



על הדבש שיש בעוקץ: הדבורה העמלה והקורונה הסוערת

ר' אופיר

מו"פ מדבר וים המלח
המרכז לרפואה משקמת וחקר תאי גזע, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

רשמי התקשורת: rivir@bgu.ac.il

בניסויים מדעיים כי בעוקץ דבורים יש חומרים בעלי יכולת להרגיע תהליכי דלקת המלווים בהפרשת ציטוקינים (Hossen, Shapla, Gan, and Kalil, 2016; Khalil and Saeed, 2017; Wehbe, Frangieh, Rima, El Obeid, Sabatier, and Fajloun, 2019). שני מרכיבים של עוקץ הדבורה אשר לגביהם יש מידע על מנגנון פעולתם, נחקרו במודלים של מחלות דלקת. האחד הוא המרכיב העיקרי של עוקץ הדבורים, הפפטיד Melittin. פפטיד זה מעכב את מסלולי העברת האותות הפעילים במערכת החיסון, ובכך הוא מחליש את התהליך הדלקתי (Lee and Bae, 2016). המרכיב האחר, האנזים פוספוליפאז A2 הייחודי לעוקץ הדבורים (bvPLA2), מעודד את תאי הבקרה של מערכת החיסון לפעול על מנת לעכב הפרשה של ציטוקינים (Hossen et al., 2016). מחקרים שנעשו במערכות מודל שונות לבירור מנגנון הפעולה של שני חומרים אלה הראו כי Melittin גורם לשפעול קולטן הכאב TRPV1 בממברנת התא, ופעולה זו נעשית בשילוב עם האנזים bvPLA2 (Lu et al., 2008; Pucca et al., 2019; Wehbe et al., 2019). מבחינת בטיחות השימוש בעוקץ דבורים לבני אדם, יש דיווחים של אנשים שטיפלו בעצמם או טופלו בידי אחרים בעוקץ דבורים לריפוי דלקות במפרקים ובדלקות עור שונות. היום מתבצעים ניסויים בבני אדם, ובדיווח על ניסוי שנעשה בחולי פרקינסון התברר כי הטיפול בטוח לאנשים שאינם אלרגיים לעקיצות דבורים (Hartmann et al., 2016).

3. מסקנות

בעוקץ דבורים יש חומרים המעכבים יצירת ציטוקינים וגם תהליכי דלקת. מחלת הקורונה מלווה, בין שאר תופעות, ביצירה לא מבוקרת של ציטוקינים. מאמר זה מעלה את השאלה אם כדאי לנסות חומרים אלה בחולי קורונה שאינם אלרגיים לעקיצות דבורים, כדי לקדם את הריפוי שלהם וכדי למנוע מהם סיבוכי בריאות עתידיים.

1. קורונה וסערת ציטוקינים

העולם התוודע למגפת הקורונה (COVID-19) כשהוא אינו ערוך לכך. בעייתם הן של החולים במחלה והן של הרופאים המטפלים בה היא שכל עוד לא פותחו לה חיסון או תרופות, הנגיף גורם לפעילות לא מבוקרת של מערכת החיסון ולהפרשה בלתי מבוקרת של ציטוקינים, תופעה המכונה סערת ציטוקינים. ציטוקינים הם חלבונים המופרשים ממערכת החיסון במטרה להתגבר, בין היתר, על הדבקה נגיפית. במחלות כגון שפעת ואבולה סערת ציטוקינים גורמת למוות. נגיף הקורונה, COVID-19, שהתגלה בדצמבר 2019, מחולל תסמינים דמויי דלקת ריאות. בביופסיות של רקמות שנלקחו מריאות החולים ב-COVID-19 המאושפזים במחלקות לטיפול נמרץ ובפלזמה שלהם, נמצאו ריכוזים גבוהים של ציטוקינים, הגורמים לתהליכי דלקת וכנראה מזיקים לחילוף גזים בריאות. אלה הם הציטוקינים שנמצאו ברקמות ובנוזלי הריאות: tumour necrosis factor α (TNF- α), interleukins (IL) 2, 7, and 10, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), (Fu, Xu, and Wei, 2020; Wand et al., 2020; Zuo et al., 2020). פעילות לא מבוקרת של ציטוקינים יכולה לגרום לקריסת מערכת חשוכות של הגוף ולמות החולה. מסיבה זו מתייחסים אל ה-COVID-19 גם כאל מחלה של סערת ציטוקינים (Vaninov, 2020; Wu et al., 2020). בהסתמך על תרופות המשמשות להרגעת סערת ציטוקינים מוצעים טיפולים שונים למחלת הקורונה (Ye et al., 2020).

2. עוקץ דבורים מכיל תרכובות עם פעילות נוגדת תהליכי דלקת ועם פוטנציאל להרגעת סערת ציטוקינים

מין הדבורים הנפוץ והידוע כמאביק של גידולים חקלאיים הוא דבורת הדבש *Apis mellifera*. עוקץ דבורים משמש זה אלפי שנים לטיפול במחלות שונות בהן דלקות כרוניות. דלקת כרונית שונה אומנם מסערת ציטוקינים, אך המשותף לשתי תופעות פתולוגיות אלו הוא הפרשה לא מבוקרת של ציטוקינים (Zhang et al., 2018). לאחרונה התברר

Let it Bee: The busy bee and the turbulent Corona

R .Ofir

Dead Sea and Arava Science Center

The Regenerative Medicine & Stem Cell (RMSC) Research Center, Ben-Gurion University of the Negev

Correspondence: rivir@bgu.ac.il

1. Corona and the cytokine storm

During viral infection, the immune system releases molecules called cytokines; cytokines circulate in the blood and join the fight against the virus. This inflammatory response is meant to counteract infection, and normally leads to recovery from the infection and healing. If this response is not well controlled, it will unintentionally damage tissues, especially lung tissue. Sustained cytokine release, termed cytokine storm, is a leading cause of death in diseases like flu and Ebola.

The new coronavirus, identified December 2019 (COVID-19), leads to a severe pneumonia-associated respiratory syndrome that contributes to the high mortality of severe COVID-19 patients. A study of biopsy samples of patients that progressed into the intensive care unit points to aberrant host immune response and inflammatory cytokine storms that probably damaged alveolar gas exchange. Increased concentrations of inflammatory cytokines [tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukins (IL) 2, 7, and 10, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), and more] were identified in blood plasma samples of care unit COVID-19 patients, implying that a cytokine storm has occurred (Fu, Xu, and Wei, 2020; Wand et al., 2020; Zuo et al., 2020). As such, COVID-19 is also considered as causative agent of cytokine storm syndromes (Akhmerov and Marban, 2020; Chen et al., 2020; Vaninov, 2020). Attempts to provide valuable medication related guidance for clinical treatment strategies of the COVID-19 virus-induced inflammatory storm are summarized in various articles (Ye, Wang, and Mao, 2020).

2. Bee venom (BV) contains anti-inflammatory compounds with the potential to inhibit COVID-19 related cytokine storm

Apis mellifera is the main species used for crop pollination. BV is produced by female worker bees and contains many compounds with pharmaceutical properties. It has been used for centuries in the Orient as a complimentary therapy termed BV therapy, for the treatment of chronic inflammatory diseases (Zhang et al., 2018). BV and its major component, the peptide

melittin, showed therapeutic effects in vitro and in vivo against several inflammatory diseases (Lee and Bae, 2016; Saeed and Khalil, 2017).

Melittin acts by suppressing several signal pathways resulting in the reduction of inflammation in skin, joints, aorta, liver and neuronal tissue. BV enzyme phospholipase A2 (BV PLA2) also has anti-inflammatory activity (Hossen et al., 2016; Lee and Bae, 2016; Saeed and Khalil, 2017). Melittin and BV PLA2 act together: Melittin activates the membrane pain receptor [thermal nociceptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)] via the PLA2 cascade pathway (Pucca et al., 2019). Human safety trials with bee venom components are in progress, and a study with Parkinson patients indicated that bee venom administration appeared safe in non-allergic subjects (Hartmann et al., 2016).

3. Conclusions

Bee venom contains compounds that downregulate the production of pro-inflammatory cytokines, leading to reduced inflammation. COVID-19 patients have uncontrolled high levels of inflammatory cytokines. This perspective article opens a discussion as to whether treatment of non-allergic COVID-19 patients with bee venom will improve their recovery and their future health.

References

- Akhmerov, A., Marban, E., 2020. COVID-19 and the Heart. *Circulation research* 126 (10), 1443–1455.
- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., Wang, H., Wang, T., W., Guo, Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huang, J., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., Ning, Q., 2020. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 368, m1091.
- Fu, B., Xu, X., Wei, H., 2020. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *Journal of Translational Medicine* 18 (1), 164.

- Hartmann, A., J., Müllner, N., Meier, H., Hesekamp, P., van Meerbeeck, M. O., Habert, A., Kas, M. L., Tanguy, M., Mazmanian, H., Oya, N., Abuaf, H., Gaouar, S., Salhi, F., Charbonnier-Beaupel, M. H., Fievet, D., Galanaud, S., Arguillere, E., Roze, B., Degos, D., Grabli, L., Lacomblez, C., Hubsch, M., Vidailhet, A. M., Bonnet, J., Corvol, C., Schüpbach, M., 2016. Bee venom for the treatment of Parkinson disease – a randomized controlled clinical trial. *PloS one* 11 (7), e0158235-e0158235.
- Hossen, M. S., Shapla, U. M., Gan, S. H., Khalil, M. I., 2016. Impact of bee venom enzymes on diseases and immune responses. *Molecules (Basel, Switzerland)* 22 (1), 25.
- Lee, G., Bae, H., 2016. Anti-inflammatory applications of melittin, a major component of bee venom: Detailed mechanism of action and adverse effects. *Molecules (Basel, Switzerland)* 21 (5), 616.
- Lu, Z. M., Xie, F., Fu, H., , Liu, M. G., Cao, F. L., Hao, J., Chen, J., 2008. Roles of peripheral P2X and P2Y receptors in the development of melittin-Induced nociception and hypersensitivity. *Neurochemical Research* 33 (10), 2085–2091.
- Pucca, M. B., Cerni, F. A., Oliveira, I. S., Jenkins, T. P., Argemi, L., Sørensen, C. V., Ahmadi, J., E. S., Barbosa, Laustsen, A. H., 2019. Bee updated: Current knowledge on bee Venom and bee envenoming therapy. *Frontiers in Immunology* 10, 2090.
- Saeed, W., Khalil, E., 2017. Immune response modifying effects of bee venom protein [Melittin]/Autoclaved L. donovani complex in CD1 mice: The search for new vaccine adjuvants. *Journal of Vaccines & Vaccination* 08.
- Vaninov, N., 2020. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nature reviews. Immunology* 20 (5), 277–277.
- Wang, Q., Fang, P., He, R., Li, M., Yu, H., Zhou, L., Yi, Y., Wang, F., Rong, Y., Zhang, Y., Chen, A., Peng, N., Lin, Y., Lu, M., Zhu, Y., Peng, G., Rao L., Liu, S., 2020. O-GlcNAc transferase promotes influenza A virus-induced cytokine storm by targeting interferon regulatory factor-5. *Science Advances* 6 (16), eaaz7086.
- Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M., El Obeid, D., Sabatier, J. M., Fajloun, Z., 2019. Bee Venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules (Basel, Switzerland)* 24 (16), 2997.
- Ye, Q., Wang, B., Mao J., 2020. The pathogenesis and treatment of the cytokine storm in COVID-19. *The Journal of infection* 80 (6), 607-613.
- Zhang, S., Liu, Y., Ye, Y., Wang, X. R., Lin, L. T., Xiao, L. Y., Zhou, P., Shi, G. X., Liu, C. Z., 2018. Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. *Toxicon* 148, 64–73.
- Zuo, Y., S., Yalavarthi, H., Shi, K., Gockman, M., Zuo, J. A., Madison, C. N., Blair, A., Weber, B. J., Barnes, M., Egeblad, R. J., Woods, Y., Kanthi, Y., Knight, J. S., 2020. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*.