

VELENO D'API: IL FARMACO DEL FUTURO?

Laura Rullo

1. INTRODUZIONE

Attraverso un'attenta e dettagliata analisi di documenti storici e articoli scientifici si cercherà di ricostruire la storia di un medicamento animale dalle caratteristiche straordinarie: il veleno d'api.

L'elaborato è strutturato in maniera tale da mettere in risalto i punti di forza e le possibili criticità della moderna terapia a base di veleno d'api. Quest'ultima, infatti, negli ultimi anni sta assumendo un rilievo crescente in quanto viene sempre più spesso proposta per il trattamento di numerose patologie come valida alternativa alla medicina convenzionale.

1.1 Composizione chimica del veleno d'api

Il veleno d'api è sintetizzato dalle ghiandole secretorie delle api operaie e dell'ape regina ed è utilizzato da questi animali come arma di difesa; è una sostanza incolore ed inodore che si presenta in forma liquida a temperatura ambiente (SCHMIDT AND BUCHMANN, 1999).

Dal punto di vista chimico, si tratta di una miscela idrolitica di proteine aventi pH basico.

I composti che lo caratterizzano sono essenzialmente peptidi e ammine biogene (ZOLFAGHARIAN ET AL., 2015; BOGDANOV, 2015) quali melittina, apamina, adolapina, peptide di degranulazione dei mastociti, fosfolipasi, ialuronidasi, fosfatasi, glucosidasi, serotonina, istamina, dopamina, noradrenalina e adrenalina.

Le principali azioni farmacologiche di questo medicamento sembrano essere dovute alle attività della melittina e dell'adolapina. La melittina, che rappresenta il componente principale della miscela, è un peptide con potente attività antinfiammatoria (ZIAI, 1990; MORENO AND GIRALT, 2015). L'adolapina, invece, è stato il primo composto ad essere isolato negli anni ottanta. Recenti studi condotti sulla sostanza hanno evidenziato che questa esplica la sua azione antinfiammatoria bloccando le prostaglandine che rappresentano i principali mediatori del processo infiammatorio. È stata inoltre dimostrata la sua capacità di indurre potente analgesia nei ratti affetti da dolore (MORENO AND GIRALT, 2015).

La tossicità del veleno d'api è fortemente correlata agli enzimi fosfolipasi e ialuronidasi che attraverso i loro meccanismi molecolari sono in grado di innescare la risposta immunitaria (CICHOCKA, 2012).

Il tipo di risposta in cui sono coinvolti è una reazione di ipersensibilità di primo tipo. In seguito all'interazione antigene-anticorpo viene favorito il processo di degranulazione dei mastociti e il conseguente rilascio di istamina.

1.2 Breve storia sul veleno d'api

La storia del veleno d'api è stata sempre avvolta da un alone di profondo mistero. L'utilizzo di questo rimedio d'origine animale, diventato l'elisir di lunga giovinezza delle dive di Hollywood, ha origini antichissime. Numerose testimonianze suggeriscono che questo medicamento sia stato il primo rimedio animale ad essere impiegato nella cura dell'artrite. Sembra infatti che, sin dai tempi delle antiche civiltà cinesi, indiane, egiziane, babilonesi e greche esso venisse utilizzato per trattare diversi disturbi di varia natura.

Il primo riferimento al veleno d'api risale al 500 a.C. ed è contenuto all'interno di un antico trattato di medicina tradizionale Cinese, lo *Hungdi Neijing* (CHEN ET AL., 1984). Nel 300 a.C., anche la *Historia Animalium* di Aristotele, nel descrivere l'anatomia delle api e la loro organizzazione sociale, fa più volte riferimento alle straordinarie proprietà di questo veleno (URTUBEY ET AL., 2005). Da altre testimonianze emerge inoltre che tale sostanza fosse conosciuta anche da Ippocrate, padre della medicina moderna. In particolare, quest'ultimo, pur senza riuscire a ricondurre i suoi effetti a già note azioni farmacologiche, ne riconobbe le proprietà benefiche e lo definì “*arcantum*” (mistero).

Il largo impiego di questa sostanza nell'antichità è testimoniato anche da Plinio il Vecchio il quale nella sua opera, *Naturalis Historia*, propose il veleno d'api come possibile cura per la calvizie e per il trattamento del dolore reumatico (HELLNER ET AL., 2006). Nel medioevo il veleno d'api venne individuato come sostanza in grado di curare la gotta. Fonti, non del tutto attendibili, narrano infatti che esso venne prescritto a Carlo Magno (742-814 d.C.) per la cura di tale patologia.

Nonostante le innumerevoli testimonianze circa le proprietà benefiche del veleno d'api quale mezzo idoneo a debellare le più disparate patologie, l'apiterapia come attualmente intesa, e cioè come terapia basata sull'esclusivo utilizzo del veleno d'api, ha però origini piuttosto recenti. È solo a partire dal 1800 che sono state fornite spiegazioni razionali e logiche circa gli effetti curativi di questa sostanza.

Il pioniere dell'apiterapia, pratica oggi molto diffusa, è stato il fisico austriaco Philip Terc, che nel 1888 pubblicò una ricerca dal titolo *Report about a Peculiar Connection between the Bee Stings and Rheumatism*. Nel suo lavoro Terc prese in esame 660 pazienti affetti da artrite reumatoide che furono esposti al trattamento con veleno d'api. Egli osservò che l'82% (544 pazienti) rispondeva perfettamente alla terapia, il 15% (99 pazienti) mostrava solo dei lievi miglioramenti e solo il 3% (17 pazienti) non mostrava alcun beneficio (TERC, 1888).

Dopo la prima guerra mondiale, l'apiterapia si diffuse anche negli Stati Uniti dove, a partire dal 1920, il dottor Beck cominciò a trattare i pazienti affetti da artrite con il veleno d'api. Nel 1935 Beck pubblicò un libro dal titolo *Bee Venom Therapy*, considerato un classico per più di sessant'anni, in cui raccolse il meglio della conoscenza europea sull'apiterapia (BECK, 1935). Tale testo è stato un'importante fonte di ispirazione per il suo seguace, Charles Marz, conosciuto da molti come il “*re della terapia con veleno d'api*”. Si deve infatti a quest'ultimo la nascita dell'*American Apitherapy Society*, che propone l'apiterapia come branca della medicina complementare e alternativa (MRAZ, 1995).

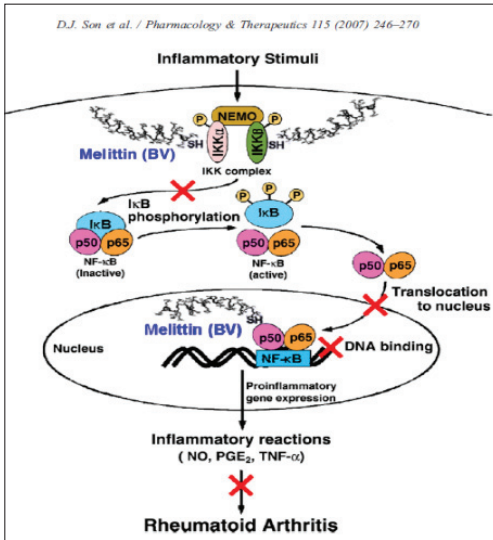


Fig. 1 – Meccanismo proposto per l'effetto anti-artrite del veleno d'api (melittina) (SON ET AL., 2007).

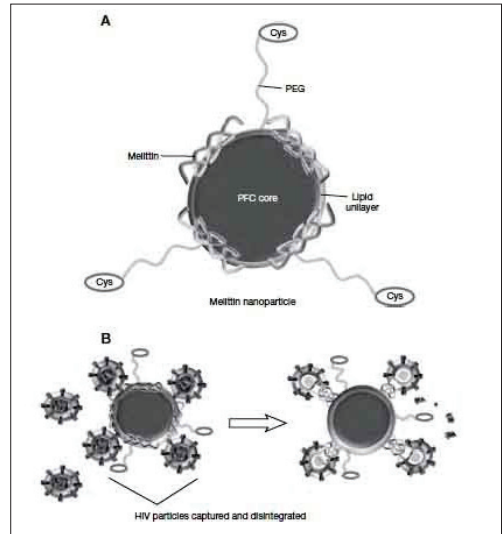


Fig. 3 – Modello proposto per il meccanismo d'azione delle nanoparticelle di melittina (HOOD ET AL., 2013).

2. VALORE TERAPEUTICO DEL VELENO D'API IN AMBITO MEDICO

La conoscenza dell'apiterapia e i primi esperimenti scientifici condotti in materia hanno consentito di identificare delle patologie maggiormente sensibili ai trattamenti a base di veleno d'api. In particolare, l'apiterapia è stata oggetto di sperimentazione nell'ambito della cura dei disturbi infiammatori, del cancro, dei disturbi del sistema nervoso, delle malattie della pelle e delle neuropatie (CASTRO ET AL., 2005). Recenti studi, peraltro, hanno individuato nel veleno d'api un possibile alleato per combattere il virus dell'HIV.

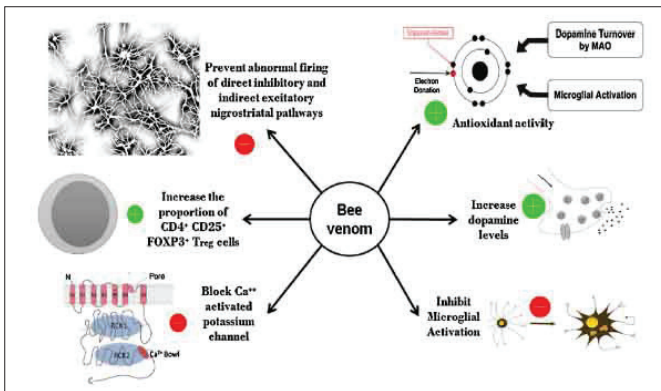


Fig. 2 – Possibili meccanismi d'azione del veleno d'api come agente terapeutico nel trattamento del Parkinson (AWAD ET AL., 2017).

Il successo della terapia con veleno d'api nella cura dell'artrite sembra essere dovuto all'azione di blocco che questa sostanza riesce ad esercitare sui mediatori dell'infiammazione (citochine, TNF2, COX-2, NO, PGE-2) e alla sua capacità di inibire la proliferazione delle cellule sinoviali (KRYLOV ET AL., 2007) (Fig. 1). I ricercatori affermano che una siffatta terapia possa offrire mag-

giori vantaggi rispetto alla tradizionale terapia ormonale. Quest'ultima infatti provoca numerosi effetti collaterali tra cui la riduzione dell'attività di alcune ghiandole che secernono ormoni fondamentali. Effetti questi scongiurati dall'utilizzo dell'apiterapia (BOGDANOV, 2015).

La proprietà anti-tumorale del veleno d'api sembra, invece, essere legata all'azione di due dei suoi principali componenti: la melittina e la fosfolipasi A2 (PLA2) (OWNBY ET AL., 1997). Tali componenti, dalle prime osservazioni effettuate, sembrano interagire attraverso meccanismi ancora non perfettamente noti con le cellule tumorali. Pertanto essi potrebbero costituire dei validi ausili per lo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali.

Per quanto riguarda le connessioni tra apiterapia e sistema nervoso centrale e periferico, occorre rilevare che il veleno d'api è attualmente impiegato per il trattamento di diverse condizioni neurologiche come la sclerosi multipla (MS), la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), l'Alzheimer e la malattia di Parkinson (HWANG ET AL., 2015). In tali patologie si osserva comunemente un'alterazione dei livelli del neurotrasmettitore eccitatorio glutammato (HAUSER ET AL., 2001). Il veleno d'api, come dimostrato, riesce a ridurre significativamente la tossicità cellulare del glutammato. Inoltre un pre-trattamento con veleno d'api è in grado di alterare l'attivazione delle *Mitogen Activated Protein kinase* (MAP chinasi) (LEE ET AL., 2011) (Fig. 2).

Recenti studi hanno inoltre rilevato che la melittina è potenzialmente in grado di distruggere l'infettività del virus dell'HIV. Essa uccide le cellule alterando la struttura e la funzione della loro membrana. L'utilità di questa tossina risulta limitata a causa dei suoi effetti citotossici non specifici. Infatti se somministrata direttamente agli esseri umani, la melittina non è in grado di discriminare tra cellule infette e cellule sane. Ciò potrebbe causare la morte di tutte le cellule con conseguente danno tissutale.

Alla luce di tali osservazioni, i ricercatori hanno quindi messo a punto un metodo in cui vengono sfruttate nano-particelle di melittina in grado di riconoscere solo le cellule infette dal virus (HOOD ET AL., 2013) (Fig. 3).

3. VELENO D'API E COSMESI

Le proprietà benefiche del veleno d'api sono state riconosciute anche nell'ambito della cosmesi. Negli ultimi anni esso è stato definito come il nuovo "botulino". A questo proposito, è stato osservato che la *melittina*, contenuta in una opportuna formulazione, è in grado di innescare, in seguito all'applicazione del composto sulla pelle, alcuni meccanismi cutanei simili a quelli provocati da una reale puntura d'ape. Ciò determina un aumento dell'afflusso di sangue nella zona trattata ed il conseguente incremento della produzione di collagene ed elastina. Grazie a tale azione la pelle appare così rinforzata, tesa e luminosa.

4. CONCLUSIONI

Sebbene il veleno d'api sia ancora un medicamento poco utilizzato in clinica, i recenti studi condotti in vitro e su modelli animali lo considerano una valida alternativa agli approcci terapeutici convenzionali nella cura di numerose patologie.

La caratterizzazione dei principali componenti del veleno potrebbe, infatti, offrire interessanti spunti per la sintesi di composti puri con potenti azioni terapeutiche e per l'individuazione dei meccanismi farmacologici e molecolari alla base di diversi disturbi.

L'apiterapia rimane ad oggi l'unica terapia a base di veleno d'ape realmente praticata. Gli ottimi risultati raggiunti e la sempre più crescente diffusione degli studi sulle sue proprietà fanno del veleno d'api uno dei rimedi animali più accreditati e ampiamente utilizzati.

Laura Rullo

laura.rullo2@studio.unibo.it

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

BIBLIOGRAFIA

1. AWAD K., ABUSHOUK A.I., ABDELKARIM A.H., MOHAMMED M., NEGIDA A., SHALASH A.S. *Bee venom for the treatment of Parkinson's disease: How far is it possible?* Biomedicine Pharmacotherapy 2017 May 3; 91: 295-302.
2. BECK B.F. *Bee venom therapy*. D. Appleton-Century Company New York and London.
3. BOGDANOV S. *Bee venom: Composition, health, medicine: A review*. Peptides 2015, 1, 1-20.
4. CASTRO H.J., MENDEZ-LNOCENIO J.I., OMIDVAR B., OMIDVAR J., SANTILLI J., JR NIELSEN H.S., PAVOT A.P., RICHERT J.R., BELLANTI J.A. "A phase I study of the safety of honeybee venom extract as a possible treatment for patients with progressive forms of multiple sclerosis". Allergy and Asthma Proceedings 2005, 26: 470-476.
5. CICHOCKA-JAROSZ E. *Hymenoptera venom allergy in humans*. Folia Med. Cracov. 2012, 52, 43-60.
6. HAUSER R.A., DAGUIO M., WESTER D., HAUSER M., KIRCHMAN A., SKINKIS C. *Bee-venom therapy for treating multiple sclerosis: a clinical trial*. Alternative & Complementary Therapies 2001, 37-45.
7. HELLNER M., WINTER D., VON GEORGI R., MÜNSTEDT K. *Apitherapy: Usage And Experience In German Beekeepers* 2006.
8. HOOD J.L., JALLOUK A.P., RATNER L., WICKLINE S.A. *Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivity*. Antiviral Therapy 2013, 18: 95-103.
9. HWANG D.S., KIM S.K., & BAE H. *Therapeutic effects of bee venom on immunological and neurological diseases*. Toxins 2015, 7(7), 2413-2421.
10. KRYLOV V., AGAFONOV A., KRIVTSOV N., LEBEDEV V., BURIMISTROVA L., OSHEVENSKI L., SOKOLSKI S. *Theory and agents of apitherapy*. Russia 2007.
11. LEE S., YANG E., CHOI S., KIM S., BAEK M., JIANG J. *Effects of Bee Venom on Glutamate-Induced Toxicity in Neuronal and Glial Cells*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2011.
12. MORENO M., GIRALT E. *Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: Melittin, apamin and mastoparan*. Toxins 2015, 7, 1126-1150.
13. MRAZ C. *Health and the honeybee*. Queen City Publications Burlington, VT, USA, 1995.
14. OWNBY C.L., POWELL J.R., JIANG M.S., & FLETCHER J.E. *Melittin and phospholipase A2 from bee (Apis mellifera) venom cause necrosis of murine skeletal muscle in vivo*. Toxicon 1997, 35(1), 67-80.
15. SON D.J., LEE J.W., LEE Y.H., SONG H.S., LEE C.K., HONG J.T. *Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds*. Pharmacology Therapeutics 2007 Aug; 115(2): 246-70.
16. SCHMIDT J. AND BUCHMANN S.L. "Other products of the hive". The hive and the honeybee J.M. Graham, ed. Dadant & Sons, Hamilton, Illinois, USA 1999, 4, 952-960.

17. TERC P. *Ueber eine merkwürdige Beziehung des Bienenstichs zum Rheuma (Report about a Peculiar Connection between the Bee Stings and Rheumatism)*. Wiener Medizinische Presse 1888.
18. URTUBEY N. *Apitoxin: from bee venom to apitoxin for medical use*. Termas de Rio Grande Santiago del Estero, Argentina 2005.
19. ZIAI M., RUSSEK S., WANG H.C., BEER B., & BLUME A.J. *Mast Cell Degranulating Peptide: A Multifunctional Neurotoxin*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 1990, 42(7), 457-461.
20. ZOLFAGHARIAN H., MOHAJERIM. & BABAIE M. *Honey Bee Venom (Apis mellifera) Contains Anticoagulation. Factors and Increases the Blood-clotting Time*. Journal of Pharmacopuncture 2015, 18(4), 007-011.

BEE VENOM: DRUG OF THE FUTURE?

ABSTRACT

The aim of this paper is to review bee venom and its therapeutic values. Bee venom therapy is the therapy which utilizes the application of bee venom to treat various diseases and it has been used since ancient times in traditional medicine. Bee venom is produced by the venom gland located in the abdominal cavity and contains several biologically active peptides, including melittin, apamin, adolapin, mast cell degranulating peptide, and enzymes as well as non-peptide components, such as histamine, dopamine, and norepinephrine. Bee venom has therapeutic values against a variety of diseases like arthritis, nervous system diseases, system abnormalities and skin diseases. Furthermore, bee venom has been widely used in the treatment of some immune-related diseases, as well as in recent times in the treatment of tumors. Bee venom therapy can be considered a potentially promising alternative therapy.