

## Review Paper

# An Overview of Antimicrobial Peptides as Anticancer Agents



Ali Ganji<sup>1,2</sup> , Amir Mohammad Saeedi<sup>2</sup> , Ali Ghazavi<sup>3</sup> , \*Ghasem Mosayebi<sup>1,2</sup> 

1. Molecular and Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2. Department of Immunology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
3. Traditional and Complementary Medicine Research Center (TCMRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.



**Citation:** Ganji A, Saeedi AM, Ghazavi A, Mosayebi Gh. [An Overview of Antimicrobial Peptides as Anticancer Agents (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2019; 22(4):2-15. <https://doi.org/10.32598/JAMS.22.4.10>

 <https://doi.org/10.32598/JAMS.22.4.10>



### Article Info:

Received: 04 Nov 2018

Accepted: 12 Mar 2019

Available Online: 01 Oct 2019

### Keywords:

Antimicrobial Peptides (AMPs), Anticancer Peptides (ACPs), Cancer immunotherapy

## ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. Thus, it is important to find newer, more selective, and more effective therapies for this disease. One of these methods that have attracted many researchers is using anticancer peptides regarding their specificity, lower side effects, and higher effectiveness on the cancer cells. One type of anticancer peptides is antimicrobial peptides. Although they have already been studied and introduced as potential agents to fight infectious diseases, only recently they have been used as a new way of cancer treatment. For decades, antimicrobial peptides have been considered a component of the native immune system; however, they can also be used as anticancer peptides due to their mechanisms and properties. This new therapeutic approach can provide a promising pathway for optimal cancer treatment with fewer side effects.

## Extended Abstract

### 1. Introduction

Today, finding a suitable, inexpensive, and simple treatment for various cancers is essential [4]. One of these strategies is the use of Antimicrobial Peptides (AMPs), which are part of the innate immune response to microbes [6-8]. AMPs can act against cancer cells through various mechanisms such as apoptosis, activation of the immune system, and so on [7, 9]. In this study, we reviewed some of the most important types of AMPs.

### 2. Materials and Methods

The papers published in English were searched in Springer, ScienceDirect, PubMed, and Google Scholar databases by using the following keywords: Antimicrobial peptides, Anticancer peptides, Cationic peptides, as well as AMP names.

### 3. Results

#### AMPs with $\alpha$ -helical structure

LL-37 peptide is an antimicrobial agent derived from human cathelicidin [10]. Numerous studies have shown that

#### \* Corresponding Author:

Ghasem Mosayebi, PhD.

Address: Department of Immunology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Tel: +98 (918) 3495332

E-mail: ghasemmosayebi@arakmu.ac.ir

LL-37 and its analogs increase toxicity in cancer cells, and some have pointed to its role in cancer progression and metastasis [11]. Melittin is a water-soluble, linear, cationic, hemolytic, and amphipathic polypeptide containing 26 amino acids [20]. The results suggest that the inhibitory effect of melittin on the migration of breast cancer cells may be related to the inhibition of the mTOR (The mammalian target of rapamycin) pathway [24].

Bovine Antimicrobial Peptides (BAMPs) in two types of BMAP-27 and BMAP-28 with one and two amino acid sequences have been isolated from bovine cathelicidin [27, 28]. Treatment with BMAP-28 in human cancer cells of U937 and K562 results in pore opening in the mitochondrial membrane and eventually release of cytochrome c leading to cell death or apoptosis [29].

Cecropin A and B are another type of AMPs isolated from the hemolymph of a giant silk moth [31]. The effect of cecropin B on human gastric carcinoma cell lines showed that by decreasing the external currents, it reduced the pore formation of the membrane channels [31]. Magainin, as a specific cytotoxic substance for cancer cells, has been isolated from the skin of African clawed frogs [35]. The findings have indicated that magainin II has specific cytotoxicity against cancer cells and can induce apoptosis [37].

Aurein peptide is another AMP found in the skin secretions of Australian frogs [41]. This peptide has moderate anticancer activity against 52 of the 54 cancer cell lines [41, 43]. Another AMP is gaegurin, which is isolated from the skin of a Korean frog [45], and some studies have shown that gaegurin 5 and gaegurin 6 have specific cytotoxic activity against neoplastic cells [46].

Bufoforin-I is a 39 amino acid AMP that was first isolated from the stomach tissue of an Asian frog [47]. Numerous studies have shown that bufoforin II and bufoforin IIb (a synthetic analog of bufoforin II), exhibit specific cytolytic activity against 62 cancer cell lines [51].

#### AMPs with $\beta$ -sheet structure

Defensins are a group of cysteine- and arginine-rich cationic AMPs [52]. Xu et al. reported that the injection of  $\alpha$ -defensin-1 inhibited human lung adenocarcinoma cell growth in nude mice and induced their apoptosis [56]. Lactoferrin is a cationic AMP produced by the hydrolysis of lactoferrin [57]. Some studies have shown that bovine lactoferrin has great anticancer potential by activation of signaling pathways [58].

Another AMP is tachyplesin. In 2018, the combined effect of tachyplesin-I and cisplatin AMPs on tumor cells and normal human cells was studied. Results showed that their combined use reduced the effective cytotoxic dose and thus decreased non-specific toxicity [63].

## 4. Discussion

Although AMPs have been known for decades, it is only in the last decade that the study of their anticancer activities has increased, and they were referred to as Anticancer Peptides (ACPs). That is why we believe that in the coming years, the use of these peptides, due to their unique properties (influencing cancer cells), will be increased for the treatment of cancer, which is one of the greatest concerns of human society in the world. Another strategy is the combined use of peptides with conventional chemotherapeutic drugs, which reduces the cost of treatment, minimizes the problem of cancer resistance, and prevents its recurrence. Advances in the production of these peptides in a large-scale worldwide have made this treatment cheaper and more accessible to patients. However, there may be some limitations, such as the possible similarity of these peptides to their antigens or the stimulation of the immune system against these peptides. Finally, it can be said that these peptides have gone a long way in optimizing the treatment process for cancer and can provide a novel and less complicated treatment approach.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

This study was extracted from a research proposal approved by the Research Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences (Code: IRARAKMU1397.174).

### Funding

This review article has been sponsored by Arak University of Medical Sciences Vice-Chancellor for Research and Technology.

### Authors' contributions

Ideation and correction of article: Ghasem Mosayebi; Data gathering and writing modification: Ali Ghazavi; Primary drafting and modification of writing and drafting: Amir Mohammad Saeedifar; Study design, idea and preliminary drafting and correction text: Ali Ganji.

### Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Acknowledgements

The authors would like to thank the Deputy for Research and Technology and the Research Center for Molecular Medicine for their financial and spiritual support.

## مروری بر پپتیدهای ضد میکروبی به عنوان عوامل ضد سرطان

علی گنجی<sup>۱،۲</sup>، امیر محمد سعیدی<sup>۲</sup>، علی قضاوی<sup>۲</sup>، قاسم مسیبی<sup>۱،۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲- گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۳- مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

## چکیده

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۳ آبان ۱۳۹۷

تاریخ پذیرش: ۲۱ اسفند ۱۳۹۷

تاریخ انتشار: ۹ مهر ۱۳۹۸

## کلیدواژه‌ها:

ایمونوتراپی سرطان، پپتیدهای ضد سرطان، پپتیدهای ضد میکروبی

سرطان یکی از علت‌های اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان است، بنابراین دستیابی به روش‌های درمانی جدید، انتخابی و کارآمدتر اهمیت فراوانی دارد. یکی از این روش‌ها، استفاده از پپتیدهای ضد سرطان است که با توجه به انتخابی بودن، عوارض کمتر و اثربخشی بیشتر نسبت به سلول‌های سرطانی مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. یکی از انواع این پپتیدها، پپتیدهای ضد میکروبی است که اخیراً استفاده از آن‌ها به عنوان عوامل ضد سرطان به عنوان یک روش درمانی نوین در نظر گرفته شده است. پپتیدهای ضد میکروبی در چندین دهه قبل فقط به عنوان یکی از اجزای سیستم ایمنی ذاتی به حساب می‌آمدند، اما اکنون با توجه به مکانیسم‌ها و ویژگی‌های کشف‌شده آن‌ها، می‌توانند به عنوان پپتیدهای ضد سرطانی استفاده شوند. این روش درمانی نوین می‌تواند مسیری رو به پیشرفت را جهت درمان بهینه سرطان با عوارض کمتر برای این بیماری ارائه دهد.

## مقدمه

سرطان یکی از عوامل اصلی مرگ در سراسر جهان است که در دهه‌های گذشته پیشرفت قابل توجهی در زمینه تشخیص و درمان آن صورت گرفته است [۱، ۲]. انواع درمان‌های رایج سرطان عبارت‌اند از پرتودرمانی، شیمی‌درمانی و ترکیب آن‌ها که می‌توانند علاوه بر حذف سلول‌های سرطانی به ایجاد مقاومت، سمیت و صدمه به سلول‌های سالم منجر شوند [۳]. به طور کلی امروزه پیدا کردن یک راه درمانی مناسب، ارزان و با عوارض کمتر برای سرطان‌های مختلف یکی از دغدغه‌های اصلی تحقیقات در زمینه سرطان است [۴].

یکی از این راهکارها، استفاده از پپتیدهای ضد سرطان<sup>۱</sup> است که با توجه به انتخابی بودن نسبت به سلول‌های سرطانی، عوارض کمتر و اثربخشی آن‌ها مورد توجه بسیاری از دانشمندان قرار گرفته است [۵]. یکی از انواع پپتیدهای مورد استفاده، پپتید ضد میکروبی<sup>۲</sup> است که بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی در برابر میکروبی‌ها، در بسیاری از گونه‌هاست. این پپتیدها، دارای وزن

1. Anti Cancer Peptides (ACP)
2. Anti Microbial Peptides (AMP)

مولکولی کم (۴۰-۱۰۰ اسید آمینه) و ساختار آمفی‌پاتیک و کاتیونی هستند که به آن‌ها اجازه می‌دهد تا غشاهای منفی سلول‌های سرطانی (همانند باکتری‌ها) را هدف قرار دهند. در دهه‌های اخیر استفاده از این پپتیدها به عنوان عوامل ضد سرطان به عنوان یک روش درمانی نوین در نظر گرفته شده است [۶-۸]. پپتیدهای ضد میکروبی می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مختلفی مانند آپوپتوز، نکروز، لیز غشای سلولی، مهار کردن رگ‌زایی و فعال کردن سیستم ایمنی بر علیه سلول سرطانی فعالیت کنند [۹، ۷].

در این مقاله مروری، گروه جدیدی از عوامل ضد سرطان بررسی می‌شوند که با ساختار پپتیدی، برای بافت توموری دارای اختصاصیت هستند و احتمال مقاومت بدن در برابر سرطان را کاهش می‌دهند و سمیت کمتری برای سلول‌های نرمال بدن دارند؛ لذا این پپتیدها به عنوان یک عامل ضد سرطان، ویژگی هدف قرار دادن و آسیب‌رساندن به غشای سلول‌های سرطانی را بدون آسیب‌رساندن به سلول‌های غیر سرطانی و نرمال دارند. از نگاه ساختاری، AMPها یا پپتیدهای ضد میکروبی دارای دو ساختار شناخته‌شده آلفا هلیکال<sup>۳</sup> و  $\beta$ -sheet هستند. در پایگاه داده‌های AMP، بیش از صد نوع AMP با عنوان فعالیت

3.  $\alpha$ -helical

\* نویسنده مسئول:

دکتر قاسم مسیبی

نشانی: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه ایمنی‌شناسی.

تلفن: ۳۴۹۵۳۳۲ (۹۱۸) +۹۸

پست الکترونیکی: ghasemmosayebi@arakmu.ac.ir

جدول ۱. لیست پپتیدهای ضد میکروبی به همراه توالی اسید آمینه آن‌ها

نام پپتید	توالی اسید آمینه
BMAP-۲۷	GRFKRFRKKFKKLFKKLSPVIPLLHL
BMAP-۲۸	GGLRSLGRKILRAWKKYGPPIVPIIRI
Cecropin A	KWKLFKKIEKVGQNIRDGIKAGPAVAVVGQATQIAK
Cecropin B	KWKVFKKIEKMGRNIRNGIVKAGPAIAVLGEAKAL
LL۳۷	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES
Magainin ۲	GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS
Aurein	GLFDIIKKIAESF
Gaegurin ۵	FLGALFKVASKVLPSVKCAITKKC
Gaegurin ۶	FLPLLAGLAANFLPTIICFISYKC
Buforin I	AGRKGQGGKVRKAKTRSSRAGLQFPVGRVHRLLRKGNV
Buforin II	TRSSRAGLQFPVGRVHRLLRK
Mellitin	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ
HNP-۱	ACYCRIPACIAGERRYGTCTIYQGRLWAFCC
HNP-۲	CYCIPACIAGERRYGTCTIYQGRLWAFCC
HNP-۳	DCYCRIPACIAGERRYGTCTIYQGRLWAFCC
Lactoferricin	FKCRRWQWRMCKKLGAPSITCVRRAF
Tachyplesin I	KWCFRVCYRGICYRRCR



کراتینوسیت انسان (HaCaT و HEK293) می‌شود [۱۱]. همچنین یک پپتید کوتاه شده از ناحیه آمین LL-37، به نام LL-25، سیگنالینگ LL-37 را مهار می‌کند و باعث تغییراتی در مورفولوژی کلونی سلول‌های سرطانی می‌شود [۱۲]. علاوه بر این، وون حوسن<sup>۵</sup> و همکاران دریافتند LL-37 در سلول‌های سرطانی ریه انسان بیان شده و به عنوان عامل رشد عمل می‌کند [۱۳].

قسمتی از C-ترمینال LL-37 (HCAP18: 109 – 135) باعث آپوپتوزیس از طریق دپلاریزاسیون غشای میتوکندری و قطعه‌قطعه شدن DNA می‌شود و خاصیت ضد تکثیر روی بسیاری از سرطان‌ها مانند کارسینوم سلول سنگفرشی انسانی و سل لاین SAS-H1 از خود نشان می‌دهد [۱۴]. پژوهش‌های دیگر بیانگر این است که LL-37 از طریق فعال‌سازی سیگنالینگ<sup>۶</sup> به وسیله مکانیسم وابسته پروتئازوم‌ها، باعث جلوگیری از تکثیر سلولی در سرطان معده می‌شود [۱۵]. همچنین این پپتید می‌تواند باعث ایجاد فرایند آپوپتوزیس از طریق مسیر مرتبط با میتوکندری در سلول‌های لوسمی انسانی jurkat شود [۱۶].

5. Haussen

6. Bone Morphogenic Protein (BMP)

بالقوه ضد توموری مشخص شده‌اند که برای مشاهده لیست کامل آن‌ها می‌توان به پایگاه <http://aps.unmc.edu/AP/main.php> مراجعه کرد [۹]. در ادامه نتایج کاربرد برخی از انواع پپتیدهای ضد میکروبی با فعالیت ضد سرطانی را بررسی خواهیم کرد (جدول شماره ۱).

### پپتیدهای ضد سرطانی آلفا هلیکال

#### LL-۳۷

پپتید LL-37 به عنوان یک عامل ضد میکروبی مشتق شده از کاتلیسیدین انسانی است و نقش‌هایی نظیر تنظیم پاسخ التهابی، عاملی برای کموتاکسی سلول‌های سیستم ایمنی به مکان‌های زخم یا عفونت و تحریک رگ‌زایی را به این پپتید نسبت داده‌اند [۱۰]. مطالعات متعددی نشان می‌دهد LL-37 و آنالوگ‌های آن، علاوه بر اینکه باعث افزایش سمیت در سلول‌های سرطانی می‌شوند؛ در پیشرفت سرطان و متاستاز مؤثرند. بنابراین در مطالعه هیلبرن<sup>۴</sup> و همکاران، دریافتند بیان ترانس ژنیک LL-37 به طور قابل توجهی باعث افزایش پرولیفراسیون در سلول‌های

4. Heilborn

خشک آن را تشکیل می‌دهد. ناحیه N ترمینال آن عمدتاً دارای آمینواسیدهای هیدروفوبی و انتهای C ترمینال آن حاوی آمینواسیدهای مثبت و هیدروفیلی است. ملیتین می‌تواند به سطح غشای منفی سلول‌های سرطانی متصل شده و سپس کل دو لایه فسفولیپید غشا را با تشکیل حفره‌ها مختل کند. این امر همراه با نشت یون‌های اتمی و مولکول‌ها و افزایش نفوذپذیری غشاست که در نهایت به لیز شدن سلول منجر می‌شود. از مکانیسم‌های سایتوتوکسیک ملیتین برای از بین بردن سلول‌های سرطانی می‌توان به القای آپوپتوزیس، مکانیسم‌های جلوگیری از متاستاز و تهاجم سلول‌های سرطانی، ایجاد تغییر در سیکل‌های سلولی و تأثیر بر رگ‌زایی تومور اشاره کرد [۲۰].

به علت فقدان نسبی انتخابی بودن ملیتین برای سلول‌های سرطانی، تلاش‌ها برای هدف‌دار کردن ملیتین بدین گونه است که از ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ که در سلول‌های سرطانی انسان و اندوتلیوم مرتبط با تومور، بیش از حد بیان می‌شود، استفاده شده است [۲۱]. سلول‌های کارسینوم DU 145 و سلول‌های کارسینوم تخمدان SKOV3 که سطح بالایی از ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ را بروز می‌دهند، توسط ملیتین آویدین کونژوگه شده، کشته می‌شوند؛ این در حالی است که فیبروبلاست‌ها که دارای ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ کمتری هستند، کمتر تحت تأثیر اثرات سایتوتوکسیک این پپتید کونژوگه قرار می‌گیرند. علاوه بر این، تزریق داخل توموری ملیتین آویدین کونژوگه موجب کاهش قابل توجهی در رشد سلول‌های ملانوم B16 در موش سینژنیک می‌شود. همچنین آنتی‌بادی‌های اختصاصی تومور می‌توانند برای هدف قرار دادن ملیتین برای سلول‌های تومور استفاده شوند [۲۲]. ملیتین همچنین می‌تواند اثرات بیشتری روی سلول‌های سرطانی که دچار افزایش بیان Ras شده‌اند داشته باشد که این کار از طریق مکانیسم‌هایی شامل فعال سازی بیش از حد فسفولیپاز A2، نفوذ کلسیم و تخریب سلول‌های تغییر شکل یافته شده انجام می‌شود [۲۳].

همچنین نتایج نشان می‌دهد اثر مهار ملیتین روی مهاجرت سلول‌های سرطان سینه ممکن است به مهار مسیر mTOR مرتبط باشد [۲۴]. پژوهشی که در سال ۲۰۱۶ روی مکانیسم آپوپتوز این پپتید برای درمان سرطان معده انجام شد، مشخص کرد سل لاین SGC-7901 که در معرض ملیتین قرار دارد نسبت به گروه کنترل، مقدار سیتوکروم C و پروتئین‌های AIF افزایش یافته و سطح Smac/diablo کاهش می‌یابد [۲۵]. در سال ۲۰۱۴ در مطالعه دیگری، اثرات مهار ملیتین روی متاستاز و تهاجم القاشده توسط EGF<sup>۹</sup> سلول‌های سرطان سینه تأیید شد. علاوه بر این، ملیتین باعث مهار بیان MMP9 القاشده توسط EGF از طریق مسدود کردن مسیرهای Akt، PI3K، NF-κB و mTOR در این سلول‌ها می‌شود و همچنین شدت فسفوریلاسیون FAK را کاهش می‌دهد [۲۴].

FK-16، که یک قطعه کوتاه‌تر از LL-37 است، می‌تواند باعث آپوپتوزیس مستقل از کاسپازها و اتوفازی از طریق مسیر p53-Bcl-2/Bax در سلول‌های سرطانی روده بزرگ شود [۱۷].

بر خلاف AMP‌های دیگر، LL-37 برای سلول‌های یوکاریوتی در غلظت‌های ۳۰-۲۵ میلی‌مولار که ۳ تا ۵ برابر مقدار MIC آن است، سمی است. LL-37 می‌تواند به غشاهای لیپیدی متصل شود و سپس باعث تغییر شکل در سرگروه فسفولیپیدی آن شده و به ایجاد فشار در دو لایه لیپیدی منجر و در نهایت باعث ایجاد یک اختلال در قسمت هیدروفوبیکی غشا شود [۱۸]. همچنین این پپتید می‌تواند به عنوان یک شمشیر دولبه عمل کند؛ به گونه‌ای که در بعضی از انواع سرطان با آن مقابله می‌کند و در عین حال می‌تواند باعث وخیم‌تر شدن آن و افزایش تکثیر سلول‌های سرطانی شود. تمامی این مکانیسم‌ها بستگی به این دارد که LL-37 از چه طریقی با غشای سلول ارتباط برقرار می‌کند.

این پپتید زمانی که با گیرنده EGFR برخورد کند می‌تواند باعث افزایش تکثیر سلولی و کاهش پاسخ ایمنی ذاتی شود. همچنین از طریق برخورد با گیرنده‌های G-protein coupled receptor و FRP2 یا FRP1<sup>۱۰</sup> می‌تواند محرک فرایند آنژیوژنیزیس و کموتاکسی شود. بر اساس این یافته‌ها، شگفت‌آور نیست که LL-37 با پیشرفت سرطان و متاستاز مرتبط است. در واقع، بیان hCAP18 / LL-37 در سلول‌های سرطانی سینه افزایش می‌یابد و تولید آن در ناحیه اپی‌تلیوم سرطان‌های بدخیم سینه، بیشتر از اپیتلیال‌های معمولی یا تومورهای خوش‌خیم است [۱۹]. همچنین یک پپتید کوتاه‌شده از ناحیه آمین LL-37، به نام LL-25، سیگنالینگ LL-37 را مهار می‌کند و باعث تغییراتی در مورفولوژی کلونی سلول‌های سرطانی می‌شود.

بنابراین می‌توان گفت این پپتید یک هدف درمانی قابل پیشگیری برای جلوگیری از پیشرفت بیماری متاستاتیک در بعضی از انواع سرطان است، اگرچه مکانیسم‌های دقیق مولکولی آن هنوز به طور کامل مشخص نشده است [۱۲]. LL-37 در سرطان‌های پستان، ریه و پروستات باعث گسترش، تکثیر، مهاجرت و تومورزایی از طریق دریافت سیگنال گیرنده‌ها می‌شود، در حالی که در سرطان معده، روده بزرگ و سلول‌های T، می‌تواند باعث توقف گسترش و منجر به فرایند مرگ سلولی یعنی آپوپتوز و اتوفازی شود.

### ملیتین<sup>۸</sup>

ملیتین، یک پلی‌پپتید محلول در آب، خطی، کاتیونی، همولیتیک و آمفی‌پاتیک و شامل ۲۶ اسید آمینه است و به عنوان مولکول اصلی فارماکولوژیک زهر نیش زنبور، ۴۰ تا ۵۰ درصد از وزن

7. Formylpeptide Receptor-like 1

8. Mellitin

9. Epidermal Growth Factor (EGF)



### سکروپین<sup>۱۱</sup>

سکروپین A و B که از همولفن یک مگس ابریشم غول پیکر جدا شده است، ساختاری شامل دو آلفا هلیکس، دارای انتهای آمین آلفا پاتیک و انتهای کربوکسیلی هیدروفوبیک، با فعالیت سیتوتوکسیک ضدسرطان مرتبط با انتهای آمین هستند. سکروپین A و B می‌توانند انواع مختلفی از سلول‌های سرطانی انسان را در غلظت‌های مختلف که برای سلول‌های طبیعی یوکاریوتی مضر نیستند، لیز کنند [۳۱]. تأثیر سکروپین B در سلول کارسینوم معده انسانی، منجر به کاهش ایجاد منافذ کانال‌های غشای گذر می‌شود. سکروپین B ممکن است برای درمان سرطان‌های انسانی پتانسیل زیادی داشته باشد، زیرا این پپتید فعالیت‌های ضدتوموری در موش‌های حاوی سلول‌های آدنوکارسینوما کولون و همچنین فعالیت‌های سیتوتوکسیک در برابر سلول‌های سرطانی تخمدان مقاوم به دارو را از خود نشان داده است.

ترکیب سکروپین A و عوامل شیمی‌درمانی معمولی مانند 5-فلوروراسیل و سیتارابین<sup>۱۲</sup> در غلظت‌های خاصی، اثرات سیتوتوکسیک سینه‌زیک راروی سلول‌های لوسمی لنفوبلاستی انسان CCRF-SB از خود نشان می‌دهند [۳۱]. پپتید سکروپین-B به ایجاد کانال در غشای سلول‌های سرطانی منجر می‌شود؛ در حالی که آنالوگ سکروپین-B3 که متشکل از دو رشته آلفا هلیکس هیدروفوب است، موفق به ایجاد حفره در غشا نمی‌شود. همچنین آنالوگ سکروپین-B1 که دارای دو رشته آلفا هلیکس است، فعالیت سیتوتوکسیک قوی‌تری در برابر چندین رده از سلول‌های سرطانی لوسمی انسانی در غلظت‌های مختلف از خود نشان داده، اما تأثیری بر فیبروبلاست‌های طبیعی یا اریتروسیت‌های طبیعی انسان نداشتند [۳۲].

این یافته‌ها نشان می‌دهد انتهای آمین آلفا هلیکس با ویژگی آلفا پاتیک سکروپین-B می‌تواند با استفاده از قسمت‌های اسید آمینه‌ای و بازی خود، با مولکول‌های غشایی آنیونی ارتباط برقرار کند و فعالیت سیتوتوکسیک خود را در برابر سلول‌های سرطانی با این روش ایجاد کند، در حالی که انتهای کربوکسی آن چنین عملکردی ندارد. با وجود این، C ترمینال آلفا هلیکس این پپتید ممکن است نفوذپذیری غشا توسط این پپتیدها را افزایش دهد [۳۳]. در مطالعات اخیر که روی این پپتید انجام شده است، سمیت سکروپین A و آنالوگ آن (ABP-dHC-Cecropin) روی سه عدد از سل‌لاین‌های سرطان لوکمی و دو عدد از سل‌لاین‌های غیرسرطانی به اثبات رسید [۳۴].

### مگنین<sup>۱۳</sup>

مگنین به عنوان یک ماده سیتوتوکسیک اختصاصی برای

در سال ۲۰۱۴ در تحقیق دیگری که درباره مکانیسم تأثیر ملیتین روی سیکل‌های سلولی در سرطان هیپاتوسلولار انجام شد، متوجه شدند MEL مانع از تکثیر سلولی می‌شود؛ به طوری که CyclinD1 و CDK4 را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد. علاوه بر این، ملیتین قادر به افزایش بیان PTEN که یک نوع ژن سرکوبگر سرطان است، شده و در عین حال باعث تضعیف بیان هیستون داستیلاز می‌شود. درمان با ملیتین موجب کاهش فسفوریلاسیون Akt می‌شود [۲۶].

### BMAP<sup>۱۰</sup>

پپتیدهای BMAP در دو نوع BMAP-27 و BMAP-28 با توالی‌های ۲۷ و ۲۸ آمینواسیدی از کاتلیسیدین گاوی استخراج شده‌اند [۲۷]. انتهای آمین این پپتیدها خاصیت کاتیونی دارد و به نظر می‌رسد یک ساختار آلفا هلیکس آلفا پاتیک را تشکیل داده‌اند و دم هیدروفوبی این پپتیدها برای خاصیت سیتوتوکسیستی آن ضروری است. فعالیت سیتوتوکسیستی BMAP-27 و BMAP-28 بر سلول‌های نئوپلاستیک نشان داد غلظت ۱/۵ تا ۶ میکرومولار از پپتید BMAP، منجر به افزایش نفوذپذیری غشا، ورود یون کلسیم و قطعه‌قطعه شدن DNA و در نهایت موجب آپوپتوز سلول می‌شود [۲۸].

همچنین درمان با BMAP-28 در سلول‌های سرطانی انسانی U937 و K562، باعث باز شدن منافذی در غشای میتوکندری و کاهش سریع پتانسیل غشای این سلول‌ها می‌شود که در نهایت با آزاد شدن سیتوکروم C به شروع مرگ سلولی یا آپوپتوز منجر می‌شود [۲۹]. داده‌ها حاکی از آن است که BMAP-28 به طور قابل ملاحظه‌ای از تکثیر سلول‌های سرطان تیروئید در شرایط برون تنی جلوگیری می‌کند و باعث اثرات آپوپتوزی در این سلول سرطانی شده و با افزایش بیان کاسپازهای فعال ۳ و ۹، سطوح رونویسی و ترجمه آن‌ها را افزایش می‌دهد و همچنین، بیان ماتریکس متالوپروتئینازهای ۳- و ۹ تحت درمان با BMAP-28 کاهش می‌یابد که این امر نشان دهنده کاهش فعالیت متاستاتیک سلول‌های سرطانی تحت درمان با این پپتید است [۳۰].

استفاده از غلظت‌های بالاتر این پپتید باعث ایجاد پاسخ‌های درمانی بهتری نشده و در بعضی موارد شاهد کاهش قابل ملاحظه‌ای از نوتروفیل‌ها و اریتروسیت‌های طبیعی بدن انسان هستیم، زیرا با وجود خاصیت سیتوتوکسیک پپتیدهای BMAP-27 و BMAP-28 در غلظت‌های کم در برابر سلول‌های سرطانی؛ در غلظت‌های بالا برای لنفوسیت‌های فعال شده انسانی نیز دارای خاصیت سمیت هستند.

11. Cecropin

12. Cytarabine

13. Magainin

10. Bovine Myeloid Antimicrobial Peptide

و می‌تواند باعث به‌هم‌ریختن یکپارچگی غشا به طور وابسته به غلظت شود [۴۲]. این پپتید، فعالیت ضدسرطانی متوسطی را در برابر ۵۲ مورد از ۵۴ سل‌لاین‌های سرطانی مورد تأیید NCI<sup>۱۵</sup>، بدون آسیب‌رساندن به سلول‌های پستانداران از خود نشان داده است [۴۳]، [۴۱]. در مطالعات اخیر که در سال ۲۰۱۷ که روی سلول‌های MCF-7 با استفاده از پپتیدهای Aurein 1 و 2 انجام شد، مشخص شد این پپتیدها در یک غلظت معین دارای خاصیت لیزکننده غشایی هستند و می‌توانند با اثر روی غشای سلولی، باعث خروج کلسیم شوند که یک ماده فلورسانس جهت تشخیص نشت<sup>۱۶</sup> در غشای لیپیدی است [۴۴].

### گاگورین<sup>۱۷</sup>

گاگورین که از پوست یک قورباغه کره‌ای جدا می‌شود، دارای یک ساختار رندوم کویل در محلول آبی و یک ساختار آمفی‌پاتیک آلفاهلیکال در محیط‌های غشایی است. گاگورین ۵ و ۶ هر یک از ۲۴ ریشه اسیدآمینه‌ای تشکیل شده‌اند و هر دو به عنوان آنالوگ پپتیدی سنتتیک، قادر به انتخاب گزینشی انواع مختلف سلول‌های سرطانی انسانی، از جمله HCT116 کولون و سلول‌های کارسینوم پستان MCF-7 هستند، در حالی که کمترین فعالیت همولیتیک را از خود نشان می‌دهند [۴۵]. برخی از مطالعات نشان داده‌اند گاگورین-۵ و گاگورین-۶ دارای فعالیت اختصاصی سیتوتوکسیک در برابر سلول‌های نئوپلاستیکی هستند [۴۶].

گاگورین-۶ و آنالوگ‌های پپتیدی و سنتتیک آن دارای طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های سیتوتوکسیک در برابر سلول‌های سرطانی انسانی همراه با کمترین سمیت سلولی برای سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی و حداقل فعالیت همولیتیک هستند. علاوه بر این، گاگورین-۶ می‌تواند از طریق مکانیسم آپوپتوز به عنوان عامل سیتوتوکسیسیته در برابر سلول‌های سرطان پستان MCF-7 باشد، زیرا شواهدی از DNA fragmentation در سلول‌های سرطانی که با این پپتید مواجه شده بودند، وجود دارد [۴۵].

### بوفورین<sup>۱۸</sup>

بوفورین-۱ یک پپتید ۳۹ اسیدآمینه‌ای است که برای اولین بار از بافت معده قورباغه آسیایی جدا شده است. بوفورین-۱۱ که از بوفورین-۱ ساخته می‌شود، یک پپتید ۲۱ آمینواسیدی است که فعالیت ضد میکروبی قوی‌تری را نسبت به پپتید اصلی آن، یعنی بوفورین-۱ نشان می‌دهد [۴۷]. بوفورین‌ها از طریق انتقال به سلول، بدون افزایش نفوذپذیری در غشا و در نتیجه اتصال به اسیدنوکلئیک می‌توانند باعث مرگ سلولی شوند [۴۸]. برخلاف

سلول‌های سرطانی، از پوست قورباغه پنجه‌ای آفریقایی جدا شده است [۳۵]. مگنین شامل ۲۱ تا ۲۷ آمینواسید با یک ساختار ثانویه آلفاهلیکس است که ساختار کاتیونی و هیدروفوبی دارد. یکی از آنالوگ‌های این پپتید مگنین-۲ است. مگنین-۲ و آنالوگ‌های قوی‌تر آن، شامل مگنین A، B و G هستند که به علت ایجاد کانال‌های یونی  $\alpha$ -Helical به آسیب به غشای سلول‌های سرطانی منجر می‌شوند. فرایند اختصاصیت بالا برای غشای سلول‌های سرطانی توسط مگنین-G کشف شده است، در حالی که مگنین-B قوی‌ترین آنالوگ سنتتیک از نظر سایتوتوکسیسیته است [۳۶]. این یافته‌ها نشان می‌دهد مگنین-۲ در برابر سلول‌های سرطانی دارای سیتوتوکسیسیته اختصاصی است و می‌تواند باعث ایجاد آپوپتوز شود. مگنین-۲ ممکن است یک شیوه درمانی جدید و مؤثر در درمان سرطان کولون با اثرات بسیار کم سیتوتوکسیک برای سلول‌های طبیعی باشد [۳۷].

مگنین-۲ و آنالوگ‌های آن می‌توانند دو رده از سلول‌های سرطانی شامل هماتوپوئیتیک و تومورهای بافتی را در غلظت‌های ۵ تا ۱۰ برابر کمتر از غلظت‌های مؤثر مگنین که برای لنفوسیت‌های خون محیطی انسان یا نوتروفیل‌ها سمی هستند، به‌سرعت لیز کنند [۳۸]. مگنین-۲ همچنین فعالیت‌های سیتوتوکسیک اختصاصی در برابر چندین رده از سلول‌های سرطانی شامل سلول‌های سرطانی مثانه در انسان با میانگین IC<sub>50</sub> تقریباً ۲۰۰ میکرومولار را از خود نشان می‌دهد [۳۹]. مگنین A و مگنین G مانع رشد سلول‌های کوچک سرطانی ریه انسانی، از جمله انواع سلول‌های تومور مقاوم به دارو، با غلظت IC<sub>50</sub> تقریباً ۹ میکرومولار می‌شود [۴۰]. در مطالعه‌ای که اخیراً در سال ۲۰۱۶ درباره درمان سرطان کلورکتال انجام شد، مگنین-۲ باعث جلوگیری از زنده ماندن رده سل‌لاین سرطانی colo320 DM در غلظت ۸۹/۳ نانومولار شد [۳۷].

### آئورین<sup>۱۴</sup>

پپتیدهای آئورین یک خانواده پپتیدی کشف‌شده در ترشحات پوستی قورباغه‌های استرالیایی هستند که با در نظر گرفتن طول و سائزشان طبقه‌بندی می‌شوند. پپتید آئورین ۱/۲ یکی از کوتاه‌ترین پپتیدها در این خانواده با ۱۳ آمینواسید است که از نظر ساختاری، دارای خاصیت آمفی‌پاتیک است که با قسمت‌های هیدروفوب و هیدروفیلی، در امتداد محور ماریچج آلفا هلیکس آن‌ها تشکیل می‌شود و یکی از قوی‌ترین پپتیدهای ضد میکروبی است [۴۱]. این پپتید کاتیونی به آسانی در حضور غشای فسفولیپیدی، به حالت آلفا هلیکس تبدیل می‌شود و به طور عادی می‌تواند به غشاهایی با بار معمولی نیز وصل شود؛ این در حالی است که دارای افینیتی بسیار بالاتری نسبت به غشاهای آنیونی مانند غشای سلول‌های سرطانی است [۴۲]. معمولاً تعامل این پپتید با غشا، روی سطح آن رخ داده

15. National Cancer Institute

16. Leakage

17. Gaegurin

18. Buforin

14. Aurein





از بین رفتن یکپارچگی غشا انجام می‌شود. سایتوتوکسیستی وابسته به HNP ممکن است باعث آسیب به DNA شود، زیرا شکست‌های DNA تکرار شده در سلول‌های هدف HNP شناسایی شده است و قطعاتی در اندازه‌های نوکلوزوم که مشخصه آپوپتوز هستند، مشاهده نشد. عملکرد این پپتید روی حیات، تکثیر و اختلال در سیکل‌های سلول‌های سرطانی نشان داده است. دیفنسین در غلظت‌های کمتر به طور قابل توجهی باعث تحریک پرولیفراسیون و زنده ماندن سلول‌های سرطانی می‌شود و در غلظت‌های بالاتر منجر به مهار قابل توجه، تکثیر و مهاجرت سلولی یا متاستاز می‌شود [۵۲].

غلظت‌های بالاتر از ۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر از 2، 1-HNP و 3 باعث سرکوب سنتز DNA در سلول‌های کارسینوما سلول‌های کلیه و همچنین کاهش حیات سلولی سلول‌های سرطانی می‌شود [۵۴]. در غلظتهای ۱ تا ۱۰۰ نانومولار hBD-4 به طور قابل توجهی باعث تحریک پرولیفراسیون و زنده ماندن سلول‌های سرطانی می‌شود و پیشرفت سلول‌های سرطانی از طریق نقاط بازرسی G2/M را افزایش می‌دهد و در کل باعث افزایش فعالیت سلولی می‌شود. در درمان این سلول‌ها با غلظت ۵۰۰ نانومولار، rec-hBD-4 منجر به اثرات متقابل شده و مهار قابل توجه تکثیر و حیات سلول، انسداد چرخه سلولی در نقاط بازرسی G1/S، مهار متاستاز و تشکیل کلنی از اثرات این پپتید در غلظت بالاتر است [۵۳].

اثرات ضدسرطان دیفنسین-۳ انسانی (hBD3) و همولوگ آن Defb14، پس از ۹ روز تزریق مداوم روی مدل موشی سرطان ریه، به طور قابل توجهی قوی‌تر از فعالیت سایر ایزوفرم‌های دیفنسین بود [۵۵]. در سال ۲۰۰۸ زو<sup>۲۴</sup> و همکارانش نشان دادند تزریق داخل توموری دیفنسین-۱ آلفا باعث جلوگیری از رشد سلول‌های آدنوکارسینوم ریه انسان در موش‌های نادر<sup>۲۵</sup> شده و باعث آپوپتوز این سلول‌ها می‌شود [۵۶].

### لاکتوفرین<sup>۲۶</sup>

لاکتوفرین یک AMP کاتیونی تولید شده توسط هیدرولیز لاکتوفیرین و یک پروتئین متصل‌شونده به آهن است که در گرانول‌های ترشحی نوتروفیل‌ها و در مایعات مترشحه مانند شیر و بزاق وجود دارد. لاکتوفرین گاو یا LfcinB دارای اثرات سایتوتوکسیک در برابر بسیاری از انواع مختلف سلول‌های سرطانی موشی و انسانی، از جمله سلول‌های لوسمی، سلول‌های فیبروسارکوم، کارسینوم‌های مختلف و سلول‌های نوروبلاستوماست. فعالیت سایتوتوکسیک لاکتوفرین B-در برابر سلول‌های سرطانی به میزان زیادی بستگی به ساختار آمفی‌پاتیکی

چندین پپتید کاتیونی دیگر، بوفورین-II اثرات سایتوتوکسیک در برابر سلول‌های طبیعی یوکاریوتی از خود نشان نمی‌دهد. به عنوان مثال، بوفورین-II حتی در غلظت بیش از ۲۰۰ برابر مورد نیاز برای مهار رشد باکتری (MIC)، تقریباً در برابر اریتروسیت‌های انسانی فعالیت غیرهمولایتیک دارد [۴۹]. همچنین هنگامی که فعالیت سایتوتوکسیک آن روی سلول‌های TM12 فیبروبلاستی انسان اندازه‌گیری شد، بوفورین-II هیچ تأثیری روی حیات سلولی سلول‌ها در غلظت ۱۰۰ میکرومولار نداشت [۵۰].

یک مطالعه دیگر نشان داد بوفورین-II و بوفورین-IIb که یک آنالوگ مصنوعی بوفورین-III است، فعالیت سایتولیتیک اختصاصی در برابر ۶۲ سلول‌های سرطانی با غلظت پپتیدی C<sub>50</sub> در رنجی حدود ۲۴ μg/mL از خود نشان می‌دهد [۵۱]. بوفورین-IIb به طور اختصاصی سلول‌های سرطانی را از طریق تعامل با گانگلیوزیدهای سطح سلول، هدف قرار می‌دهد. این اختصاصیت به طور عمده، ناشی از عدم توانایی پپتید برای نفوذ در غشاهای سلول‌های طبیعی است. سطح غیر قابل نفوذ غشای سلول‌های طبیعی پستانداران، عمدتاً از فسفولیپیدها و استرول‌هاست و همین امر باعث نفوذناپذیری این غشاها توسط این پپتید می‌شود. بوفورین-IIb سپس غشای سلول سرطانی را بدون آسیب‌رساندن به آن متوقف می‌کند و باعث آپوپتوز وابسته به میتوکندری می‌شود. این پپتید اثرات سایتوتوکسیک زیادی را هنگام تزریق به تومورهای جامد در موش‌های دارای کمبود P53 از خود نشان می‌دهد. این نتایج نشان می‌دهد بوفورین-IIb ممکن است یک کورسوی امید نوینی در جهت درمان بسیاری از سرطان‌ها باشد [۵۱].

### پپتیدهای ضدسرطانی دارای ساختار β-sheet

#### دیفنسین<sup>۱۹</sup>

دیفنسین‌ها گروهی از AMP‌های کاتیونی غنی از سیستئین و آرژنین و حاوی ۲۹ تا ۴۵ اسید آمینه هستند. برخی از آن‌ها به عنوان آلفا دیفنسین، توسط نوتروفیل انسانی<sup>۲۰</sup> تولید شده که از HNP-1 تا HNP-4 نام‌گذاری می‌شوند یا توسط سلول‌های پنت<sup>۲۱</sup> در ایلئوم انسان ساخته شده و به نام‌های HD5<sup>۲۲</sup> و HD6 نامیده می‌شوند. دسته دیگری از خانواده بتا دیفنسین‌های انسانی<sup>۲۳</sup> شناسایی شده‌اند که شش عضو این خانواده (hBD-1 تا hBD-6) عمدتاً توسط سلول‌های اپیتلیال ترشح می‌شوند [۵۲].

کشته‌شدن سلول‌های تومور توسط 2، 1-HNP و 3 شامل یک روند اتصال به غشاست که احتمالاً از طریق تعاملات الکترواستاتیک و پس از آن کم‌شدن سریع پتانسیل غشا و

19. Defensin

20. Human Neutrophil Peptide (HNP)

21. Paneth

22. Human Defensins-5

23. Human Beta Defensins (HBD)

24. Xu

25. Nude

26. Lactoferricin

و بار مثبت خالص این پپتیدها دارد [۵۷].

تحقیقاتی که روی این پپتید انجام شده، نشان می‌دهد مصرف لاکتوفریسین موجود در شیر گاو در طولانی‌مدت می‌تواند تعداد سلول‌های تکثیر یافته را کاهش دهد و با افزایش این فاز، باعث ازدیاد زمان ترمیم DNA شود و از این طریق از ایجاد شدن سلول‌های سرطانی جلوگیری کند [۵۸]. همچنین برخی مطالعات نشان می‌دهد لاکتوفریسین گاو توانایی ضدسرطانی بسیار زیادی از طریق فعال‌سازی آبشارهای سیگنالینگ، شامل القای پروتئین P53، آپوپتوزیس و آنتی‌آنژیوژنیزس دارد [۵۸].

در سال ۲۰۱۸ اثرات سیتوتوکسی مستقیم این پپتید روی رده سلولی HNSCC مقاوم و حساس به سیس‌پلاتین، بررسی شد که با کاهش IL-6 و PD-L1 همراه بود و این یعنی LfcinB ممکن است بر مقاومت در برابر سیس‌پلاتین غلبه کند. در موش‌هایی که رشد HNSCC گزینگر مقاومت به سیس‌پلاتین داشتند، پس از تزریق LfcinB به مدت سه روز در مقایسه با حیوانات گروه کنترل کاهش قابل توجهی در حجم تومور از خود نشان دادند [۵۹].

در سال ۲۰۱۷ که از مشتقات دایمریک و تترامریک حاوی موتیف RRWQWR از LfcinB روی سل‌لاین‌های سرطان سینه یعنی MDA-MB-468 و MDA-MB-231 استفاده کردند، در هر دو مورد سیتوتوکسیسیتی را روی سلول‌ها ارزیابی کردند و شاهد اثرگذاری این مشتقات در از بین رفتن این سل‌لاین‌های سرطانی بودند [۶۰].

### تاکی پلسین ۳۷

هوموسیت خرگوش نعل اسبی، منبع این AMP کاتیونی است که شامل ۱۷ اسیدآمینه است. این پپتید دارای صفحات بتا همراه با پیوندهای دی‌سولفیدی است. این ساختار اجازه می‌دهد تا تمام شش اسیدآمینه بازی آن، یعنی لایزین و آرژینین در سطح پپتید و در دسترس قرار گرفته و ساختاری آمفی‌پاتیک را به وجود آورد [۶۱]. تاکی پلسین-۱ می‌تواند در هیالورونان موجود در سلول‌های سرطان انسانی که دارای بیان بیش از حد هیالورونان هستند و همچنین به عنوان جزء مکمل C1q سرم در بدن انسان، منجر به فعال شدن مسیر کمپلمان کلاسیک و لیز شدن سلول سرطانی شود [۶۲].

اخیراً چندین مورد مطالعه روی این پپتید صورت گرفته که اهمیت این پپتید در درمان سرطان را نشان می‌دهد. در سال ۲۰۱۸ درباره اثر ترکیبی پپتیدهای ضد میکروبی تاکی پلسین-۱ و سیس‌پلاتین بر سلول‌های تومور و سلول‌های طبیعی انسان مطالعه شد. آزمون MTT و فلوسایتومتری نشان داد تاکی پلسین-۱ به طور انتخابی و اختصاصی سلول‌های سرطانی را همراه به سیس‌پلاتین به طور وابسته به غلظت می‌تواند تحت تأثیر قرار

دهد. آزمایش‌هایی نشان داد استفاده ترکیبی از تاکی پلسین-۱ و سیس‌پلاتین موجب کاهش دُز موثر سیتوتوکسیک و همچنین کاهش دُز سمیت غیراختصاصی آن می‌شوند [۶۳].

در سال ۲۰۱۷ اثرات استیل‌اسیون N ترمینال و اضافه کردن گروه امید انتهای C ترمینال، بر ویژگی‌های سیتوتوکسیک تاکی پلسین-۱ بررسی شد و تاکی پلسین-۱ اصلاح‌شده در برابر سلول‌های تومور و سلول‌های طبیعی، سیتوتوکسیسیتی بیشتری از خود نشان داد. فعالیت‌های همولیتیک تاکی پلسین-۱ اصلاح‌شده نیز بیشتر از مولکول اولیه آن بود. در مقایسه با تاکی پلسین-۱ اصلاح‌نشده، این پپتید با اصلاح C و N ترمینال، مقاومت بیشتری در برابر تجزیه پروتئولیتیک در سرم تازه انسان از خود نشان می‌دهد [۶۴].

### نتیجه‌گیری

اگرچه AMPها در چندین دهه قبل شناخته شده‌اند، اما تنها در دهه اخیر است که تعداد مقالات مربوط به فعالیت‌های ضدسرطانی آن‌ها افزایش یافته و از آن‌ها به عنوان پپتیدهای ضدسرطانی (ACP) یاد می‌کنند. به همین علت بر این باوریم که در سال‌های آینده، این پپتیدها به علت ویژگی‌های منحصر به فردشان در راستای تأثیرگذاری روی سلول‌های سرطانی، پیشرفت مهمی در درمان بیماری سرطان که از بزرگترین نگرانی‌های جامعه بشری در جهان است، رقم خواهند زد. استراتژی دیگری که مورد توجه قرار گرفته است، استفاده ترکیبی از پپتیدها با داروهای مرسوم شیمی‌درمانی است که هزینه‌های درمان را کاهش می‌دهد و باعث به حداقل رساندن مشکل مقاومت به سرطان و جلوگیری از عود مجدد آن می‌شود. پیشرفت‌هایی در جهت تولید این پپتیدها در مقیاس بزرگ در جهان صورت گرفته است تا این روش درمانی، برای بیماران ارزان‌تر و قابل‌دسترس‌تر باشد. هر چند محدودیت‌هایی از جمله شباهت احتمالی این پپتیدها با آنتی‌ژن‌های خودی یا تحریک سیستم ایمنی علیه این پپتیدها می‌تواند وجود داشته باشد. در نهایت با توجه به مطالب گفته شده می‌توان پیش‌بینی کرد این پپتیدها مسیری رو به پیشرفت در جهت بهینه‌سازی روند درمان بیماری سرطان را طی کرده و می‌توانند یک روش درمانی نوین و با عوارض کم را ارائه دهند.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله مروری با کد اخلاق IR.ARAKMU. REC.1397.179 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک ثبت شده است.

#### حامی مالی

این مقاله مروری از حمایت مالی و معنوی معاونت

تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اراک برخوردار بوده است.

### مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی و اصلاح مقاله: قاسم مسیبه؛ جمع‌آوری اطلاعات و اصلاح نگارشی: علی قضاوی؛ نگارش پیش‌نویس اولیه و جمع‌آوری اطلاعات و اصلاحات نگارشی: امیر محمد سعیدی‌فر؛ طراحی مطالعه و ایده‌پردازی و نگارش پیش‌نویس اولیه و اصلاح نگارشی متن: علی گنجی.

### تعارض منافع

طبق نظر نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

### تشکر و قدردانی

از کلیه همکاران در معاونت تحقیقات و فناوری و مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی که با حمایت مالی و معنوی در نگارش این مقاله مروری ما را پشتیبانی کردند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌کنیم.

## References

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12):2893-917. [DOI:10.1002/ijc.25516] [PMID]
- [2] Nourbakhsh P, Ganji A, Farahani I, Hosseini R, Yeganeh F, Mirzaee R, et al. Adipokine omentin-1: A diagnostic tool in breast cancer. *Int J Basic Sci Med*. 2018; 3(2):89-93. [DOI:10.15171/ijbsm.2018.16]
- [3] Harris F, Dennison SR, Singh J, Phoenix DA. On the selectivity and efficacy of defense peptides with respect to cancer cells. *Med Res Rev*. 2013; 33(1):190-234. [DOI:10.1002/med.20252] [PMID]
- [4] Panahi Z, Abdoli A, Mosayebi G, Mahdavi M, Bahrami F. Subcutaneous administration CpG-ODNs acts as a potent adjuvant for an HIV-1-tat-based vaccine candidate to elicit cellular immunity in BALB/c mice. *Biotechnol Lett*. 2018; 40(3):527-33. [DOI:10.1007/s10529-017-2497-9] [PMID]
- [5] Hoskin DW, Ramamoorthy A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1778(2):357-75. [DOI:10.1016/j.bbame.2007.11.008] [PMID] [PMCID]
- [6] Wang Z, Wang G. APD: The antimicrobial peptide database. *Nucleic Acids Res*. 2004; 32(suppl. 1):D590-D2. [DOI:10.1093/nar/gkh025] [PMID] [PMCID]
- [7] Eftehadifar M, Halabian R, Fooladi A, Ghazavi A, Mosayebi G. Anticancer effects of Staphylococcal Enterotoxin type B on U266 cells co-cultured with Mesenchymal Stem Cells. *Microb Pathog*. 2017; 113:438-44. [DOI:10.1016/j.micpath.2017.11.024] [PMID]
- [8] Schweizer F. Cationic amphiphilic peptides with cancer-selective toxicity. *Eur J Pharmacol*. 2009; 625(1-3):190-4. [DOI:10.1016/j.ejphar.2009.08.043] [PMID]
- [9] Chernysh S, Kim S, Bekker G, Pleskach V, Filatova N, Anikin V, et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. *Proc Natl Acad Sci*. 2002; 99(20):12628-32. [DOI:10.1073/pnas.192301899] [PMID] [PMCID]
- [10] Tokumaru S, Sayama K, Shirakata Y, Komatsuzawa H, Ouhara K, Hanakawa Y, et al. Induction of keratinocyte migration via transactivation of the epidermal growth factor receptor by the antimicrobial peptide LL-37. *J Immunol*. 2005; 175(7):4662-8. [DOI:10.4049/jimmunol.175.7.4662] [PMID]
- [11] Weber G, Chamorro CI, Granath F, Liljegren A, Zreika S, Saidak Z, et al. Human antimicrobial protein hCAP18/LL-37 promotes a metastatic phenotype in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2009; 11(1):R6. [DOI:10.1186/bcr2221] [PMID] [PMCID]
- [12] Wang C, Tian LL, Li S, Li HB, Zhou Y, Wang H, et al. Rapid cytotoxicity of antimicrobial peptide tempoprin-1CEa in breast cancer cells through membrane destruction and intracellular calcium mechanism. *PLOS One*. 2013; 8(4):e60462. [DOI:10.1371/journal.pone.0060462] [PMID] [PMCID]
- [13] von Haussen J, Koczulla R, Shaykhi R, Herr C, Pinkenburg O, Reimer D, et al. The host defence peptide LL-37/hCAP-18 is a growth factor for lung cancer cells. *Lung Cancer*. 2008; 59(1):12-23. [DOI:10.1016/j.lungcan.2007.07.014] [PMID]
- [14] Okumura K, Itoh A, Isogai E, Hirose K, Hosokawa Y, Abiko Y, et al. C-terminal domain of human CAP18 antimicrobial peptide induces apoptosis in oral squamous cell carcinoma SAS-H1 cells. *Cancer Lett*. 2004; 212(2):185-94. [DOI:10.1016/j.canlet.2004.04.006] [PMID]
- [15] Wu WKK, Sung JY, To KF, Yu L, Li HT, Li ZJ, et al. The host defense peptide LL-37 activates the tumor-suppressing bone morphogenetic protein signaling via inhibition of proteasome in gastric cancer cells. *J Cell Physiol*. 2010; 223(1):178-86. [DOI:10.1002/jcp.22026] [PMID]
- [16] Mader JS, Mookherjee N, Hancock RE, Bleackley RC. The human host defense peptide LL-37 induces apoptosis in a calpain- and apoptosis-inducing factor-dependent manner involving bax activity. *Mol Cancer Res*. 2009; 7(5):689-702. [DOI:10.1158/1541-7786.MCR-08-0274] [PMID]
- [17] Ren SX, Shen J, Cheng AS, Lu L, Chan RL, Li ZJ, et al. Correction: FK-16 derived from the anticancer peptide LL-37 induces caspase-independent apoptosis and autophagic cell death in colon cancer cells. *PLOS One*. 2015; 10(6):e0131750. [DOI:10.1371/journal.pone.0131750] [PMID] [PMCID]
- [18] Dürr UH, Sudheendra U, Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1758(9):1408-25. [DOI:10.1016/j.bbame.2006.03.030] [PMID]
- [19] Heilborn JD, Nilsson MF, Jimenez CIC, Sandstedt B, Borregaard N, Tham E, et al. Antimicrobial protein hCAP18/LL-37 is highly expressed in breast cancer and is a putative growth factor for epithelial cells. *Int J Cancer*. 2005; 114(5):713-9. [DOI:10.1002/ijc.20795] [PMID]
- [20] Rady I, Siddiqui IA, Rady M, Mukhtar H. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Lett*. 2017; 402:16-31. [DOI:10.1016/j.canlet.2017.05.010] [PMID] [PMCID]
- [21] Vihinen P, Kähäri VM. Matrix metalloproteinases in cancer: Prognostic markers and therapeutic targets. *Int J Cancer*. 2002; 99(2):157-66. [DOI:10.1002/ijc.10329] [PMID]
- [22] Russell PJ, Hewish D, Carter T, Sterling-Levis K, Ow K, Hattarki M, et al. Cytotoxic properties of immunoconjugates containing melittin-like peptide 101 against prostate cancer: In vitro and in vivo studies. *Cancer Immunol Immunother*. 2004; 53(5):411-21. [DOI:10.1007/s00262-003-0457-9] [PMID]
- [23] Sharma S. Melittin-induced hyperactivation of phospholipase A2 activity and calcium influx in ras-transformed cells. *Oncogene*. 1993; 8(4):939-47.
- [24] Jeong YJ, Choi Y, Shin JM, Cho HJ, Kang JH, Park KK, et al. Melittin suppresses EGF-induced cell motility and invasion by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in breast cancer cells. *Food Chem Toxicol*. 2014; 68:218-25. [DOI:10.1016/j.fct.2014.03.022] [PMID]
- [25] Kong GM, Tao WH, Diao YL, Fang PH, Wang JJ, Bo P, et al. Melittin induces human gastric cancer cell apoptosis via activation of mitochondrial pathway. *World J Gastroenterology*. 2016; 22(11):3186-95. [DOI:10.3748/wjg.v22.i11.3186] [PMID] [PMCID]
- [26] Zhang H, Zhao B, Huang C, Meng XM, Bian EB, Li J. Melittin restores PTEN expression by down-regulating HDAC2 in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *PLOS One*. 2014; 9(5):e95520. [DOI:10.1371/journal.pone.0095520] [PMID] [PMCID]
- [27] Skerlavaj B, Gennaro R, Bagella L, Merluzzi L, Riso A, Zanetti M. Biological characterization of two novel cathelicidin-derived peptides and identification of structural requirements for their antimicrobial and cell lytic activities. *J Biol Chem*. 1996; 271(45):28375-81. [DOI:10.1074/jbc.271.45.28375] [PMID]
- [28] Riso A, Zanetti M, Gennaro R. Cytotoxicity and apoptosis mediated by two peptides of innate immunity. *Cell Immunol*. 1998; 189(2):107-15. [DOI:10.1006/cimm.1998.1358] [PMID]
- [29] Riso A, Braidot E, Sordano MC, Vianello A, Macrì F, Skerlavaj B, et al. BMAP-28, an antibiotic peptide of innate immunity, induces cell death through opening of the mitochondrial permeability transition pore.

- Mol Cell Biol. 2002; 22(6):1926-35. [DOI:10.1128/MCB.22.6.1926-1935.2002] [PMID] [PMCID]
- [30] Zhang D, Wan L, Zhang J, Liu C, Sun H. Effect of BMAP28 on human thyroid cancer TT cells is mediated by inducing apoptosis. *Oncol Lett.* 2015; 10(4):2620-6. [DOI:10.3892/ol.2015.3612] [PMID] [PMCID]
- [31] Hui L, Leung K, Chen H. The combined effects of antibacterial peptide cecropin A and anti-cancer agents on leukemia cells. *Anticancer Res.* 2002; 22(5):2811-6. [PMID]
- [32] Srisailam S, Kumar T, Arunkumar A, Leung K, Yu C, Chen H. Crumpled structure of the custom hydrophobic lytic peptide cecropin B3. *Eur J Biochem.* 2001; 268(15):4278-84. [DOI:10.1046/j.1432-1327.2001.02345.x] [PMID]
- [33] Hung SC, Wang W, Chan SI, Chen HM. Membrane lysis by the antibacterial peptides cecropins B1 and B3: A spin-label electron spin resonance study on phospholipid bilayers. *Biophys J.* 1999; 77(6):3120-33. [DOI:10.1016/S0006-3495(99)77142-0]
- [34] Sang M, Zhang J, Zhuge Q. Selective cytotoxicity of the antibacterial peptide ABP-dHC-Cecropin A and its analog towards leukemia cells. *Eur J Pharmacol.* 2017; 803:138-47. [DOI:10.1016/j.ejphar.2017.03.054] [PMID]
- [35] Zasloff M. Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: Isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987; 84(15):5449-53. [DOI:10.1073/pnas.84.15.5449] [PMID] [PMCID]
- [36] Cruciani RA, Barker JL, Zasloff M, Chen HC, Colamonici O. Antibiotic magainins exert cytolytic activity against transformed cell lines through channel formation. *Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci.* 1991; 88(9):3792-6. [DOI:10.1073/pnas.88.9.3792] [PMID] [PMCID]
- [37] Arasu P, Ganesan N, Sivasubramanian S, Gunasekaran P. Antitumoral and apoptotic effects of magainin II against COLO 320 DM cancer cell line. *International J Pharm Sci Res.* 2016; 7(7):2951-8.
- [38] Jacob L, Zasloff M. Potential therapeutic applications of magainins and other antimicrobial agents of animal origin. *Antimicrob pept.* 1994; 186:197-223. [DOI:10.1002/9780470514658.ch12] [PMID]
- [39] Lehmann J, Retz M, Sidhu SS, Suttman H, Sell M, Paulsen F, et al. Antitumor activity of the antimicrobial peptide magainin II against bladder cancer cell lines. *Eur Nourol.* 2006; 50(1):141-7. [DOI:10.1016/j.eururo.2005.12.043] [PMID]
- [40] Ludtke SJ, He K, Wu Y, Huang HW. Cooperative membrane insertion of magainin correlated with its cytolytic activity. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 1994; 1190(1):181-4. [DOI:10.1016/0005-2736(94)90050-7]
- [41] Rozek T, Wegener KL, Bowie JH, Olver IN, Carver JA, Wallace JC, et al. The antibiotic and anticancer active aurein peptides from the Australian Bell Frogs *Litoria aurea* and *Litoria raniformis*: The solution structure of aurein 1.2. *Eur J Biochemistry.* 2000; 267(17):5330-41. [DOI:10.1046/j.1432-1327.2000.01536.x] [PMID]
- [42] Shahmiri M, Enciso M, Mechler A. Controls and constrains of the membrane disrupting action of Aurein 1.2. *Sci Rep.* 2015; 5:16378. [DOI:10.1038/srep16378] [PMID] [PMCID]
- [43] Laadhari M, Arnold AA, Gravel AE, Separovic F, Marcotte I. Interaction of the antimicrobial peptides caerin 1.1 and aurein 1.2 with intact bacteria by 2 H solid-state NMR. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2016; 1858(12):2959-64. [DOI:10.1016/j.bbamem.2016.09.009] [PMID]
- [44] Armbrrecht L, Gabernet G, Kurth F, Hiss JA, Schneider G, Dittrich PS. Characterisation of anticancer peptides at the single-cell level. *Lab on a Chip.* 2017; 17(17):2933-40. [DOI:10.1039/C7LC00505A] [PMID] [PMCID]
- [45] Kim S, Kim SS, Bang YI, Kim SJ, Lee BJ. In vitro activities of native and designed peptide antibiotics against drug sensitive and resistant tumor cell lines. *Peptides.* 2003; 24(7):945-53. [DOI:10.1016/S0196-9781(03)00194-3]
- [46] Won HS, Seo MD, Jung SJ, Lee SJ, Kang SJ, Son WS, et al. Structural determinants for the membrane interaction of novel bioactive undeca-peptides derived from gaegurin 5. *J med Chem.* 2006; 49(16):4886-95. [DOI:10.1021/jm050996u] [PMID]
- [47] Park CB, Kim MS, Kim SC. A novel antimicrobial peptide from *bufo gargarizans*. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 218(1):408-13. [DOI:10.1006/bbrc.1996.0071] [PMID]
- [48] Park CB, Kim HS, Kim SC. Mechanism of action of the antimicrobial peptide buforin II: buforin II kills microorganisms by penetrating the cell membrane and inhibiting cellular functions. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 244(1):253-7. [DOI:10.1006/bbrc.1998.8159] [PMID]
- [49] Kobayashi S, Takeshima K, Park CB, Kim SC, Matsuzaki K. Interactions of the novel antimicrobial peptide buforin 2 with lipid bilayers: Proline as a translocation promoting factor. *Biochem.* 2000; 39(29):8648-54. [DOI:10.1021/bi0004549] [PMID]
- [50] Takeshima K, Chikushi A, Lee KK, Yonehara S, Matsuzaki K. Translocation of analogues of the antimicrobial peptides magainin and buforin across human cell membranes. *J Biol Chem.* 2003; 278(2):1310-5. [DOI:10.1074/jbc.M208762200] [PMID]
- [51] Lee HS, Park CB, Kim JM, Jang SA, Park IY, Kim MS, et al. Mechanism of anticancer activity of buforin IIb, a histone H2A-derived peptide. *Cancer Lett.* 2008; 271(1):47-55. [DOI:10.1016/S0304-3835(98)00189-X] [PMID]
- [52] Ganz T. Defensins and other antimicrobial peptides: a historical perspective and an update. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2005; 8(3):209-17. [DOI:10.2174/1386207053764594]
- [53] Gerashchenko O, Zhuravel E, Skachkova O, Khranovska N, Filonenko V, Pogrebnoy P, et al. Biologic activities of recombinant human-beta-defensin-4 toward cultured human cancer cells. *Exp Oncol.* 2013; 35(2):76-82. [PMID]
- [54] Müller CA, Markovic-Lipkovski J, Klatt T, Gamper J, Schwarz G, Beck H, et al. Human  $\alpha$ -defensins HNP-1, -2, and -3 in renal cell carcinoma: Influences on tumor cell proliferation. *Am J Pathol.* 2002; 160(4):1311-24. [DOI:10.1016/S0002-9440(10)62558-8]
- [55] Hanaoka Y, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Ishii M, Nagase T, Kurihara H, et al. In vitro and In vivo anticancer activity of human  $\beta$ -Defensin-3 and its mouse homolog. *Anticancer Res.* 2016; 36(11):5999-6004. [DOI:10.21873/anticancer.11188] [PMID]
- [56] Xu N, Wang YS, Pan WB, Xiao B, Wen YJ, Chen XC, et al. Human  $\alpha$ -defensin-1 inhibits growth of human lung adenocarcinoma xenograft in nude mice. *Mol Cancer Ther.* 2008; 7(6):1588-97. [DOI:10.1158/1535-7163.MCT-08-0010] [PMID]
- [57] Hunter H, Vogel H. Laetoferrin: A lactoferriin peptide with an antimicrobial, antiviral, antitumor and immunological properties. *Cell Mol Life Sci.* 2005; 62:2588-98. [DOI:10.1007/s00018-005-5373-z] [PMID]
- [58] Freiburghaus C, Janicke B, Lindmark-Månsson H, Oredsson S, Paulsson M. Lactoferrin treatment decreases the rate of cell proliferation of a human colon cancer cell line. *J Dairy Sci.* 2009; 92(6):2477-84. [DOI:10.3168/jds.2008-1851] [PMID]



- [59] Zhang P, Liu J, Li W, Li S, Han X. Lactoferricin B reverses cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma cells through targeting PD-L1. *Cancer Med.* 2018; 7(7):3178-87. [DOI:10.1002/cam4.1529] [PMID] [PMCID]
- [60] Vargas Casanova Y, Rodríguez Guerra JA, Umaña Pérez YA, Leal Castro AL, Almanzar Reina G, García Castañeda JE, et al. Antibacterial synthetic peptides derived from bovine lactoferricin exhibit cytotoxic effect against MDA-MB-468 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines. *Mol.* 2017; 22(10):1641. [DOI:10.3390/molecules22101641] [PMID] [PMCID]
- [61] Rao AG. Conformation and antimicrobial activity of linear derivatives of tachyplesin lacking disulfide bonds. *Arch Biochem Biophys.* 1999; 361(1):127-34. [DOI:10.1006/abbi.1998.0962] [PMID]
- [62] Chen J, Xu XM, Underhill CB, Yang S, Wang L, Chen Y, et al. Tachyplesin activates the classic complement pathway to kill tumor cells. *Cancer Res.* 2005; 65(11):4614-22. [DOI:10.1158/0008-5472.CAN-04-2253] [PMID]
- [63] Kuzmin D, Emel'yanova A, Kalashnikova M, Panteleev P, Ovchinnikova T. In Vitro Study of Antitumor Effect of Antimicrobial Peptide Tachyplesin I in Combination with Cisplatin. *Bull Exp Biol Med.* 2018; 165(2):220-4. [DOI:10.1007/s10517-018-4134-6] [PMID]
- [64] Kuzmin D, Emelianova A, Kalashnikova M, Panteleev P, Ovchinnikova T. Effect of N-and C-terminal modifications on cytotoxic properties of antimicrobial peptide tachyplesin I. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 162(6):754-7. [DOI:10.1007/s10517-017-3705-2] [PMID]