas, como a de Yu et al. (2019), avaliaram nanopartículas de melitina e mecanismos relacionados à metástase hepática. Embora esses resultados sejam relevantes para discutir o microambiente metastático e o direcionamento terapêutico, sua aplicação ao câncer colorretal deve ser feita com cautela, considerando as características específicas de cada modelo experimental.

3.4 Estudos com veneno de abelha completo e combinações terapêuticas

Parte dos estudos incluídos na planilha analisou o veneno de abelha completo, e não exclusivamente a melitina purificada. Essa distinção é necessária porque o veneno contém diferentes componentes biologicamente ativos, cujos efeitos podem ocorrer de maneira independente ou combinada.

Yaacoub et al. (2021) investigaram o veneno de *Apis mellifera* e seus principais componentes, melitina e fosfolipase A2 (PLA2), em células de câncer de cólon HCT116. Os resultados indicaram atividade citotóxica do veneno e potencial de interação entre seus componentes. Dessa forma, o estudo contribui para a compreensão das possíveis combinações entre moléculas do veneno, mas a interpretação deve considerar os efeitos individuais e combinados de cada substância.

Duarte,Diana et al. (2022) avaliaram a associação do veneno de abelha com fármacos em células HT-29, de câncer colorretal, e MCF-7, de câncer de mama. Os autores relataram potencialização da citotoxicidade em determinadas combinações. Entretanto, como o estudo empregou veneno completo, não é possível atribuir os efeitos exclusivamente à melitina.

Saghi et al. (2022) também investigaram o veneno de abelha em células HT-29, observando efeitos relacionados à proliferação celular e à apoptose. Mais recentemente, Rifi et al. (2026) estudaram a combinação de veneno de *Apis mellifera syriaca* com extrato polissacarídico da alga *Jania rubens* em células HCT116 e HT-29. Aylanc et al. (2026), por sua vez, avaliaram um sistema de coentrega de veneno de abelha e quimioterápicos por meio de microcápsulas naturais de esporopolenina.

Essas pesquisas ampliam as possibilidades de investigação de terapias combinadas e sistemas de entrega. Contudo, como não avaliam exclusivamente a melitina isolada, devem ser apresentadas como evidência complementar, e não como demonstração específica do potencial antitumoral desse peptídeo.

3.5 Estratégias de liberação direcionada e redução da toxicidade

A toxicidade e a baixa seletividade constituem obstáculos importantes à aplicação terapêutica da melitina. Em razão de sua capacidade de interagir com membranas biológicas, o desenvolvimento de sistemas que favoreçam sua concentração no tecido tumoral tem sido investigado como estratégia para ampliar a margem de segurança.

Luo et al. (2018) estudaram uma formulação de melitina ativada por pH, enquanto Yazdian-Robati et al. (2019) investigaram nanopartículas modificadas com aptâmeros para a liberação direcionada de epirrubicina e melitina. Cheng e Xu (2020), por sua vez, avaliaram um nanocomplexo sensível a condições redox para entrega do peptídeo. Esses estudos exploram diferentes estratégias de formulação com o objetivo de controlar a liberação e favorecer o direcionamento tumoral.

Outras abordagens foram investigadas por Yu et al. (2020), Lv et al. (2021), Ye et al. (2021), Guo et al. (2023) e Zhang et al. (2023), envolvendo nanopartículas lipídicas, sistemas poliméricos, redes metal-fenólicas e vesículas direcionadas. Em conjunto, essas pesquisas demonstram que a formulação farmacêutica é um componente relevante no desenvolvimento de terapias baseadas em melitina. Entretanto, como os modelos tumorais variam entre os estudos, não se pode concluir que todas essas estratégias já tenham demonstrado eficácia específica no câncer colorretal.

As revisões de Wang et al. (2022), Pandey et al. (2023), Yu et al. (2023), Duan et al. (2024), Cui et al. (2024), Gajski et al. (2024), Laurindo et al. (2024), Rizkallah et al. (2025) e Oliveira et al. (2026) discutem mecanismos antitumorais, sistemas de liberação e desafios de segurança. Esses trabalhos destacam a importância de investigar a estabilidade do peptídeo, a distribuição no organismo, a seletividade para células tumorais e os possíveis efeitos tóxicos. Por serem revisões, suas conclusões sintetizam pesquisas anteriores e não devem ser contabilizadas como experimentos independentes.

3.6 Síntese dos achados e limitações da evidência

De modo geral, a literatura analisada aponta quatro eixos principais: (i) alterações na membrana e redução da viabilidade celular; (ii) ativação de mecanismos de morte celular, especialmente apoptose; (iii) interferência em processos associados à migração, invasão, angiogênese e metástase; e (iv) desenvolvimento de formulações para direcionar a melitina e reduzir efeitos fora do alvo.

Entre os estudos diretamente relacionados ao câncer colorretal, destacam-se aqueles que avaliaram células tumorais colorretais e/ou modelos animais dessa neoplasia, como Soliman et al. (2019), Nikodijević et al. (2021), Yaacoub et al. (2021), Rocha et al. (2022), Luo et al. (2023), Zamani, Bozorg-Ghalati e Mokarram (2024), Plasay e Muslimin (2024) e Wang et al. (2024). Esses trabalhos fornecem evidências pré-clínicas que justificam a continuidade das investigações. Ainda assim, os resultados provêm

principalmente de modelos celulares e animais, que não reproduzem integralmente a complexidade do câncer em seres humanos.

Também foram identificadas limitações relacionadas à heterogeneidade dos modelos experimentais, às diferenças entre melitina isolada e veneno completo e à variedade de formulações e desfechos avaliados. Por esse motivo, os achados não devem ser agrupados como se representassem resultados equivalentes. Os estudos realizados em outros tipos de câncer contribuem para contextualizar mecanismos e estratégias de entrega, mas não substituem evidências específicas em câncer colorretal.

Assim, os resultados indicam que a melitina apresenta potencial antitumoral experimental, especialmente em relação à citotoxicidade, à indução da apoptose e à interferência em mecanismos associados à progressão tumoral. Entretanto, sua aplicação clínica depende de estudos adicionais que esclareçam a seletividade, a segurança, a dose adequada, a farmacocinética e a eficácia em modelos mais próximos da realidade clínica. Com base na literatura examinada, não é possível afirmar que a melitina constitui um tratamento comprovado para o câncer colorretal.

4 Conclusão

Os estudos analisados indicam que a melitina, um dos principais componentes peptídicos do veneno da abelha *Apis mellifera*, apresenta potencial antitumoral experimental em modelos de câncer colorretal. Entre os efeitos descritos estão alterações na membrana das células tumorais, redução da viabilidade celular e indução de mecanismos de apoptose, incluindo respostas associadas ao estresse do retículo endoplasmático e à via mitocondrial (SOLIMAN et al., 2019; LUO et al., 2023; WANG et al., 2024). Também foram relatados efeitos sobre mediadores inflamatórios e processos relacionados à migração, à invasão e à progressão tumoral (PLASAY; MUSLIMIN, 2024; WANG et al., 2024).

Apesar desses resultados, as pesquisas disponíveis concentram-se principalmente em modelos experimentais. Portanto, ainda não é possível afirmar que a melitina seja segura ou eficaz para o tratamento do câncer colorretal em seres humanos. Sua capacidade de afetar membranas celulares também pode atingir células saudáveis, o que representa um obstáculo à aplicação terapêutica. Nesse sentido, estratégias de liberação direcionada e formulações que aumentem a seletividade e reduzam a exposição de tecidos

não tumorais constituem perspectivas relevantes para pesquisas futuras (YU et al., 2023; RIZKALLAH et al., 2025).

Conclui-se que a melitina constitui um objeto promissor de investigação para o desenvolvimento de novas estratégias contra o câncer colorretal. Entretanto, são necessários estudos adicionais que aprofundem a compreensão de seus mecanismos de ação e avaliem sua seletividade, toxicidade, farmacocinética e eficácia antes de qualquer consideração sobre aplicação clínica.

Referências

AYLANC, Volkan et al. Targeted co-delivery of bee venom and chemotherapeutics via natural sporopollenin microcapsules potently suppresses breast and colorectal cancer cells. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 124, art. 108605, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jddst.2026.108605.

BADAWI, Jasmin Katrin. Bee venom components as therapeutic tools against prostate cancer. **Toxins**, v. 13, n. 5, art. 337, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/toxins13050337.

CHENG, Bei; XU, Peisheng. Redox-sensitive nanocomplex for targeted delivery of melittin. **Toxins**, v. 12, n. 9, art. 582, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/toxins12090582.

CUI, Ziyan et al. Melittin and phospholipase A2: promising anti-cancer candidates from bee venom. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 179, art. 117385, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117385.

DUAN, Xuefeng et al. Melittin-incorporated nanomedicines for enhanced cancer immunotherapy. **Journal of Controlled Release**, v. 375, p. 285–299, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.08.047.

DUARTE, Diana et al. Honeybee venom synergistically enhances the cytotoxic effect of CNS drugs in HT-29 colon and MCF-7 breast cancer cell lines. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 3, art. 511, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030511.

DUFFY, Ciara et al. Honeybee venom and melittin suppress growth factor receptor activation in HER2-enriched and triple-negative breast cancer. **npj Precision Oncology**, v. 4, art. 24, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41698-020-00129-0.

GAJSKI, Goran; LEONOVA, Elina; SJAKSTE, Nikolajs. Bee venom: composition and anticancer properties. **Toxins**, v. 16, n. 3, art. 117, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/toxins16030117.

GAO, Dongqi et al. Melittin induces NSCLC apoptosis via inhibition of miR-183. **OncoTargets and Therapy**, v. 11, p. 4511–4523, 2018. DOI: https://doi.org/10.2147/OTT.S169806.

GUO, Yuxin et al. Metal-phenolic network-facilitated “foe-to-friend” conversion of melittin for cancer immunotherapy with boosted abscopal effect. **Research**, v. 6, art. 0052, 2023. DOI: https://doi.org/10.34133/research.0052.

GUSMÃO, Lívia Raquel Macedo; BRANDÃO, Jéssica Daniella Damasceno. Fatores de risco relacionados ao câncer colorretal: revisão de literatura e implicações para prevenção. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São

Paulo, v. 11, n. 11, p. 3438–3450, nov. 2025. DOI: https://doi.org/10.51891/rease.v11i11.22158.

HONARI, Pooyan et al. Highly in vitro anti-cancer activity of melittin-loaded niosomes on non-small cell lung cancer cells. **Toxicon**, v. 241, art. 107673, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.107673.

LAURINDO, Lucas Fornari et al. The therapeutic potential of bee venom-derived apamin and melittin conjugates in cancer treatment: a systematic review. **Pharmacological Research**, v. 209, art. 107430, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107430.

LI, Xuan et al. Melittin kills A549 cells by targeting mitochondria and blocking mitophagy flux. **Redox Report**, v. 28, n. 1, art. 2284517, 2023. DOI: https://doi.org/10.1080/13510002.2023.2284517.

LIM, Haet Nim; BAEK, Seung Bae; JUNG, Hye Jin. Bee venom and its peptide component melittin suppress growth and migration of melanoma cells via inhibition of PI3K/AKT/mTOR and MAPK pathways. **Molecules**, v. 24, n. 5, art. 929, 2019. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules24050929.

LUO, Li et al. Acid-activated melittin for targeted and safe antitumor therapy. **Bioconjugate Chemistry**, v. 29, n. 9, p. 2936–2944, 2018. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00352.

LUO, Yan et al. Melittin treatment prevents colorectal cancer from progressing in mice through ER stress-mediated apoptosis. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 75, n. 5, p. 645–654, 2023. DOI: https://doi.org/10.1093/jpp/rgad008.

LV, Shixian et al. Development of D-melittin polymeric nanoparticles for anti-cancer treatment. **Biomaterials**, v. 277, art. 121076, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121076.

LYU, Can; FANG, Fanfu; LI, Bai. Anti-tumor effects of melittin and its potential applications in clinic. **Current Protein and Peptide Science**, v. 20, n. 3, p. 240–250, 2019. DOI: https://doi.org/10.2174/1389203719666180612084615.

MAŁEK, Agata et al. Can bee venom be used as anticancer agent in modern medicine? **Cancers**, v. 15, n. 14, art. 3714, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers15143714.

MOGHADDAM, Farnaz D. et al. Apoptotic effects of melittin on 4T1 breast cancer cell line is associated with up regulation of Mfn1 and Drp1 mRNA expression. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 7, p. 790–799, 2020. DOI: https://doi.org/10.2174/1871520620666200211091451.

NIKODIJEVIĆ, Danijela D. et al. Impact of bee venom and melittin on apoptosis and biotransformation in colorectal carcinoma cell lines. **Toxin Reviews**, v. 40, n. 4, p. 1272–1279, 2021. DOI: https://doi.org/10.1080/15569543.2019.1680564.

OLIVEIRA, Ana Maria Boaventura de et al. Bee venom and cancer: a mini-review focusing on melittin antitumoral effects. **Current Drug Targets**, v. 27, n. 9, p. 585–599, 2026. DOI: https://doi.org/10.2174/0113894501424902260115203324.

PANDEY, Pratibha et al. An updated review summarizing the anticancer efficacy of melittin from bee venom in several models of human cancers. **Nutrients**, v. 15, n. 14, art. 3111, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/nu15143111.

PLASAY, Makkasau; MUSLIMIN, Lukman. Melittin, a potential natural toxin with anticancer properties: regulating IL-1β, COX-2 and TNF-α in human colorectal cancer cells WiDr. **Trends in Sciences**, v. 21, n. 4, art. 7424, 2024. DOI: https://doi.org/10.48048/tis.2024.7424.

RADY, Islam et al. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. **Cancer Letters**, v. 402, p. 16–31, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.05.010.

RAID, Fernando Carvalho et al. Câncer colorretal: da base genética ao diagnóstico e manejo terapêutico. **Revista Foco**, v. 18, n. 11, art. e10636, 2025. DOI: https://doi.org/10.54751/revistafoco.v18n11-166.

RIFI, Mariam et al. Synergistic cytotoxic effect of *Apis mellifera syriaca* venom and *Jania rubens* polysaccharide extract on HCT-116 and HT-29 colon cancer cell lines. **The Natural Products Journal**, v. 16, n. 1, art. e22103155359674, 2026. Publicado on-line em 12 mar. 2025. DOI: https://doi.org/10.2174/0122103155359674250306055130.

RIZKALLAH, J. et al. Melittin-based nanoparticles for cancer therapy: mechanisms, applications, and future perspectives. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 8, art. 1019, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17081019.

ROCHA, Mackson Martins et al. A new therapeutic approach for bone metastasis in colorectal cancer: intratumoral melittin. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 28, art. e20210067, 2022. DOI: https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2021-0067.

SAGHI, Hossein et al. Bee venom induces anti-tumor effects in HT-29 colon cancer cells through regulation of cell proliferation and apoptosis. **Biologia**, v. 77, n. 12, p. 3595–3602, 2022. DOI: https://doi.org/10.1007/s11756-022-01201-9.

SOLIMAN, Caroline et al. The membrane effects of melittin on gastric and colorectal cancer. **PLOS ONE**, v. 14, n. 10, art. e0224028, 2019. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224028.

TIPGOMUT, Chartsiam et al. Melittin induced G1 cell cycle arrest and apoptosis in Chago-K1 human bronchogenic carcinoma cells and inhibited the differentiation of THP-1 cells into tumour-associated macrophages. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 12, p. 3427–3434, 2018. DOI: https://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.12.3427.

WANG, Anqi et al. Melittin-based nano-delivery systems for cancer therapy. **Biomolecules**, v. 12, n. 1, art. 118, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/biom12010118.

WANG, Kangli et al. Melittin inhibits colorectal cancer growth and metastasis by activating the mitochondrial apoptotic pathway and suppressing epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 21, art. 11686, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms252111686.

XIONG, Yuezhihong et al. Nanocarrier-enabled melittin therapy: mechanistic advances, therapeutic applications, and translational challenges. **International Journal of Nanomedicine**, v. 21, art. 599827, 2026. DOI: https://doi.org/10.2147/IJN.S599827.

YAACOUB, Carole et al. The cytotoxic effect of *Apis mellifera* venom with a synergistic potential of its two main components—melittin and PLA2—on colon cancer HCT116

cell lines. **Molecules**, v. 26, n. 8, art. 2264, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules26082264.

YAZDIAN-ROBATI, Rezvan et al. Smart aptamer-modified calcium carbonate nanoparticles for controlled release and targeted delivery of epirubicin and melittin into cancer cells in vitro and in vivo. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 45, n. 4, p. 603–610, 2019. DOI: https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1569029.

YE, Ran et al. Stable loading and delivery of melittin with lipid-coated polymeric nanoparticles for effective tumor therapy with negligible systemic toxicity. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 13, n. 47, p. 55902–55912, 2021. DOI: https://doi.org/10.1021/acsami.1c17618.

YU, Renzhi et al. Melittin suppresses growth and induces apoptosis of non-small-cell lung cancer cells via down-regulation of TGF-β-mediated ERK signal pathway. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 54, n. 2, art. e9017, 2021. DOI: https://doi.org/10.1590/1414-431X20209017.

YU, Xiang et al. Immune modulation of liver sinusoidal endothelial cells by melittin nanoparticles suppresses liver metastasis. **Nature Communications**, v. 10, art. 574, 2019. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-019-08538-x.

YU, Xiang et al. Melittin-lipid nanoparticles target to lymph nodes and elicit a systemic anti-tumor immune response. **Nature Communications**, v. 11, art. 1110, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-14906-9.

YU, Xiang et al. Recent advances in melittin-based nanoparticles for antitumor treatment: from mechanisms to targeted delivery strategies. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 21, art. 454, 2023. DOI: https://doi.org/10.1186/s12951-023-02223-4.

ZAMANI, Mozhdeh; BOZORG-GHALATI, Farzaneh; MOKARRAM, Pooneh. Melittin as an activator of the autophagy and unfolded protein response pathways in colorectal HCT116 cell line. **Iranian Biomedical Journal**, v. 28, n. 1, p. 46–52, 2024. DOI: https://doi.org/10.61186/ibj.3993.

ZHANG, Jianzhong et al. Genetically engineered nano-melittin vesicles for multimodal synergetic cancer therapy. **Bioengineering & Translational Medicine**, v. 8, n. 6, art. e10482, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/btm2.10482.