

Atividades biológicas e ação antitumoral de peptídeos isolados do veneno de escorpião do gênero *Tityus*: uma revisão

*Biological activities and antitumor of the peptides from scorpion venom of the *Tityus* genera: a review*

Rodrigo M. Viana; Priscilla da S. Goulart; Aline C. Duarte; Sebastian Rinaldi*

Centro Universitário UNIABEU, Belford Roxo, Rio de Janeiro, Brasil

Autor correspondente: Prof. MSc. Sebastian Rinaldi. Nº ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0926-2117>
Departamento de Farmácia – UNIABEU Campus Belford Roxo - R. Itaiara, 301 - Centro CEP 26113-400
Email: farmabeu.2011@gmail.com | Telefone: +55 21 96475-9455

Citar: Viana R M.; Goulart P S.; Duarte A C; Rinaldi S. Atividades biológicas e ação antitumoral de peptídeos isolados do veneno de escorpião do gênero *Tityus*: uma revisão. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 2, p. 1-14, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.2-1>

Data de Submissão: 13/12/2020; Data do Aceite: 20/04/2021

RESUMO

Os produtos naturais têm sido estudados quanto ao seu potencial farmacológico e, entre estes, destacam-se as enzimas, toxinas e peptídeos presentes nos venenos de escorpiões, cuja atividade biológica e o mecanismo de ação vem sendo cada vez mais investigados contra diferentes tipos de doenças, em especial, o câncer. Escorpiões pertencentes ao gênero *Tityus* são amplamente distribuídos no Brasil, devido a sua fácil adaptação ao ambiente, sendo responsável pela principal causa de escorpionismo no país. Neste contexto, a capacidade terapêutica de peptídeos encontrados no veneno de escorpião do gênero *Tityus*, que vem sendo alvo de inúmeros estudos experimentais pré-clínicos até o momento, foi compilada nesta revisão bibliográfica. Especialmente, quanto aos dados descritos acerca do potencial farmacológico de substâncias presentes nas toxinas de espécies deste gênero contra células cancerosas. Diferentes Bases Científicas foram utilizadas para a busca da e não houve restrição quanto à data de publicação, a fim de ampliar ao máximo o espectro da pesquisa, e conhecer o histórico da pesquisa científica sobre o tema. Os resultados mostram que, a partir do veneno de escorpiões do gênero *Tityus*, onze peptídeos já foram isolados e testados em diferentes linhagens tumorais, bem como outras oito substâncias não descritas pelos autores. Todas as substâncias testadas mostraram-se ativas contra os tumores sem danos às células normais. Ainda são necessárias inúmeras etapas até que seja possível o tratamento de pacientes oncológicos com essas toxinas, as quais são promissoras devido à sua bioseletividade, podendo contribuir futuramente para uma terapia anticâncer.

Palavras-chave: Atividade antitumoral; Veneno de escorpião; Peptídeos; *Tityus* sp.

ABSTRACT

Natural products have been studied for their pharmacological potential and, among these, enzymes, toxins and peptides in scorpion venoms stand out, whose biological activity and mechanism of action are being increasingly investigated against different types of diseases, in particular, cancer. Scorpions belonging to the *Tityus* genus are widely distributed in Brazil, due to their easy adaptation to the environment, being responsible for the main cause of scorpionism in the country. In this context, the therapeutic capacity of peptides found in the scorpion venom of

the genus *Tityus*, which has been the subject of numerous preclinical experimental studies so far, has been compiled in this bibliographic review. Especially, regarding the data described the pharmacological potential of substances present in the toxins of species of this genus against cancer cells. Different scientific databases were used to search the bibliography and there was no restriction on the data to be published, to increase the research spectrum as much as possible, and to know the history of scientific research on the subject. The results showed from the genus *Tityus* venom scorpions, eleven peptides have already been delivered and tested in different tumor strains, as well as eight other substances not described by the searched authors. All the substances tested were shown to be active in different ways against tumors, but without damage to normal cells. Numerous steps are still necessary until the treatment of cancer patients with these toxins is possible, which are promising due to their selectivity, and may contribute in the future to a more effective anticancer therapy.

Keywords: Antitumor activity; Scorpion venom; Peptides; *Tityus* sp.

INTRODUÇÃO

Os produtos de origem natural vêm contribuindo para a obtenção de compostos orgânicos de interesse medicinal e econômico. Entre estes podem ser citados a penicilina, extraída de fungo do gênero *Penicillium*; a quinina, um alcalóide extraído das cascas de cinchona utilizado como único tratamento de malária, que serviu de protótipo para outros fármacos antimaláricos disponíveis atualmente. A morfina foi o primeiro fitofármaco narcótico, extraído de *Papaver somniferum*, também conhecida como ópio, do qual também são extraídos a codeína e a papaverina, outros dois alcaloides tropânicos utilizados como medicamentos. O captopril, um agente anti-hipertensivo inibidor da enzima conversora de angiotensina, derivado do fator potencializador da bradicinina encontrado no veneno de *Bothrops jararaca*, endêmica do cerrado brasileiro. O paclitaxel, um diterpeno que apresenta excelente atividade antitumoral extraído das cascas de *Taxus brevifolia* (PINTO, 1995; VIEGAS et al., 2006; ALTMANN, GERTSCH, 2007; LAMEU, 2009).

Neste contexto, atualmente, diversas substâncias oriundas de fontes naturais tais como algas, corais

e diferentes espécies de animais peçonhentos vem sendo estudadas quanto ao seu potencial farmacológico. Sob o mesmo ponto de vista, inúmeras pesquisas vêm mostrando a iminente capacidade terapêutica de peptídeos encontrados no veneno de escorpião para o tratamento de diversos tipos de doenças, entre elas, o câncer. Os escorpiões são animais invertebrados da Classe Arachnida com mais de 1.500 espécies com distribuição universal. Esses animais apresentam um órgão específico para a inoculação do veneno em suas vítimas, por isso, são denominados peçonhentos (FET et al., 2000; PRENDINI, WHEELER, 2005). No Brasil escorpiões do gênero *Tityus* são os mais encontrados, com 54 espécies distribuídas por todo o território principalmente nas regiões norte e nordeste. As diferentes espécies deste gênero compreendem a principal causa de escorpionismo no país, sendo considerados os escorpiões de maior importância médica (BRAZIL, PORTO, 2010). Assim, o veneno desses animais (ou aracnídeos) vêm sendo testados em diferentes parte do mundo quanto ao potencial farmacológico frente a linhagens de células tumorais.

O estudo realizado por D'Suze e colaboradores (2010) confirmou a capacidade apoptogênica em células tumorais da mama induzidas por peptídeos do veneno de *T. discrepans*. Em outro trabalho realizado por Guo e colaboradores (2013), foram isolados dois peptídeos (FtoxG-50 e F3) do escorpião amarelo brasileiro (*T. serrulatus*) que demonstraram atividade antiproliferativa contra carcinoma escamoso humano (NCI-H157), adenocarcinoma pulmonar humano (NCI-H838), adenocarcinoma da próstata (PC-3), carcinoma da mama humana (MCF-7) e glioblastoma humano (U251).

Lyons e colaboradores (2002) constataram que uma toxina presente no escorpião-amarelo (*Leiurus quinquestriatus*) demonstrou eficácia "in vitro" em linhagens de glioma, meduloblastoma, câncer de próstata, câncer intestinal e sarcoma, a partir da indução da apoptose e inibição do crescimento dessas células tumorais. Um outro estudo demonstrou a atividade antiproliferativa, citotóxica e apoptogênica de uma proteína de alto peso molecular isolado do veneno do escorpião indiano (*Heterometrus bengalensis*) (GUPTA et al., 2007). Segundo Shuster e colaboradores (2002), a enzima hialuronidase, purificada a partir do veneno do escorpião vermelho chinês (*Buthus martensi*), apresentou atividade para uma linhagem de células de câncer de mama humano.

Diante dos fatos acima citados, e tendo em vista os esforços da ciência para aprimorar a eficiência terapêutica no combate ao câncer, o tema tratado neste estudo é relevante porque mostra a possibilidade de tratamentos mais eficazes e com menor dano aos pacientes, devido a biosseletividade das substâncias presentes no veneno de escorpião. Sendo assim, esse tema contribui de maneira significativa para a formação do profissional farmacêutico, que contribui para o avanço da ciência através

de pesquisas em busca de novos fármacos visando a eficácia nos tratamentos de diversas doenças, incluindo o câncer. O objetivo deste estudo foi, a partir de uma revisão bibliográfica, investigar a atividade antitumoral do veneno de escorpião, bem como a dos seus inúmeros peptídeos já isolados, verificar as principais técnicas de isolamento e purificação desses peptídeos e conhecer outras atividades biológicas atribuídas a esse produto natural.

MÉTODOS

Este é um estudo de revisão bibliográfica apresentando uma abordagem descritiva dos aspectos abordados. O conteúdo reunido foi obtido a partir de artigos científicos, monografias, dissertações de Mestrado, Teses de Doutorado, bem como livros técnicos concernentes ao tema.

As Bases Científicas utilizadas para a busca da bibliografia foram Google Acadêmico, Periódicos Capes, NCBI, PubMed, Science Direct e Scielo, além de *websites* oficiais relacionados ao assunto tais como "World Health Organization – WHO"; "Ministério da Saúde - MS" e "Instituto Nacional do Câncer – INCA". Os descritores utilizados para a busca ("Veneno de escorpião"; "atividade antitumoral do veneno de escorpião do gênero *Tityus*"; "Efeitos biológicos do veneno de escorpião"; "Escorpiões no Brasil" e "Estudo sobre escorpiões no mundo") foram escritos tanto em português quanto em inglês. Durante a pesquisa bibliográfica não foi feita nenhuma restrição quanto à data de publicação, a fim de ampliar ao máximo o espectro do estudo e conhecer o histórico da pesquisa científica sobre o tema.

O programa Excel® foi utilizado como ferramenta de auxílio tanto para realizar as análises estatísticas, que originaram os gráficos, quanto para a comparação e ordenação dos dados tabelados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As dimensões continentais do Brasil acrescida ao fato de que a maior parte do território está situado na zona tropical faz com que o país tenha uma grande variedade de climas. Além disso, os diferentes solos e formações vegetacionais refletem na grande capacidade de adaptação e sobrevivência de espécies, como por exemplo os escorpiões. As espécies dos gêneros *Tityus*, *Isometrus*, *Centruroides*, *Bothriurus* e *Euscorpis* se adaptam a qualquer tipo de ambiente em que encontram alimento e abrigo, inclusive em áreas urbanizadas. O número de espécies de escorpiões descritas no Brasil é crescente e sabe-se que em 1915 foram registradas cerca de 40 espécies. Após quase um século, esse número mais que triplicou e passou para aproximadamente 131 espécies distribuídas em 23 gêneros até 2010 (Fig.1), representando em torno de 9% da diversidade mundial (BRAZIL, PORTO, 2010).

A elevada riqueza de espécies de escorpião no Brasil está concentrada nas regiões Norte e Nordeste, no qual o estado do Amazonas acumula o maior número com 38 espécies. O gênero *Tityus*

apresenta o maior número de espécies no país, ao todo são 54 espécies descritas até o momento. A distribuição geográfica do gênero *Tityus* na escorpiofauna brasileira é bem ampla, devido a sua fácil adaptação inclusive no meio urbano (BRAZIL, PORTO, 2010). As regiões Norte e Centro-Oeste abrigam o maior número de espécies desse gênero, entretanto, a região Nordeste é responsável pelo maior número de casos de escorpionismo, com mais de 447 mil casos registrados entre os anos 2000 e 2017. O Escorpião-amarelo (*T. serrulatus*) é o principal alvo de investigações científicas, devido ao potencial tóxico de seu veneno que está correlacionado com os casos de acidente escorpionico. Esta espécie representa a maior preocupação e importância em saúde pública em função do maior potencial de gravidade do envenenamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Atividades biológicas do veneno de escorpiões

O veneno de escorpião é composto por diferentes substâncias incluindo algumas enzimas tais como acetilcolinesterases, hialuronidases, fosfolipases e enzimas proteolíticas, além de íons e peptídeos de baixo peso molecular. As interações desses

Figura 1. Espécies de escorpiões por gêneros encontrados no Brasil (adaptado de Brazil, Porto 2010)

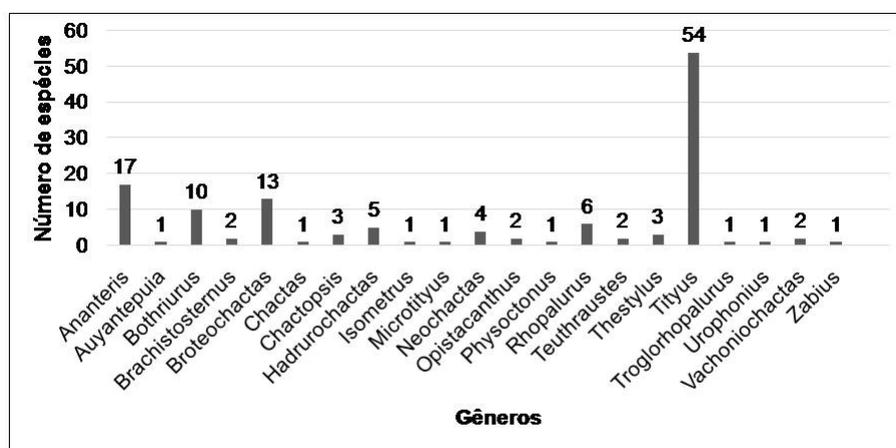


Figura1. Espécies de escorpiões por gêneros encontrados no Brasil.

peptídeos com diferentes linhagens de células tumorais foram objeto de diferentes estudos, os quais corroboraram para as atividades citotóxicas. Venâncio e colaboradores (2013) analisaram enzimas específicas presentes no veneno de escorpiões brasileiros (*T. serrulatus*, *T. bahiensis* e *T. stigmurus*) e confirmaram a presença de hialuronidases nas três espécies estudadas. As hialuronidases, originalmente denominadas como fatores de espalhamento, são enzimas que potencializam a toxicidade do veneno no organismo. Desta forma elas promovem a perda da integridade da matriz extracelular em tecidos conjuntivos, aumentando a permeabilidade das toxinas e contribuindo para o envenenamento sistêmico. O estudo analisou o potencial dos antivenenos brasileiros disponibilizados pelo Instituto Butantam, e confirmou que o antiveneno antiescorpiônico foi capaz de neutralizar as enzimas proteolíticas das três espécies testadas.

Um estudo foi realizado para avaliar a indução de eventos inflamatórios cerebrais causada pela "Tityus serrulatus Toxin" (TsTX) isolada do veneno de *T. serrulatus*. O trabalho demonstrou que a cascata pró-inflamatória é ativada pela despolarização dos canais de sódio voltagem-dependentes após a ligação da toxina ao próprio canal. A resposta imune inerente ao evento inflamatório desencadeia um aumento significativo no número de leucócitos ativados, os quais liberam ânions superóxido, prováveis responsáveis pela leucocitose em envenenamento grave por escorpiões. Além disso, um aumento significativo nos níveis cerebrais de uma citocina pró-inflamatória, a TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha inhibitors) foi observado após 4, 8 e 12h, em todos os ratos injetados com TsTX, em comparação com o grupo de controle (FRAGA et al., 2015).

Uma observação mais recente feita por Cajado-Carvalho e colaboradores (2017) identificou que os níveis de atividade proteolítica do veneno de *T.*

serrulatus são potenciais marcadores de toxicidade para essa espécie, e que não há correlação estatisticamente significativa entre a dose letal mediana (DL50) e a atividade da enzima hialuronidase. O resultado do estudo foi que quanto maior o nível de proteínas proteolíticas presentes no veneno de escorpião, menor será o valor de DL50.

Machado (2016) avaliou a atividade biológica de um novo peptídeo presente no veneno de *T. stigmurus*. O chamado TistH (*T. stigmurus Hypotensin*) é um peptídeo composto por uma sequência de 25 resíduos de aminoácidos com característica estrutural típica de peptídeos potenciadores de bradicinina. A substância apresentou atividade antimicrobiana com concentração inibitória mínima de 128 $\mu\text{g/ml}$ contra cepas de *Candida albicans*, *C. tropicalis* e *Aspergillus flavus*. Além disso, foi avaliado o efeito cardiovascular desse peptídeo em ratos normotensos, em que o TistH foi capaz de potencializar a ação hipotensora de bradicinina e induzir um efeito vasorrelaxante independente da enzima conversora de angiotensina. A baixa citotoxicidade e a multifuncionalidade de TistH o torna um peptídeo bioativo candidato a utilização como agente farmacológico. Semelhante a isso, El-Bitar e colaboradores (2015) avaliaram a atividade antimicrobiana de venenos brutos de cinco espécies de escorpiões egípcios (*Leiurus quinquestriatus*, *Androctonus amoreuxi*, *A. australis*, *A. bicolor* e *Scorpio maurus palmatus*). Os venenos apresentaram atividades contra o vírus da Hepatite C (HCV), os quais *S. maurus palmatus* e *A. australis* apresentaram atividade anti-HCV, com IC_{50} sendo $6,3 \pm 1,6$ e $88,3 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$, respectivamente, comprovando a atividade antiviral do veneno das espécies estudadas.

Gupta e colaboradores (2007) relataram o efeito antiproliferativo e apoptogênico induzidos pelo veneno de *Heterometrus bengalensis* contra a linhagem leucêmica humana U937 e K562. A molécula de interesse foi purificada e denominada

Bengalin, uma proteína inédita de 72 KDa que apresentou IC₅₀ de 3,7 mg/mL e 4,1 mg/mL para as linhagens U937 e K562, respectivamente, sem promover alterações nos linfócitos humanos normais. Além disso, Bengalin causou perda no potencial de membrana celular e clivagem induzida por polimerase. Outra descoberta apontou a inibição celular e indução de apoptose em células de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) e de câncer de mama (MCF-7.66,63) causada pelo veneno de *Odontobuthus doriae*. De forma semelhante, o veneno de *Androctonus crassicauda* foi rastreado quanto à citotoxicidade nas mesmas células tumorais do estudo anterior. Da mesma forma, o veneno de *A. crassicauda* causou supressão do crescimento celular pela inibição do ciclo celular na fase de síntese do DNA (ZARGAN et al., 2011).

Atividade antitumoral e linhagens celulares testadas com o veneno de escorpiões

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, sendo responsável por 9,6 milhões de mortes somente em 2018 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL

DE SAÚDE, 2019). Tendo em vista a importância da descoberta de novos agentes terapêuticos com maior eficácia e melhor adesão ao tratamento antineoplásico, diversos estudos utilizando recursos naturais no tratamento antitumoral vêm sendo publicados. O veneno de escorpião é uma fonte alternativa natural de produtos biológicos que vem sendo utilizada em várias condições fisiopatológicas, como doenças cardiovasculares (GEORGINA et al., 2010), síndrome da imunodeficiência adquirida (CHEN et al., 2012), gliomas (WANG, YOUNG-HUA, 2005) e câncer de mama (ZARGAN et al., 2010). Os mecanismos antitumorais do veneno de escorpião envolvem efeitos apoptogênicos e antiproliferativos direcionados às células cancerosas (ZARGAN et al., 2011). Em resumo, os efeitos anticâncer dos venenos de escorpião e de suas toxinas foram relatadas para várias espécies de escorpiões e em diferentes tipos de câncer, em ambientes "in vitro" e "in vivo". Venenos de escorpião com propriedades anticâncer e as respectivas substâncias identificadas estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Espécies estudadas e suas respectivas substâncias isoladas com potencial anticâncer e linhagens celulares testadas.

Espécies	Substâncias	Linhagem celular/ tipo de câncer	Referências
<i>Androctonus aeneas</i> (escorpião norte-africano)	BmK AGAP	Carcinoma da próstata humana (PC-3), adenocarcinoma de pulmão humano (NCI-H460), e carcinoma da mama humana (MDA-MB-435s)	DU et al., 2015.
<i>Androctonus amoreuxi</i>	BmK AGAP-SYPU2	Adenocarcinoma da próstata (PC-3)	AKEF et al., 2017.
<i>Androctonus australis hector</i>	NE	Células de câncer de pulmão humano NCI-H358.	BÉCHOHRA et al., 2016.
<i>Androctonus mauritanicus</i>	NE	Linhas celulares de câncer de próstata (IC50 4,4-7,8 µM)	ALMAAYTAH, ALBALAS, 2014.
<i>Buthus martensi</i> (escorpião dourado)	NE	NE	CUI et al., 2010.

Espécies	Substâncias	Linhagem celular/ tipo de câncer	Referências
<i>Buthus martensi</i> (escorpião dourado)	NE	Tumor de ascite de Ehrlich e modelos de fibrossarcoma S-180 in vivo	SHAO et al., 2014.
<i>Buthus martensii</i> (Escorpião vermelho chinês)	BmK AGAP	Sarcoma fibro de rato, tumor de ascites de Ehrlich, células de glioma SHG-44	LIU et al., 2002; LIU et al., 2003; CUI et al., 2015; CAO et al., 2010; ZHAO et al., 2011.
<i>Buthus martensii</i> (Escorpião vermelho chinês)	BmKCT	Células de glioma SHG-44, glioma	ZENG et al., 2000; FU et al., 2007; FAN et al., 2010.
<i>Centruroides margaritatus</i>	Magatoxina	Adenocarcinoma de pulmão humano A549	JANG et al., 2011.
<i>Heterometrus bengalensis</i> (Escorpião preto Indiano)	Bengalina	Células U937 e K562 leucêmicas humanas	GUPTA et al., 2007; GUPTA et al., 2010.
<i>Leiurus quinquestriatus</i> (Escorpião amarelo da Palestina)	Charybdotoxina	Fibroblastos NIH3T3 e células de melanoma humano	SCHWAB et al., 1999.
<i>Leiurus quinquestriatus</i>	Mauriporin	Carcinoma de pele (NF-κB)	AI-ASMARI, KHAN, 2016.
<i>Mesobuthus tamulus</i>	Iberiotoxina	Células de câncer de mama MCF-7	BLOCH et al., 2006
<i>Pandinus imperator</i>	Pantinina	Linhas celulares tumorais MDA-MB-231 (adenocarcinoma da mama) e DU - 145 (adenocarcinoma da próstata)	CRUSCA et al., 2018.
<i>Tityus discrepans</i>	Neopladina 1 e 2	Linha celular de câncer de mama SKBR3	D'SUZE et al., 2010.
<i>Tityus serrulatus</i> (escorpião-amarelo brasileiro)	FtoxG-50 e F3	Carcinoma escamoso humano (NCIeH157), adenocarcinoma pulmonar humano (NCIeH838), adenocarcinoma da próstata (PC-3), carcinoma da mama humana (MCF-7) e glioblastoma humano (U251)	GUO et al., 2013.

NE – Não Especificado

Atividade antitumoral do veneno de escorpiões do gênero *Tityus*

Diferentes mecanismos de ação já foram identificados para peptídeos isolados a partir do veneno de escorpiões do gênero *Tityus* (Tab. 2) quando testados contra linhagens tumorais.

Tabela 2. Substâncias já isoladas do veneno de escorpiões do gênero *Tityus*, as atividades antitumorais testadas e os métodos analíticos utilizados.

Referência	Substância	Método Analítico	Tipo de célula	Linhagem tumoral	Tipo de atividade antitumoral
GUO et al., 2013	TsAP-1	CLAE + EM-ES	CEH; ACPu; ACPr CM GH	NCleHI57 NcleH818 PC-3 MCF-7 U251	antiproliferativa
	TsAP-2	CLAE + EM-ES	CEH; ACPu; ACPr CM GH	NCleHI57 NcleH818 PC-3 MCF-7 U251	antiproliferativa
	TsAP-S1	CLAE + EM-ES	CEH; ACPu; ACPr CM GH	NCleHI57 NcleH818 PC-3 MCF-7 U251	antiproliferativa
	TsAP-S2	CLAE + EM-ES	CEH; ACPu; ACPr CM GH	NCleHI57 NcleH818 PC-3 MCF-7 U251	antiproliferativa
D'SUZE et al., 2010	Neopladina 1	Cromatografia analítica de fase reversa	NM RM	SKBR3 MA104	Indutor de apoptose e necrose
	Neopladina 2	Cromatografia analítica de fase reversa	NM RM	SKBR3 MA104	Indutor de apoptose e necrose
OLVERA et al., 2016	Rneo2a	NE	NM RM	SKBR3 MA104	Indutor de apoptose e necrose
	Rneo2k	NE	NM RM	SKBR3 MA104	Indutor de apoptose e necrose
PARENTE, 2017	StigA3	NE	ACRH MM ACCH ACPH	ATCC B16 HeLa PANc	Antiproliferativa
	StigA4	NE	ACRH MM ACCH ACPH	ATCC B16 HeLa PANc	Antiproliferativa
DUZZI, 2018	TsP4	CLAE + EM-ES	NE	NE	Antiproliferativa
MENDES et al., 2018	NE	NE	MM	SK-MEL-188	Carreador intranuclear
	NE	NE	CF	HEP G2	Carreador intranuclear
	NE	NE	ACCR	CACo-2	Carreador intranuclear
	NE	NE	CM	MDA-MB-231	Carreador intranuclear
	NE	NE	ACA	A549	Carreador intranuclear
	NE	NE	CP	DU 145	Carreador intranuclear
OLIVEIRA et al., 2019	NE	NE	CH	HPV-16	Indutor de apoptose
	NE	NE	ACCH	HeLa	Indutor de apoptose

NE – Não Especificado; **ACA** – Adenocarcinoma Alveolar; **ACCH** – Adenocarcinoma cervical humano; **ACCR** – Adenocarcinoma Colorretal; **ACPH** – Adenocarcinoma de pâncreas humano; **ACPr** – Adenocarcinoma de Próstata; **ACPu** – Adenocarcinoma de Pulmão; **ACRH** – adenocarcinoma renal humano; **CEH** – Carcinoma Escamoso Humano; **CF** – Câncer de Fígado; **CH** – Carcinoma Humano; **CM** – Carcinoma de Mama; **CP** – Câncer de Próstata; **GH** – Glioblastoma Humano; **NM** – Neoplasia de mama; **MM** – Melanoma murino; **RM** – Rim de Macaco.

Em um trabalho realizado por Guo e colaboradores (2013) foram caracterizados dois peptídeos (TsAP-1 e TsAP-2) presentes no extrato liofilizado do veneno do escorpião-amarelo (*T. serrulatus*). Os peptídeos foram purificados a partir de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e identificados a partir das fragmentações de suas massas moleculares caracterizadas por Espectrometria de Massas por Ionização em Eletrospray (EM-ES). Os peptídeos foram testados em cinco diferentes linhagens de células tumorais, sendo elas carcinoma escamoso humano (NClcH157), adenocarcinoma de pulmão (NClcH818), adenocarcinoma de próstata (PC-3), carcinoma de mama (MCF-7) e glioblastoma humano (U251). Foi realizado o teste de viabilidade celular com reagente tetrazólio a fim de identificar o potencial efeito antiproliferativo dos peptídeos em cada tipo de célula neoplásica. O estudo apontou a inibição da proliferação das células H157 e H838 pelo peptídeo TsAP-1, com as concentrações mínimas inibitórias (IC_{50}) de 55,9 mM e 52,5 mM, respectivamente, ao passo que o peptídeo TsAP-2 foi capaz de inibir todas as linhagens de células, com IC_{50} de 4,1 mM (H157), 11,0 mM (H838), 6,4 mM (MCF-7), 13,3 mM (PC3) e 15,4 mM (U251). No mesmo trabalho, foram sintetizados dois novos peptídeos (TsAP-S1 e TsAP-S2) análogos aos identificados no escorpião-amarelo. Esses peptídeos também foram purificados por CLAE e as estruturas químicas confirmadas por EM. Ambos os análogos foram capazes de inibir a proliferação de todas as linhagens tumorais, no qual o TsAP-S1 apresentou uma capacidade potencializada em mais de 30 vezes para as células H157 e H838, se comparado ao peptídeo natural, ao passo que o TsAP-S2 apresentou um aumento potencial discreto (GUO et al., 2013).

Já era conhecida a atividade citotóxica do veneno de escorpião em linhagens tumorais de carcinoma de mama humano, entretanto, dois novos peptídeos, neoplantina 1 e neoplantina 2, presentes no veneno

de *Tityus discrepans*, foram capazes de inibir células neoplásticas de mama (SKBR3) de forma seletiva, sem demonstrar toxicidade significativa para linhagens de células normais. O estudo "in vitro" utilizou linhagens normais do rim de macaco (MA104) para comparar o potencial efeito tóxico dos peptídeos com células neoplásticas. As frações testadas dos dois peptídeos foram capazes de causar apoptose e necrose das células SKBR3. As neoplantinas 1 e 2 se ligam a membrana celular e induzem a expressão de um gene (FasL) capaz de desencadear a morte celular programada. O estudo demonstrou que os efeitos apoptogênicos das neoplantinas são significativamente maiores que o efeito dos alcalóides antitumorais paclitaxel e vimblastina. Além disso, o estudo apontou que os efeitos citotóxicos dos peptídeos foram realizados em sinergismo molecular, apresentando efeito desprezível se aplicados separadamente. Os peptídeos foram obtidos após fracionamento do extrato liofilizado por cromatografia em coluna, utilizando *Sephadex* como fase estacionária, seguido de purificação em cromatografia analítica de fase reversa. A determinação da morte celular foi feita por microscopia de epifluorescência usando corantes de ligação do DNA (D'SUZE et al., 2010).

Ao passo que novos peptídeos vêm sendo identificados e explorados quanto ao potencial farmacológico, observa-se a necessidade de otimização das metodologias de extração e purificação, devido ao baixo rendimento obtido dessas substâncias. Um estudo realizado por Olvera e colaboradores (2016) desenvolveram uma técnica biotecnológica para obtenção de peptídeos presentes no veneno de *T. discrepans*, previamente identificados por D'Suze (2010). O peptídeo neoplantina 2 (Neo2) foi clonado a partir do DNA do escorpião sequenciado por PCR, usando iniciadores complementares para a sequência de nucleotídeos que codificam o terminal N de Neo2 nativo. A expressão ativa de Neo2 foi obtida pela bactéria *Escherichia coli*. Foram obtidas

onze isoformas de Neo2 recombinante, das quais apenas as isoformas Rneo2a e Rneo2k foram capazes de induzir a morte de células cancerosas. O estudo apontou a importância da aplicação da biotecnologia para a otimização na produtividade desses peptídeos de interesse farmacológico e também demonstrou uma atividade atrativa dessas isoformas recombinantes se comparadas ao peptídeo nativo.

A utilização de rotas sintéticas, previamente sugeridas por modelagem molecular, vêm sendo alvo de estudos quanto à busca por novos peptídeos com potencial anticâncer. Parente (2017) sintetizou peptídeos análogos aos encontrados na espécie *T. stigmurus*. No estudo, foram sintetizados 31 peptídeos, dos quais apenas StigA3 e StigA4 demonstraram elevada atividade antiproliferativa em linhagens celulares cancerosas. A citotoxicidade foi avaliada pelo método MTT [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazolium]} utilizando as linhagens neoplásicas de adenocarcinoma renal humano (ATCC), melanoma murino (B16), adenocarcinoma cervical humano (HeLa) e adenocarcinoma de pâncreas humano (Panc). Os dois peptídeos testados apresentaram maior atividade antitumoral para a célula HeLa, com uma média de 85% de redução da viabilidade, enquanto a Stigmurina (peptídeo constitutivo de *T. stigmurus*) foi capaz de reduzir a viabilidade destas células em aproximadamente 70% na dose mais alta. Os peptídeos análogos e a Stigmurina não revelaram diferença quando testados nas células cancerosas B16 e Panc.

A disseminação tumoral no organismo humano depende de uma produtiva migração celular invasiva. Esse mecanismo utiliza a matriz extracelular como substrato para as células se moverem até atingir um sítio secundário. A degradação dessa matriz é realizada pela peptidase, enzima que cliva ligações peptídicas. Outro mecanismo de

migração tumoral é feito pela mesma enzima em um processo indireto, em que ocorre ativação de outras peptidases, gerando fragmentos bioativos que por sua vez, participam no processo angiogênico (NAKAHATA et al., 2009). Um trabalho desenvolvido por Duzzi (2018) apontou a inibição da peptidase por ação de um novo peptídeo isolado do veneno de *T. serrulatus*, denominado TsP4. Foram identificados nove peptídeos presentes no extrato bruto do veneno. Contudo, com exceção de TsP4, todos foram capazes de aumentar a atividade da enzima, atuando como substrato de ligação alostérica aos receptores de elastase. Desta forma, apesar de oferecerem uma excelente alternativa mais efetiva e direcionada para o tratamento do câncer, os peptídeos inibidores de peptidases ainda são pouco conhecidos.

Os medicamentos antitumorais disponíveis atualmente carecem de especificidade neoplásica, o que aumenta os seus efeitos adversos. Um estudo desenvolvido por Mendes e colaboradores (2018) analisou uma nova toxina presente no veneno de *T. serrulatus* com potencial ação carreadora de fármacos direcionada às células tumorais. O peptídeo denominado CPP-Ts é um ligante de canais de cálcio, responsável pelo aumento da despolarização de células excitáveis, o que leva ao aumento da frequência cardíaca, explicando a sintomatologia do envenenamento causado por essa espécie. Esse peptídeo é capaz de se internalizar no núcleo das células cancerosas. O mecanismo pelo qual a penetração ocorre ainda carece de investigação, mas acredita-se que o peptídeo atravesse a membrana plasmática e nuclear por transporte ativo, uma vez que essa substância possui carga negativa, o que dificulta sua interação com os lipídeos da membrana. CPP-Ts apresentou alta seletividade para as linhagens de melanoma (SK-MEL-188), câncer de fígado (HEP G2), adenocarcinoma colorretal (CACo-2), câncer de mama (MDA-MB-231), adenocarcinoma alveolar (A549)

e câncer de próstata (DU 145). A internalização celular desse peptídeo o torna uma ferramenta promissora para a administração de fármacos antitumorais, dada a sensibilidade nuclear a danos no DNA induzidos por drogas. Essa administração seletiva e com alto potencial de penetração celular pode aumentar a eficácia terapêutica de drogas carregadas por esse peptídeo e minimizar efeitos colaterais na terapia do câncer.

Oliveira e colaboradores (2019) investigaram o efeito do veneno de *T. serrulatus* (TsV) sobre as células de carcinoma escamoso humano (SiHa) e de adenocarcinoma cervical (HeLa-18), causados principalmente por dois tipos de Papiloma Vírus Humano (HPV), HPV-16 e HPV-18, respectivamente. O veneno bruto do escorpião foi utilizado em diferentes concentrações (50; 125; 250 e 500 µg/mL) apresentando um efeito citotóxico sobre as células HeLa verificado através do teste do MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina). O processo de morte celular em HeLa foi analisado por citometria de fluxo e sugere morte por caspase, segundo os autores. Além disso, a concentração máxima do veneno (500 µg/mL) também foi testada em células normais (3T3), uma linhagem não tumoral da mesma região cervical uterina em que o veneno não foi capaz de induzir a morte, sugerindo uma alta afinidade de TsV pelas células neoplásicas.

CONCLUSÕES

As ações antimicrobiana, antiviral, hipotensora, antiproliferativa e apoptogênica de substâncias presentes no veneno de escorpião já foram comprovadas em diversos estudos citados nesta revisão bibliográfica. Quanto à atividade antitumoral, até o momento, onze peptídeos isolados a partir do veneno de escorpiões do gênero *Tityus*, e mais oito substâncias não especificadas pelos autores já foram testadas contra diferentes linhagens tumorais

e mostraram-se eficazes tanto na capacidade de inibir a proliferação de células cancerosas quanto no processo de metástase. Além disso, a elevada afinidade pelas linhagens tumorais representa uma importante biosseletividade dessas substâncias isoladas a partir do veneno de escorpião. Entretanto, toda a bibliografia pesquisada refere-se a resultados de testes pré-clínicos, sendo necessário ainda um longo percurso científico até que haja um medicamento resultante desses testes e que possa ser utilizado na prática clínica.

AGRADECIMENTOS

Aos revisores deste estudo, Prof^a Dr^a Renata Correa Heinen, Prof. Dr. Antônio Neres Norberg e ao Coordenador do Curso de Farmácia da Uniabeu – Campus Belford Roxo, Prof. MSc. Aluizio Antônio de Santa Helena.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE:

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

AKEF, H.; KOTB, N.; ABO-ELMATTY, D.; SALEM, S. Anti-proliferative Effects of Androctonus amoreuxi Scorpion and Cerastes cerastes Snake Venoms on Human Prostate Cancer Cells. **Journal Of Cancer Prevention**, v. 22, n. 1, p.40-46, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.15430/jcp.2017.22.1.40>.

AL-ASMARI A.K.; KHAN, A. Investigation of in vivo potential of scorpion venom against skin tumorigenesis in mice via targeting markers associated with cancer development. **Drug Design, Development And Therapy**, v. 10, p.3387-3397, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s113171>.

ALMAAYTAH, A.; ALBALAS, Q. Scorpion venom peptides with no disulfide bridges: A review. **Peptides**, v. 51, p.35-45, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.10.021>.

ALTMANN, K.; GERTSCH, J. Anticancer drugs from nature natural products as a unique source of new microtubule-stabilizing agents. **Nat. Prod. Rep.**, v. 24, n. 2, p.327-357, 2007. DOI:<http://dx.doi.org/10.1039/b515619j>.

BÉCHOHRA, L.; LARABA-DJEBARI, F.; HAMMOUDI-TRIKI, D. Cytotoxic activity of *Androctonus australis* hector venom and its toxic fractions on human lung cancer cell line. **Journal Of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 22, n. 1, p.1-15, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40409-016-0085-4>.

BLOCH, M.; OUSINGSAWAT, J.; SIMON, R.; SCHRAML, P.; GASSER, TC.; MIHATSCH, MJ.; KUNZELMANN, K.; BUBENDORF, L. KCNMA1 gene amplification promotes tumor cell proliferation in human prostate cancer. **Oncogene**, v. 26, n. 17, p.2525-2534, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1210036>.

BRAZIL, T. K.; PORTO, T. J. Os escorpiões. Salvador: Edufba, 2010.

CAJADO-CARVALHO, D.; GALVÃO, J.; KUNIYOSHI, A. K.; CARNEIRO, P. S.; LEME, A. F. P.; PAULETTI, B. A.; MARENGO, E. B.; PORTARO, F. V. *Tityus serrulatus* Scorpion Venom: In Vitro Tests and Their Correlation with In Vivo Lethal Dose Assay. **Toxins**, v. 9, n. 12, p.380-385, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins9120380>.

CAO, P.; YU, J.; LU, W.; CAI, X.; WANG, Z.; GU, Z.; ZHANG, J.; YE, T.; WANG, M. Expression and purification of an antitumor-analgesic peptide from the venom of *Mesobuthus martensii* Karsch by small ubiquitin-related modifier fusion in *Escherichia coli*. **Biotechnology Progress**, v. 26, n. 5, p.1240-1244, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/btpr.433>.

CHEN, Y.; CAO, L.; ZHONG, M.; ZHANG, Y.; HAN, C. Anti-HIV-1 Activity of a New Scorpion Venom Peptide Derivative Kn2-7. **Plos One**, v. 7, n. 4, p.1-9, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034947>.

CRUSCA, E JR.; BASSO, LGM.; ALTEI, WF.; MARCHETTO, R. Biophysical characterization and antitumor activity of synthetic Pantinin peptides from scorpion venom. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Biomembranes**, v. 1860, n. 11, p.2155-2165, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.08.012>.

CUI, Y.; LIU, Y.; CHEN, Q.; ZHANG, R.; SONG, Y.; JIANG, Z.; WU, C.; ZHANG, J. Genomic cloning, characterization and statistical analysis of an antitumor-analgesic peptide from Chinese scorpion *Buthus martensii* Karsch. **Toxicon**, v. 56, n. 3, p.432-439, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.04.012>.

CUI, Y.; LI, S.; CHEN, Y.; HU, S.; SONG, Y.; WANG, H.; ZHAO, Y.; ZHANG, J. Investigation of the role of disulphide bond in modulating internal motions of BmK AGAP protein by molecular dynamics simulation. **Molecular Simulation**, v. 42, n. 9, p.771-775, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08927022.2015.1089994>.

D'SUZE, G.; ROSALES, A.; SALAZAR, V.; SEVCIK, C. Apoptogenic peptides from *Tityus discrepans* scorpion venom acting against the SKBR3 breast cancer cell line. **Toxicon**, v. 56, n. 8, p.1497-1505, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.09.008>.

DU, Q.; HOU, X.; WANG, L.; ZHANG, Y.; XI, X.; WANG, H.; ZHOU, M.; DUAN, J.; WEI, M.; CHEN, T.; SHAW, C. AaeAP1 and AaeAP2: Novel Antimicrobial Peptides from the Venom of the Scorpion, *Androctonus aeneas*. **Toxins**, v. 7, n. 2, p.219-237, 23 jan. 2015. DOI:<http://dx.doi.org/10.3390/toxins7020219>.

DUZZI, Bruno. Purificação e Caracterização de Peptídeos Presentes no Veneno do Escorpião *Tityus serrulatus*. 2018. 140 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biotecnologia, Instituto de Pesquisas Tecnológicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

EL-BITAR, A. M.; SARHAN, M. M. H.; TAKAHARA, Y.; KOMOTO, M.; DENG, L.; MOUSTAFA, M. A.; HOTTA, H. Virocidal activity of Egyptian scorpion venoms against hepatitis C virus. **Virology Journal**, v. 12, n. 1, p.327-345, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-015-0276-6>.

FAN, S.; SUN, Z.; JIANG, D.; DAI, C.; MA, Y.; ZHAO, Z.; LIU, H.; WU, Y.; CAO, Z.; LI, W. BmKCT toxin inhibits glioma proliferation and tumor metastasis. **Cancer Letters**, v. 291, n. 2, p.158-166, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2009.10.011>.

FET, V.; SISSOM, D.; LOWE, G.; BRAUNWALDER, M. Catalog of the Scorpions of the World. New York: The New York Entomological Society, 2000.

FRAGA, I. T. V.; FILHO, M. L.; LIMA, O. C. O.; LACERDA-QUEIROZ, N.; GUIDINE, P. A. M.; MORAES, M. F. D.; ARAÚJO, R. N.; SANTOS, R. M.; MASSENSINI, A. R.; ARANTES, R. M. E.; TAVARES, J. C. Effects of tityustoxin on cerebral inflammatory response in young rats. **Neuroscience Letters**, v. 588, p.24-28, 2015. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.12.044>.

FU, Y-J.; YIN, I-T.; LIANG, A-L.; ZHANG, C-F.; WANG, W.; CHAI, B-F.; YANG, J-Y.; FAN, X-J. Therapeutic potential of chlorotoxin-like neurotoxin from the Chinese scorpion for human gliomas. **Neuroscience Letters**, v. 412, n. 1, p.62-67, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2006.10.056>.

GEORGINA, B.; GURROLA, E.; CAPES, M.; FERNANDO, Z.; LOURIVAL, Z.; POSSANI, D.; HÉCTOR H. Imperatoxin A, a Cell-Penetrating Peptide from Scorpion Venom, as a Probe of Ca²⁺-Release Channels/Ryanodine Receptors. **Pharmaceuticals**, v. 3, n. 4, p.1093-1107, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ph3041093>.

GUO, X.; MA, C.; DU, Q.; WEI, R.; WANG, L.; ZHOU, M.; CHEN, T.; SHAW, C. Two peptides, TsAP-1 and TsAP-2, from the venom of the Brazilian yellow scorpion, *Tityus serrulatus*: Evaluation of their antimicrobial and anticancer activities. **Biochimie** v. 95, n. 9, p.1784-1794, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2013.06.003>.

GUPTA, S.; DEBNATH, A.; SAHA, A.; GIRI, B.; TRIPATH, G.; VEDASIROMONI, J. R.; GOMES, A.; GOMES, A. Indian black scorpion (*Heterometrus bengalensis* Koch) venom induced antiproliferative and apoptogenic activity against human leukemic cell lines U937 and K562. **Leukemia Research**, v. 31, n. 6, p.817-825, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2006.06.004>.

GUPTA, S.; GOMES, A.; DEBNATH, A.; SAHA, A.; GOMES, A. Apoptosis induction in human leukemic cells by a novel protein Bengalin, isolated from Indian black scorpion venom: Through mitochondrial pathway and inhibition of heat shock proteins. **Chemico-biological Interactions**, v. 183, n. 2, p.293-303, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2009.11.006>.

JANG, S. H.; CHOI, S. Y.; RYU, P. D.; LEE, S.Y. Anti-proliferative effect of Kv1.3 blockers in A549 human lung adenocarcinoma in vitro and in vivo. **European Journal Of Pharmacology**, v. 651, n. 1-3, p.26-32, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.066>.

LAMEU, C. O Sistema Nervoso Central como alvo das Ações Anti-hipertensivas de um Peptídeo Rico em em Resíduos de Prolina do Veneno da *Bothrops jararaca*. 2009. 158 f. Tese (Doutorado) - Curso de Bioquímica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

LIU, Y-F.; HU, J.; ZHANG, J-H.; WANG, S-L.; WU, C-F. Isolation, purification, and n-terminal partial sequence of an antitumor peptide from the venom of the chinese scorpion *Buthus martensii karsch*. **Preparative Biochemistry and Biotechnology**, v. 32, n. 4, p.317-327, 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1081/pb-120015456>.

LIU, Y-F.; MA, R-L.; WANG, S-L.; DUAN, Z-Y.; ZHANG, J-H.; WU, J-H.; WU, C-F. Expression of an antitumor-analgesic peptide from the venom of Chinese scorpion *Buthus martensii karsch* in *Escherichia coli*. **Protein Expression And Purification**, v. 27, n. 2, p.253-258, 2003. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s1046-5928\(02\)00609-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1046-5928(02)00609-5).

LYONS, S. A.; NEAL, J.; SONTHEIMER, H. Chlorotoxin, a scorpion-derived peptide, specifically binds to gliomas and tumors of neuroectodermal origin. **Glia**, v. 39, n. 2, p.162-173, 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/glia.10083>.

MACHADO, R. J. A. Caracterização estrutural e avaliação da atividade biológica de uma nova hipotensina identificada no veneno do escorpião *Tityus stigmurus*. 2016. 133f. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.

MENDES, B. B. R.; HORTA, C. C. R.; CARMO, A. O.; BISCOTO, G. L.; MEDINA, D. F. S.; LEAL, H. G.; BRANDÃO-DIAS, P. F. P.; MIRANDA, S. E. M.; AGUIAR, C. J.; CARDOSO, V. N.; BARROS, A. L. B.; OLORTÉGUI, C. C.; LEITE, M. F.; KALAPOTHAKIS, E. CPP-Ts: a new intracellular calcium channel modulator and a promising tool for drug delivery in cancer cells. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p.1-13, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-33133-3>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Acidentes por animais peçonhentos – escorpião, 2019.

NAKAHATA, A. M.; OLIVA, M. L. V.; OKAMOTO, O. K. What's the importance of peptidases in cancer. **Einstein**, São Paulo, v. 2, n. 7, p.237-242, 2009.

OLIVEIRA, B. E.; FARIAS, K. J. S.; GOMES, D. L.; ARAÚJO,

J. M. G.; SILVA, W. D.; ROCHA, H. A. O.; DONADI, E. A.; FERNANDES-PEDROSA, M. F.; CRISPIM, J. C. O. Tityus serrulatus Scorpion Venom Induces Apoptosis in Cervical Cancer Cell Lines. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, p.1-8, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/5131042>.

OLVERA, F.; OLVERA, A. R. A.; DIAZ, P.; SEVCIK, C.; SALAZAR, V.; ALAGON, A.; HERNANDEZ, H.; D'SUZE, G. An efficient approach to clone and express active Neopladine 2, an anticancer peptide from Tityus discrepans scorpion venom. **Process Biochemistry**, v. 51, n. 5, p.624-631, 2016. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.procbio.2016.02.013>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Folha informativa – câncer, 2019.

PARENTE, Adriana Marina e Silva. Avaliação Estrutural e Análise das Atividades Biológicas de Peptídeos Análogos da Stigmurina Presentes na Peçonha do Escorpião Tityus stigmurus. 2017. 54 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Bioquímica, Instituto de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.

PINTO, A. C. O Brasil dos Viajantes e dos Exploradores e a Química de Produtos Naturais Brasileira. **Quim. Nova**, v. 18, p. 608-615, 1995.

PRENDINI, L.; WHEELER, W. C. Scorpion higher phylogeny and classification, taxonomic anarchy, and standards for peer review in online publishing. **Cladistics**, v. 21, n. 5, p.446-494, 2005. DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1096-0031.2005.00073.x>.

SCHWAB, A.; SCHURICHT, B.; SEEGER, P.; REINHARDT, J.; DARTSCH, P. C. Migration of transformed renal epithelial cells is regulated by K⁺ channel modulation of actin cytoskeleton and cell volume. **Pflügers Archiv European Journal of**

Physiology, v. 438, n. 3, p.330-337, 1999. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004240050917>.

SHAO, J-H.; CUI, Y.; ZHAO, M-Y.; WUB, C-F.; Yan-Feng LIUB, Y-F.; ZHANG, J-H. Purification, characterization, and bioactivity of a new analgesic-antitumor peptide from Chinese scorpion Buthus martensii Karsch. **Peptides**, v. 53, p.89-96, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.10.023>.

SHUSTER, S.; FROST, G.; CSOKA, A. B.; FORMBY, B.; STERN, R. Hyaluronidase reduces human breast cancer xenografts in SCID mice. **International Journal Of Cancer**. v. 102, n. 2, p.192-197, 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.10668>.

VENANCIO, E. J.; PORTARO, F. C. V.; KUNIYOSHI, A. K.; CAJADO-CARVALHO, D. PIDDE-QUEIROZ, G.; TAMBOURGI, D. V. Enzymatic properties of venoms from Brazilian scorpions of Tityus genus and the neutralisation potential of therapeutical antivenoms. **Toxicon**, v. 69, p.180-190, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.02.012>.

VIEGAS J.; C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p.326-337, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422006000200025>.

WANG, W.; YONG-HUA, J. I. Scorpion venom induces glioma cell apoptosis in vivo and inhibits glioma tumor growth in vitro. **Journal Of Neuro-oncology**, v. 73, n. 1, p.1-7, 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-004-4205-6>.

ZARGAN, J.; SAJAD, M.; UMAR, S.; NAIME, M.; ALI, S.; KHAN, H. A. Scorpion (Odontobuthus doriae) venom induces apoptosis and inhibits DNA synthesis in human neuroblastoma cells. **Molecular And Cellular Biochemistry**, v. 348, n. 1-2, p.173-181, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-010-0652-x>.

ZARGAN, J.; UMAR, S.; SAJAD, M.; NAIME, M.; ALI, S.; KHAN, H. A. Scorpion venom (Odontobuthus doriae) induces apoptosis by depolarization of mitochondria and reduces S-phase population in human breast cancer cells (MCF-7). **Toxicology In Vitro**, v. 25, n. 8, p.1748-1756, 2011. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2011.09.002>.

ZENG, X-C.; LI, W-X.; ZHU, S-Y.; PENG, F.; ZHU, Z-H.; WU, K-L.; YIANG, F-H. Cloning and characterization of a cDNA sequence encoding the precursor of a chlorotoxin-like peptide from the Chinese scorpion Buthus martensii Karsch. **Toxicon**, v. 38, n. 8, p.1009-1014, 2000. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0041-0101\(99\)00212-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0041-0101(99)00212-3).

ZHAO, Y.; CAI, X.; YE, T.; HUO, J.; ZHANG, S.; LIU, C.; CAO, P. Analgesic-antitumor peptide inhibits proliferation and migration of SHG-44 human malignant glioma cells. **Journal Of Cellular Biochemistry**, v. 112, n. 9, p.2424-2434, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.23166>.