Antimicrobial Peptides: ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคมะเร็ง?

สกาวรัตน์ กันทะวงศ์[1-2]
[1]ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น
[2]มหาวิทยาลัยขอนแก่น, กลุ่มวิจัยมะเร็งแบบองค์รวม

Antimicrobial Peptides: Alternative Therapy for Cancer Treatment?

Sakawrat Kanthawong[1-2]
[1]Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen province, Thailand
[2]Khon Kaen University, Comprehensive Cancer Research Group (KKU CCRG)

เพปไทด์ต้านจุลชีพ (antimicrobial peptides) เป็นเพปไทด์สายสั้น มีบทบาทสำคัญในกลไกการป้องกันตัวของร่างกาย (host defense mechanism) ต่อการบุกรุกของเชื้อจุลชีพก่อโรคในสิ่งมีชีวิตหลายชนิด รวมไปถึงในมนุษย์ จึงทำให้เพปไทด์เป็นที่สนใจในการถูกนำไปพัฒนาเป็นยาต้านจุลชีพ ไม่นานมานี้มีการรายงานเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ ของเพปไทด์ ไม่ว่าจะเป็นเพปไทด์จากธรรมชาติหรือเพปไทด์ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้น โดยกลไกการทำลายเซลล์มะเร็งของเพปไทด์ เกิดจากเพปไทด์ต้านจุลชีพส่วนใหญ่ประกอบด้วยกรดอะมิโนที่มีประจุเป็นบวกไปจับกับโมเลกุลที่เป็นประจุลบ ซึ่งพบที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์มะเร็งเช่นเดียวกับที่พบในเชื้อจุลชีพ แล้วทำให้เกิดการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ด้วยรูปแบบต่าง ๆ ทั้งที่เป็นกลไกแบบเดียวกับที่พบในเชื้อจุลชีพ และกลไกที่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ยิ่งไปกว่านั้นกลไกในการออกฤทธิ์ของเพปไทด์ เหล่านี้ไม่ต้องการตัวรับที่จำเพาะในการจับกับเซลล์มะเร็ง ทำให้โอกาสที่เซลล์มะเร็งจะดื้อต่อสารกลุ่มนี้เกิดขึ้นน้อย ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ในอนาคตจะนำเพปไทด์ต้านจุลชีพไปใช้ในการรักษาทางเลือกหรือใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

คำสำคัญ: โรคมะเร็ง, การรักษาโรคมะเร็ง, เพปไทด์ต้านจุลชีพ, เพปไทด์ต้านมะเร็ง

Antimicrobial peptides are small peptide molecules that are part of innate immunity in various organisms. They have been reported as effective alternatives for combat many infectious diseases which are caused by Gram positive and Gram negative bacteria, virus, fungi and protozoa. Recently, several studies reported the anticancer activity of various antimicrobial peptides, both from natural sources and synthetic peptides. Most of antimicrobial peptides are generally cationic and amphipathic, which enable the peptides to interact with the anionic molecules that are present in the membrane of cancer cells and microorganism. Then, disrupt the membrane integrity via several mechanisms or unknown mechanisms as well. Moreover, antimicrobial peptides are not directed to a specific extracellular or intercellular receptors, and these may decrease some resistance mechanisms of cancer cells. Therefore, antimicrobial peptides may be developed as new potential anticancer agents or may synergize with the existing chemotherapeutic drugs.

Keyword: Cancer, Cancer Therapy, Antimicrobial peptides, Anticancer peptides

ศรีนครินทร์เวชสาร 2558; 30 (2): 191-199. ♦ Srinagarind Med J 2015; 30 (2): 191-199.

บทนำ

โรคมะเร็ง (cancer) เป็นกลุ่มโรคสำคัญของคนที่ปัจจุบันยังคงมีอัตราการตายสูง เกิดจากการที่เซลล์ในร่างกายมีความผิดปกติในระดับสารพันธุกรรม คือ เกิดการเปลี่ยนแปลงหรือกลายพันธุ์ (mutation) ในยีนที่ส่งผลให้เซลล์มีการเจริญเติบโตมีการแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวนเซลล์รวดเร็ว และมากกว่าปกติ เกิดเป็นกลุ่มก้อนเซลล์ผิดปกติ เมื่อเกิดขึ้นที่อวัยวะใดก็จะเรียกชื่อตามอวัยวะนั้น เมื่อก้อนเซลล์มีขนาดใหญ่ขึ้นก็จะมีผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะดังกล่าว นอกจากนี้ยังสามารถแพร่เซลล์ที่ผิดปกติดังกล่าวไปยังอวัยวะอื่นๆ ข้างเคียง โดยรายงานจาก The International Agency for Research on Cancer หรือ IARC ระบุว่าในระหว่างปี ค.ศ. 2008 มีผู้ป่วยโรคมะเร็งทั่วโลกเป็นจำนวน 12.7 ล้านคน ในจำนวนนี้เสียชีวิตเป็นจำนวน 7.6 ล้านคน[1] นอกจากนี้ยังมีรายงานเพิ่มเติมว่ามะเร็งที่พบบ่อย ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็ง เต้านม และมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก[1, 2]

วิธีการรักษาโรคมะเร็งที่ได้รับการยอมรับในปัจจุบัน คือ การผ่าตัดและการใช้เคมีบำบัด แต่ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว ต้องอาศัยปัจจัยหลายประการทำให้โอกาสที่จะประสบความสำเร็จในการรักษาเป็นไปได้น้อย และถึงแม้จะประสบความสำเร็จในการรักษาก็มีโอกาสที่จะกลับมาเป็นได้อีก[3] แนวทางการคิดค้นหาสารต้านมะเร็งหรือวิธีการรักษาโรคมะเร็งใหม่ ๆ ในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นไปยังประสิทธิภาพของยาหรือวิธีการรักษาให้มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งสูงและเป็นอันตรายสำหรับผู้ป่วยน้อยที่สุด ซึ่งสารดังกล่าวมีหลากหลายกลุ่ม ได้แก่ สารสกัดจากธรรมชาติ, DNA-alkylating agents, hormone agonists/antagonists และ antimetabolites แต่สารต้านมะเร็งเหล่านี้ก็ยังมีความจำเพาะไม่มากพอและยังมีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติอีกด้วย[4, 5]

ยิ่งไปกว่านั้น แม้ว่าสารต้านมะเร็งเหล่านี้หรือแม้กระทั่งยาที่ใช้รักษาในปัจจุบันจะสามารถผ่านเข้าสู่เซลล์มะเร็งได้แล้ว แต่เซลล์มะเร็งก็มีกลไกในการดื้อต่อสารและยา โดยการเพิ่ม drug transporters เพื่อขับยาออกจากเซลล์[6] นอกจากนี้ยังมีกลไกการดื้อต่อยาอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น มีกลไกการซ่อมแซม DNA ที่เสียหาย[7] การศึกษาหาสารต้านมะเร็งชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งเหล่านี้ จึงเป็นประเด็นที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน

เพปไทด์ต้านจุลชีพ (antimicrobial peptides) เป็นเพปไทด์สายสั้น มีบทบาทสำคัญในกลไกการป้องกันตัวของร่างกาย (host defense mechanism) ต่อการบุกรุกของเชื้อจุลชีพก่อโรคในสิ่งมีชีวิตหลายชนิด รวมไปถึงในมนุษย์ ซึ่งในปัจจุบันมีการค้นพบและมีการศึกษาเพปไทด์ต้านจุลชีพมากกว่าร้อยชนิด[8] เพปไทด์ต้านจุลชีพมีโครงสร้างหลายรูปแบบ ได้แก่ α-helical, cysteine-rich และ β-sheet ซึ่งส่วนใหญ่จะประกอบด้วยกรดอะมิโนชนิด histidine (his), arginine (arg), proline (pro) และ tryptophan (trp) เพปไทด์ต้านจุลชีพจะมีฤทธิ์แบบกว้าง (broad spectrum) ในการทำลายเชื้อจุลชีพได้หลายชนิด เช่น แบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ เชื้อรา และไวรัส แม้กระทั่งแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ โดยกลไกในการทำลายเชื้อจะมาจากคุณสมบัติของเพปไทด์ที่เป็น amphipathic ประกอบด้วยประจุบวกและความเป็น hydrophobic ซึ่งเหมาะสมกับการทำปฏิกิริยา (electrostatic interaction) กับเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อจุลชีพที่ประกอบด้วยไขมันชนิดที่เป็นประจุลบแบบไม่จำเพาะ แล้วจะทำให้เกิดการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อจุลชีพ จนทำให้เชื้อตายในที่สุด ซึ่งกลไกในการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อจุลชีพมีหลายรูปแบบ เช่น สามารถทำให้เกิดรูรั่วที่เยื่อหุ้มเซลล์ได้ (barrel stave หรือ toroidal pore models) หรือสะสมบนเยื่อหุ้มเซลล์ แล้วทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อจุลชีพบางลงจนเกิด membrane dissolution (carpet model) จากคุณสมบัติของเพปไทด์ที่มีเป้าหมายในทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อจุลชีพอย่างรวดเร็ว ทำให้ลดโอกาสที่เชื้อจุลชีพจะดื้อต่อเพปไทด์[9] นอกจากนี้เพปไทด์ต้านจุลชีพยังมีคุณสมบัติอื่น ๆ ที่น่าสนใจอย่างเช่น สามารถจับกับไลโพโพลีแซคคาไรด์ (lipopoly saccharide) ของเชื้อแบคทีเรียเพื่อยับยั้งไม่ให้มีการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน[10] สามารถจับกับ DNA และโปรตีนต่าง ๆได้[11] และมีความสามารถในการเป็น immunomodulator เช่น สามารถกระตุ้นการสร้าง cytokines และ chemokines[12] และยังเพิ่มประสิทธิภาพการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบ Adaptive ได้อีกด้วย

การเพิ่มจำนวนของเชื้อจุลชีพที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ใช้อยู่ในปัจจุบันเป็นปัญหาที่สำคัญมาก แต่เนื่องจากเพปไทด์เหล่านี้ไม่ได้ต้องการตัวรับที่เฉพาะเจาะจงในการจับกับเซลล์จุลชีพ อาศัยเพียง electrostatic interaction ระหว่างเพปไทด์และโมเลกุลที่มีประจุเป็นลบบนเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อจุลชีพ ส่งผลให้โอกาสที่เชื้อจุลชีพที่จะดื้อต่อสารกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดขึ้นน้อย ทำให้เพปไทด์ต้านจุลชีพได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในการศึกษาค้นคว้าเพื่อนำไปพัฒนาใช้เป็นยาต้านจุลชีพ ต่อมาก็มีรายงานพบว่าเพปไทด์ต้านจุลชีพหลายชนิดมีคุณสมบัติต้านเซลล์มะเร็งได้หลากหลายชนิด

การจัดกลุ่มกลไกการออกฤทธิ์ และความจำเพาะของเพปไทด์ต่อเซลล์มะเร็ง

เพปไทด์ต้านจุลชีพสามารถแบ่งกลุ่มตามชนิดของเซลล์ที่เพปไทด์สามารถทำลายได้ เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ (1) เพปไทด์ต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์เชื้อจุลชีพเซลล์มะเร็ง แต่ไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์ปกติของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และ (2) เพปไทด์ต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์เชื้อจุลชีพเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมด้วย[13, 14] โดยกลไกและความจำเพาะในการทำลายเซลล์มะเร็งของเพปไทด์ต้านจุลชีพแบ่งออกเป็น 2 เกณฑ์ คือ กลไกที่ทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ (membranolytic mechanism) และกลไกที่ไม่ทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ (non-membranolytic mechanism) ซึ่งความจำเพาะของกลไกที่ทำลายเยื่อหุ้มเซลล์มะเร็ง จะขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของเพปไทด์ต้านจุลชีพ และเซลล์เป้าหมาย[15] โดยทั่วไปเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม มีคุณสมบัติที่แตกต่างกันหลายประการ ได้แก่ ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์มะเร็งจะประกอบไปด้วยประจุลบ[15] คล้ายกับเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย เนื่องจากมีโมเลกุลของ phospholipid phosphatidyl serine (PS), O-glycosylated mucins, sialylated gangliosides และ heparin sulfate เป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งในระหว่างที่เซลล์ปกติเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (transformation) ไปเป็นเซลล์มะเร็งนั้น โมเลกุลของสารที่มีประจุลบเหล่านี้

จะเกิดขึ้น และจะสะสมอยู่ในบริเวณ phospholipid ของเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้ถูกทำลายโดยเพปไทด์ต้านจุลชีพที่มีประจุรวมเป็นบวกได้ง่าย ซึ่งแตกต่างจากเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ปกติที่จะประกอบด้วยโมเลกุลที่มีประจุเป็นกลาง (zwitterionic) เพราะประกอบด้วย cholesterol เป็นจำนวนมาก[14, 15] นอกจากนี้เซลล์มะเร็งยังมีความเป็นของไหล (fluid) มากกว่าเซลล์ปกติ[16,17] ทำให้สามารถถูกทำลายได้ง่ายอีกด้วย เพปไทด์ต้านจุลชีพกลุ่มที่ทำลายเฉพาะเซลล์มะเร็ง และเชื้อจุลชีพก็อาศัยคุณสมบัติเหล่านี้ในการแยกเซลล์มะเร็ง และเชื้อจุลชีพออกจากเซลล์ปกติ นอกจากนี้พื้นที่ผิวของเซลล์ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ควบคุมเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของเพปไทด์ต้านจุลชีพ ซึ่งในเซลล์ที่มีพื้นที่ผิวมาก เช่น มะเร็งที่เกิดขึ้นบริเวณ microvili ในทางเดินอาหารก็เพิ่มโอกาสในการที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์มะเร็งจะเจอกับเพปไทด์ต้านจุลชีพให้มากขึ้นด้วย[18-20]

ในการศึกษาผลของเพปไทด์ต้านจุลชีพต่อเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ ได้มีการแบ่งกลุ่มของเซลล์ที่ศึกษาเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ (1) solid tumor คือ ก้อนของมะเร็งที่เกิดขึ้นที่อวัยวะต่าง ๆ ไม่มีบริเวณที่เป็น cysts หรือ ของเหลว และ (2) hematological tumor เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เกิดขึ้นในไขกระดูก และต่อมน้ำเหลือง ได้แก่ leukemia, myeloma และ lymphoma โดยเพปไทด์ต้านจุลชีพที่มีการศึกษามีหลากหลายกลุ่ม ซึ่งจะกล่าวถึงในบางกลุ่มที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง และกลุ่มที่เป็นเพปไทด์ชนิดใหม่

1) solid tumors คือ ก้อนมะเร็งที่เกิดจากเซลล์ที่มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะต่างไปจากเซลล์ปกติ ซึ่งมีรายงานถึงเพปไทด์ต้านจุลชีพหลายชนิดที่ออกฤทธิ์ด้วยกลไกหลายแบบต่อมะเร็งกลุ่มนี้ ดังนี้

Defensin เป็นเพปไทด์ต้านจุลชีพที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 29-45 ตัว มีโครงสร้างเป็น β-sheet มีกรดอะมิโนชนิด cysteine และ arginine อยู่เป็นจำนวนมาก Defensin สามารถพบได้ในสิ่งมีชีวิตหลายชนิด โดยในมนุษย์สามารถพบได้ในเซลล์เม็ดเลือดขาว กลุ่ม neutrophiles มีรายงานพบว่า human defensin ชนิด HNP-1 สามารถออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งชนิด oral squamous carcinoma ได้[21] ซึ่งในปี ค.ศ. 2009 Iwaski และคณะ ก็ได้ทำการศึกษาเพปไทด์ต้านจุลชีพในกลุ่มที่เป็นอนุพันธุ์สังเคราะห์ของ Defensin ที่พบในแมลงปีกแข็ง จำนวน 4 ชนิด คือ D-peptide A, B, C และ D ซึ่งสามารถทำลายเซลล์มะเร็งของ cervical cancer และ lung cancer ได้ [22] โดยกลไกการทำลายเกิดจาก electrostatic interaction ระหว่างเพปไทด์กับเซลล์มะเร็ง แล้วเกิดการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์อย่างรวดเร็วจนทำให้เซลล์สูญเสีย membrane integrity เกิดรูรั่วจนเซลล์ตายในที่สุด นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า human defensin ชนิด HNP-1, 2 และ 3 ในความเข้มข้นสูง (> 25 μg/ml) สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ DNA ของ renal carcinoma cell line ได้ ซึ่งในขณะเดียวกันก็สามารถทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ได้ด้วยเช่นกัน[23]

Magainins เป็นเพปไทด์ต้านจุลชีพที่พบบริเวณผิวหนังของกลุ่มสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำ ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 21-27 ตัว มีโครงสร้างเป็น α-helical secondary structure ซึ่งมีรายงานว่ามีฤทธิ์ทำลายทำลายเซลล์มะเร็งของมนุษย์ได้ โดยเฉพาะ Magainin 2 และอนุพันธุ์สังเคราะห์ (Magainin A, B และ G) ที่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้โดยการสร้าง ion-conducting α-helical channels ที่เยื่อหุ้มเซลล์[24] นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าอนุพันธ์ Magainin 2 สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของ Hela cells โดยไม่ต้องอาศัยพลังงานและตัวรับเฉพาะ[25] ซึ่งเมื่อผ่านเข้าสู่ cytosol ของเซลล์มะเร็งแล้วจะทำการกระตุ้นกระบวนการ Apoptosis ผ่านการควบคุมโดยไมโทคอนเดรีย[26] มีการศึกษาเพิ่มเติมว่าอนุพันธ์สังเคราะห์ของ Magainin 2 ได้แก่ Magainin A และ G ที่ถูกออกแบบมาให้มีโครงสร้างเป็น α-helical มากขึ้น และลดความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติเมื่อเทียบกับเพปไทด์ต้นแบบ แต่ยังคงความสามารถในการยับยั้งการเจริญของ human small cell lung cell line ที่เป็นเซลล์ที่ดื้อต่อยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็ง เช่น Doxorubicin (DOX) นอกจากนี้ยังพบอีกว่า Magainin A และ G สามารถเสริมฤทธิ์ยาเคมีบำบัด cisplatin (DDP) และ etoposide (VP-16) ได้ เพปไทด์ทั้งสองชนิดนี้ จึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพื่อลดผลข้างเคียงของยา[27]

Cathelicidin เป็นเพปไทด์ต้านจุลชีพกลุ่มที่พบได้ในสิ่งมีชีวิตหลากหลายชนิด รวมทั้งในมนุษย์ด้วยซึ่งพบเพปไทด์ต้านจุลชีพในกลุ่มนี้เพียงชนิดเดียว คือ LL-37/hCAP-18 ที่พบได้ในเซลล์หลายชนิด เช่น ใน neutrophils หรือ squamous epithelial cells จะทำการออกฤทธิ์ทำลายเชื้อจุลชีพได้ ก็ต่อเมื่อถูกเอนไซม์ proteinase-3 ตัดให้อยู่ในรูป LL-37 ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน จำนวน 37 ตัว มีโครงสร้างเป็น α-helical เป็นเพปไทด์ต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพสูง สามารถทำลายเชื้อจุลชีพได้ แม้ในความเข้มข้นต่ำ ๆ แต่ก็มีรายงานว่า LL-37 มีผลทำลายเซลล์ปกติได้เช่นเดียวกัน ถ้าใช้ในความเข้มข้นสูง (3-5 เท่าของค่า MIC) มีกลไกในการทำลายเซลล์โดยจับกับโมเลกุลที่เป็นประจุลบบนเยื่อหุ้มเซลล์ แล้วจะสะสมบนเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อจุลชีพ บางลงจนเกิด membrane dissolution (carpet-like model)[28] มีรายงานถึงประสิทธิภาพของอนุพันธ์สังเคราะห์ของเพปไทด์ LL-37 ว่าอนุพันธ์จากตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 6-32 ($hCAP18_{109-135}$) มีประสิทธิภาพในการกระตุ้นกระบวนการ apoptosis ใน human oral squamous carcinoma cell line ผ่านกลไกที่เกี่ยวข้องกับ

mitochondrial depolarization โดยไม่มีการกระตุ้น caspase-3 ยิ่งไปกว่านั้นอนุพันธ์นี้ไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ เช่น human gingival fibroblates หรือ HaCaT human keratinocyte cell line ด้วย[29] จากคุณสมบัติที่มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง ทำให้อนุพันธุ์ $hCAP18_{109-135}$ มีความเป็นไปได้ในการพัฒนาเพื่อใช้เป็นสารต้านมะเร็งที่มีประสิทธิภาพต่อไป นอกจากนี้ยังมีเพปไทด์ในกลุ่ม cathelicidin ที่มีความน่าสนใจอีกหนึ่งชนิด คือ PR-39 ซึ่งเป็นเพปไทด์ต้านจุลชีพที่พบในสุกรประกอบด้วยกรดอะมิโน จำนวน 39 ตัว โดยมีกรดอะมิโนชนิด proline และ arginine เป็นจำนวนมากมีโครงสร้างเป็นเส้นตรง (linear) ไม่มีโครงสร้างแบบทุติยภูมิเหมือนเพปไทด์ต้านจุลชีพอื่นๆ กลไกในการทำลายเซลล์มะเร็งของเพปไทด์ชนิดนี้ก็มีความแตกต่างจากเพปไทด์ชนิดอื่นๆ โดยสามารถจับกับตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์มะเร็งแล้วผ่านเข้าสู่ cytoplasm ของเซลล์อย่างรวดเร็วโดยไม่ทำให้เกิด permea-bilizing ของเยื่อหุ้มเซลล์[30] โดยในการศึกษาผลของเพปไทด์กับ human hepatocellular carcinoma cell พบว่าเพปไทด์สามารถกระตุ้นการแสดงออกของ syndecan-1 ได้ [31] ซึ่งมีรายงานพบว่าการกระตุ้นการแสดงออกของ syndecan-1 ใน human myeloma และ hepatocellular carcinoma cells จะยับยั้งหรือลดการ invasive และ metastasis ของเซลล์มะเร็งชนิดนี้ได้ [31, 32] ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่า PR-39 สามารถลดการเคลื่อนที่และเปลี่ยนโครงสร้างของ actin ของเซลล์มะเร็งได้ด้วย จึงทำให้ เพปไทด์ชนิดนี้สามารถยับยั้งการ invasion ของเซลล์มะเร็ง ได้ [31]

SVS-1 เป็นเพปไทด์ที่ถูกออกแบบและสังเคราะห์ขึ้นเพื่อให้มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง โดย Sinthuvanich และคณะในปี ค.ศ. 2012 ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 18 ตัว โครงสร้างเป็น β-hairpin มีกลไกในการทำลาย lung, epidermal และ breast carcinoma cells โดยการทำให้เกิดรูรั่วที่เยื่อหุ้มเซลล์ และไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์ปกติ[33, 34] ผลการศึกษาพบว่า เพปไทด์ชนิดนี้เกิดการ folding ด้วยการกระตุ้นจากแรงไฟฟ้าสถิตบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์มะเร็ง แล้วทำให้เกิดรูรั่ว และเซลล์ตายก่อนที่จะเข้าจับกับโมเลกุลที่มีประจุลบบนเยื่อหุ้มเซลล์[34]

นอกจากนี้ยังมีเพปไทด์ต้านจุลชีพอีกหลายชนิดที่มีการศึกษาถึงความสามารถในการทำลายเซลล์มะเร็งชนิดที่เป็น solid tumor (ตารางที่ 1)

2) hematological tumor เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เกิดขึ้นในไขกระดูกและต่อมน้ำเหลือง ได้แก่ leukemia, myeloma และ lymphoma ตามลำดับ ซึ่งมีรายงานถึงเพปไทด์ต้านจุลชีพหลายชนิดที่ออกฤทธิ์ด้วยกลไกหลายแบบต่อมะเร็งกลุ่มนี้ดังนี้

BMAP-27 และ BMAP-28 เป็นเพปไทด์ต้านจุลชีพที่อยู่ในกลุ่ม cathelicidin ที่พบในสุกรประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 27 และ 28 ตัว ตามลำดับ โดยกรดอะมิโนตำแหน่ง 1-18 มีโครงสร้างเป็น amphipathic α-helix และตำแหน่งที่ 19 ถึง 27 หรือ 28 เป็น hydrophobic tail ทั้งสองเพปไทด์มีความสามารถในการลด permeability ของเยื่อหุ้มเซลล์ โดยมีการศึกษาฤทธิ์ของเพปไทด์ทั้งสองชนิดต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวจากผู้ป่วย และ human leukemia cell line หลายชนิด พบว่าเพปไทด์ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์เหล่านี้สูญเสีย permeability เกิดการ influx ของ Ca^{2+} แล้วตามด้วยการเกิด DNA fragmentation ซึ่งเป็นลักษณะของกระบวนการ apoptosis[42] มีการศึกษาเพิ่มเติม พบว่า BMAP-28 สามารถลด mitochondrial membrane potential ของ U937 และ K562 human leukemia cell line ได้อย่างรวดเร็วแล้วทำให้เกิดรูรั่วที่เยื่อหุ้มเซลล์ของไมโทคอนเดรียเกิดการไหลออกของ cytochrome *c* แล้วเกิดกระบวนการ apoptosis[43]

Lactoferricin เป็นเพปไทด์ที่เกิดจากกระบวนการ hydrolysis โปรตีน lactoferrin โดยเอนไซม์ pepsin ซึ่งโปรตีนชนิดนี้พบมากใน secretory granules ของ neutrophil และในสารคัดหลั่ง เช่น น้ำลาย หรือ นม ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม มีรายงานว่า Lactoferricin ที่พบในน้ำนมของวัว (LfcinB) ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 25 ตัว มีโครงสร้างเป็น β-sheet มีความสามารถในการทำลาย leukemia cell line ของหนูและคนได้ [44, 45] โดยเพปไทด์จะจับกับเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์มะเร็ง แล้วทำให้เกิดรูรั่วที่เยื่อหุ้มเซลล์สูญเสีย membrane integrity ทำให้เพปไทด์สามารถเข้าสู่เซลล์และสามารถไปจับโมเลกุลที่มีประจุเป็นลบบนเมมเบรนของไมโทคอนเดรีย[46] นอกจากนี้ยังมีรายงานเพิ่มเติมว่าเพปไทด์ LfcinB ทำลาย human leukemia cell โดยกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง reactive oxygen species, ทำให้เซลล์มะเร็งสูญเสีย mitochondria transmembrane potential และกระตุ้นการทำงานของโปรตีน caspase ในกระบวนการ apoptosis[45] ซึ่งแม้จะมีรายงานว่าเพปไทด์ชนิดนี้สามารถทำลายเซลล์ด้วยกระบวนการ necrosis หรือ apoptosis แต่กลไกที่เด่นชัดของ LfcinB คือการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์มะเร็ง และเข้าไปทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของไมโทคอนเดรียที่อยู่ภายในเซลล์ด้วย

Cecropin เป็นเพปไทด์ต้านจุลชีพกลุ่มแรกที่พบในแมลง แต่ต่อมาก็พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเช่นกัน[47] เพปไทด์ในกลุ่มนี้จะประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 34-39 ตัว ซึ่งชนิดที่มีการศึกษามากที่สุดคือ Cecropin A และ B โดยเพปไทด์ทั้งสองชนิดมีโครงสร้างทุติยภูมิเป็น α-helix[48, 49] มีรายงานว่าเมื่อใช้เพปไทด์ Cecropin A ร่วมกับยาต้านมะเร็ง 2 ชนิด คือ 5-fluorouracil และ cytarabine มีผลเสริมฤทธิ์กัน

ตารางที่ 1 เพปไทด์ต้านจุลชีพและกลไกการออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งชนิด solid tumor[14, 35]

เพปไทด์	ชนิดของเซลล์มะเร็ง	ความจำเพาะ	กลไกการออกฤทธิ์	เอกสารอ้างอิง
Epinecidin-1	Human lung, cervix, hepatocellular carcinoma, fibrosarcoma, histiocytic lymphoma	มี	ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์แตก	Lin และคณะ (2009)[36]
MPI-1	Human cervix, prostate and hepatocellular adenocarcinoma	มี	ทำให้เกิดการ necrosis ของเซลล์	Zhang และคณะ (2010)[37]
Hepcidin TH2-3	Human cervix, hepatocellular carcinoma, fibrosarcoma	มี	ทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ โดยทำให้เซลล์แตก	Chen และคณะ (2009)[38]
MG2A	Human cervix and lung,melanoma, rat glioma	มี	ทำให้เกิดกระบวนการ apoptosis และ necrosis	Liu และคณะ (2013)[39]
9 somatostatin peptide analogues	Human colon	มี	ยับยั้งการทำงานของ DNA polymerase b	Kuriyama และคณะ (2013)[40]
chemokinostatin-1, properdistatin	Human breast	ยังไม่มีการศึกษา	ยังยั้งการเจริญของก้อนมะเร็งและการสร้างหลอดเลือดใหม่	Koskimaki และคณะ(2009)[41]

ในการทำลาย CCRF-SB human lymphoblastic leukemia cells[50] นอกจากนี้ยังมีรายงานเกี่ยวกับการศึกษาอนุพันธ์สังเคราะห์ของ Cecropin B ชื่อ Cecropin B1 ว่ามีความสามารถในการทำลาย human leukemia cell line หลายชนิด ในความเข้มข้นที่ไม่เป็นอันตรายต่อ fibroblasts และเซลล์เม็ดเลือดแดง[51] ซึ่งกลไกของเพปไทด์กลุ่มนี้ มีรายงานว่าโครงสร้างที่เป็น α-helix เป็นส่วนที่จับกับโมเลกุลที่เป็นประจุลบ บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์มะเร็ง แล้วเพปไทด์ก็จะแทรกเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้เกิด ion-permeable toroidal pore หรือรูรั่วที่เยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้เซลล์ตายในที่สุด[49]

Melittin เป็นเพปไทด์ที่พบเป็นส่วนประกอบหลักในพิษของ European honeybee (*Apis mellifera*) ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 26 ตัว มีโครงสร้างเป็น α-helix มีรายงานว่า เพปไทด์ชนิดนี้สามารถทำลาย murine L1210 leukemia cells ในความเข้มข้นที่ไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์ mouse splenocytes หรือเซลล์ไขกระดูกของหนู[52] มีรายงานว่า melittin มีกลไกในการทำลายเซลล์มะเร็งแบบทำให้เกิดรูรั่วที่เยื่อหุ้มเซลล์ชนิด barrel-stave[53] แต่ก็มีรายงานเพิ่มเติมถึงกลไกของ melittin ต่อเซลล์มะเร็ง โดยเพปไทด์จะจับกับเซลล์มะเร็งที่มีการแสดงออกของจีน *ras* มากผิดปกติผ่านกลไกที่เกี่ยวข้องกับ hyper-activation ของ phospholipase A2 ทำให้เกิดการ influx ของ Ca^{2+} และทำให้เซลล์มะเร็งถูกทำลาย[54, 55]

นอกจากนี้ยังมีเพปไทด์ต้านจุลชีพอีกหลายชนิดที่มีการศึกษาถึงความสามารถในการทำลายเซลล์มะเร็งชนิดที่เป็น hematological tumor (ตารางที่ 2)

สรุป

แนวทางการพัฒนาและการประยุกต์ใช้เพปไทด์ในการรักษาโรคมะเร็ง

กระบวนการในการเกิดมะเร็งมีหลายขั้นตอน มีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องในการดำเนินโรค เช่น การแพร่กระจายหรือการสร้างหลอดเลือดใหม่ของมะเร็ง ทำให้ยาต้านมะเร็งชนิดใหม่ ๆ ที่ถูกคิดค้นขึ้นมา นอกจากจะต้องมีประสิทธิภาพในการยับยั้งขั้นตอนการดำเนินโรคขั้นใดขั้นหนึ่งหรือหลายขั้นตอนได้แล้ว ยังต้องสามารถออกฤทธิ์กับเซลล์มะเร็งที่โตช้าหรือดื้อต่อยาได้อีกด้วย จากคุณสมบัติในการต้านเซลล์มะเร็งของเพปไทด์ต่าง ๆ รวมไปถึงข้อดีที่เพปไทด์เหล่านี้ไม่ต้องการตัวรับที่จำเพาะในการจับกับเซลล์มะเร็ง จึงทำให้โอกาสที่เซลล์มะเร็งจะดื้อต่อสารกลุ่มนี้เกิดขึ้นน้อย[59] ทำให้การศึกษาพัฒนาสารต้านมะเร็งกลุ่มนี้เริ่มเป็นที่สนใจ ซึ่งแนวทางในการพัฒนาและประยุกต์ใช้เพปไทด์ในการรักษาโรคมะเร็ง

ตารางที่ 2 เพปไทด์ต้านจุลชีพและกลไกการออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งชนิด hematological tumor[14, 35]

เพปไทด์	ชนิดของเซลล์มะเร็ง	ความจำเพาะ	กลไกการออกฤทธิ์	เอกสารอ้างอิง
NK-2	Human chronic myelogenous leukemia, histiocytic lymphoma, acute T cell leukemia, acute lymphoblastic leukemia	มี	ทำให้เซลล์เกิดกระบวน การ necrotic โดยจับกับ PS ในเยื่อหุ้มเซลล์ แล้วทำให้เซลล์ตาย	Schroder-Borm และคณะ (2005)[56]
Polybia-MPI	Human chronic myelogenous leukemia, promyelocytic leukemia, mouse lymphocytic leukemia	มี	ทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ โดยทำให้เกิดรูรั่ว	Wang และคณะ (2009)[57]
Magainin analogues	Human acute T and B cell leukemia, human chronic myelogenous leukemia, human histiocytic/Burkitt lymphoma, Ape T cell leukemia	มี	ทำลายเยื่อหุ้มเซลล์	Cruciani และคณะ (1991)[24]
Pep 2 และ Pep 3	Human chronic myelogenous leukemia, acute lymphoblastic T-leukemia cells	มี	ทำให้เซลล์เกิดกระบวน การ apoptosis โดยกระตุ้นผ่าน caspase-3 และ -9	Edison และคณะ (2012)[58]

จะมุ่งความสนใจไปที่กลไกการออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งของเพปไทด์แต่ละชนิด และลักษณะเฉพาะของเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ ที่ทำให้เกิดการทำลายเซลล์มะเร็งแบบจำเพาะของเพปไทด์เหล่านี้ รวมไปถึงการศึกษาโครงสร้างของเพปไทด์ที่มีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็ง แต่ไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์ปกติ นอกจากนี้ในการประยุกต์ใช้เพปไทด์ในการรักษาก็ต้องคำนึงถึงการนำไปใช้ในสภาวะจริง ซึ่งต้องคำนึงถึงความเสถียรของเพปไทด์เวลาที่เข้าสู่ร่างกายของมนุษย์ ทำให้การศึกษาพัฒนาเพปไทด์ในช่วงหลัง จึงเน้นไปที่การปรับเปลี่ยนเพปไทด์ในส่วนของลำดับของกรดอะมิโนประจุรวม โครงสร้างทุติยภูมิความเป็น amphipathi-city hydrophobicity หรือแม้แต่ความเสถียรในซีรัมของมนุษย์ ซึ่งมีผลต่อประสิทธิภาพของเพปไทด์ จึงมีการศึกษาจำนวนมากที่มีการออกแบบหรือปรับเปลี่ยนเพปไทด์สังเคราะห์ให้มีคุณสมบัติที่เหมาะสมตามความต้องการได้ ยกตัวอย่างเช่น ความไม่เสถียรของเพปไทด์บางชนิดเมื่ออยู่ในซีรัมของมนุษย์ จึงมีการสังเคราะห์เพปไทด์ให้อยู่ในรูป D-form ที่เสถียรต่อสภาวะที่มี proteolytic enzymes[60] แต่ก็ต้องคำนึงถึงคุณสมบัติของเพปไทด์สังเคราะห์เหล่านี้ ว่าเมื่อจะนำไปใช้จริง สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ต่อต้านเพปไทด์หรือไม่ ซึ่งอาจเป็นอันตรายแก่ผู้ป่วยได้ การสังเคราะห์เพปไทด์จึงเลือกที่จะใช้เพปไทด์ที่พบในมนุษย์เป็นต้นแบบ หรือถ้าเป็นเพปไทด์ที่ถูกออกแบบใหม่ ก็อาจมีการออกแบบให้อยู่ในโมเลกุล เช่น liposome ที่สามารถขนส่งเพปไทด์เหล่านั้น ไปยังเซลล์มะเร็งเป้าหมายโดยไม่กระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องค่าใช้จ่ายในการสังเคราะห์เพปไทด์ที่ค่อนข้างสูง จึงมีการศึกษาลำดับของกรดอะมิโนในสายเพปไทด์ เพื่อหาลำดับสายที่สั้นที่สุดที่มีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็ง (effective domain) และไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์ปกติ เพื่อเป็นการลดต้นทุนในการสังเคราะห์เพปไทด์ ตัวอย่างเช่นอนุพันธ์ของเพปไทด์ LL-37 จากตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 6-32 เป็นส่วนที่สำคัญในการกระตุ้นกระบวนการ apoptosis ใน human oral squamous carcinoma cell line[29] การแก้ไขปัญหาข้อจำกัดต่าง ๆ ในการพัฒนาเพปไทด์ต้านจุลชีพในการใช้รักษาโรคมะเร็งดังที่กล่าวมาแล้ว จึงมีความเป็นไปได้ที่ในอนาคตจะสามารถใช้เพปไทด์ต้านจุลชีพเป็นการรักษาทางเลือก หรือใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

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: 2893-917.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
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: 190-234.
4. Kalyanaraman B, Joseph J, Kalivendi S, Wang S, Konorev E, Kotamraju S. Doxorubicin-induced apoptosis: implications in cardiotoxicity. Mol Cell Biochem 2002; 234-235: 119-24.
5. Al-Benna S, Shai Y, Jacobsen F, Steinstraesser L. Oncolytic activities of host defense peptides. Int J Mol Sci 2011; 12: 8027-51.
6. Perez-Tomas R. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti-cancer drug treatment. Curr Med Chem 2006; 13: 1859-76.
7. Gatti L, Zunino F. Overview of tumor cell chemoresistance mechanisms. Methods Mol Med 2005; 111: 127-48.
8. Maroti G, Kereszt A, Kondorosi E, Mergaert P. Natural roles of antimicrobial peptides in microbes, plants and animals. Res Microbiol 2011; 162: 363-74.
9. Fernebro J. Fighting bacterial infections-future treatment options. Drug Resist Updat 2011; 14: 125-39.
10. Rosenfeld Y, Shai Y. Lipopolysaccharide (Endotoxin)-host defense antibacterial peptides interactions: role in bacterial resistance and prevention of sepsis. Biochim Biophys Acta 2006; 1758: 1513-22.
11. Hancock RE, Sahl HG. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. Nat Biotechnol 2006; 24: 1551-7.
12. Bowdish DM, Davidson DJ, Hancock RE. A re-evaluation of the role of host defence peptides in mammalian immunity. Curr Protein Pept Sci 2005; 6: 35-51.
13. Papo N, Shai Y. Host defense peptides as new weapons in cancer treatment. Cell Mol Life Sci 2005; 62: 784-90.
14. Hoskin DW, Ramamoorthy A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. Biochim Biophys Acta 2008; 1778: 357-75.
15. Schweizer F. Cationic amphiphilic peptides with cancer-selective toxicity. Eur J Pharmacol 2009; 625: 190-4.
16. Kozlowska K, Nowak J, Kwiatkowski B, Cichorek M. ESR study of plasmatic membrane of the transplantable melanoma cells in relation to their biological properties. Exp Toxicol Pathol 1999; 51: 89-92.
17. Sok M, Sentjurc M, Schara M. Membrane fluidity characteristics of human lung cancer. Cancer Lett 1999; 139: 215-20.
18. Domagala W, Koss LG. Surface configuration of human tumor cells obtained by fine needle aspiration biopsy. Scan Electron Microsc 1980: 101-8.
19. Chaudhary J, Munshi M. Scanning electron microscopic analysis of breast aspirates. Cytopathology 1995; 6: 162-7.
20. Chan SC, Hui L, Chen HM. Enhancement of the cytolytic effect of anti-bacterial cecropin by the microvilli of cancer cells. Anticancer Res 1998; 18: 4467-74.
21. McKeown ST, Lundy FT, Nelson J, Lockhart D, Irwin CR, Cowan CG, et al. The cytotoxic effects of human neutrophil peptide-1 (HNP1) and lactoferrin on oral squamous cell carcinoma (OSCC) in vitro. Oral Oncol 2006; 42: 685-90.
22. Iwasaki T, Ishibashi J, Tanaka H, Sato M, Asaoka A, Taylor D, et al. Selective cancer cell cytotoxicity of enantiomeric 9-mer peptides derived from beetle defensins depends on negatively charged phosphatidylserine on the cell surface. Peptides 2009; 30: 660-8.
23. Muller CA, Markovic-Lipkovski J, Klatt T, Gamper J, Schwarz G, Beck H, et al. Human alpha-defensins HNPs-1, -2, and -3 in renal cell carcinoma: influences on tumor cell proliferation. Am J Pathol 2002; 160: 1311-24.
24. 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 USA 1991; 88: 3792-6.
25. 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: 1310-5.
26. Westerhoff HV, Hendler RW, Zasloff M, Juretic D. Interactions between a new class of eukaryotic antimicrobial agents and isolated rat liver mitochondria. Biochim Biophys Acta 1989; 975: 361-9.
27. Ohsaki Y, Gazdar AF, Chen HC, Johnson BE. Antitumor activity of magainin analogues against human lung cancer cell lines. Cancer Res 1992; 52: 3534-8.
28. Henzler Wildman KA, Lee DK, Ramamoorthy A. Mechanism of lipid bilayer disruption by the human antimicrobial peptide, LL-37. Biochemistry 2003; 42: 6545-58.
29. 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: 185-94.

30. Oren Z, Lerman JC, Gudmundsson GH, Agerberth B, Shai Y. Structure and organization of the human antimicrobial peptide LL-37 in phospholipid membranes: relevance to the molecular basis for its non-cell-selective activity. Biochem J 1999; 341 (Pt 3): 501-13.

31. Ohtake T, Fujimoto Y, Ikuta K, Saito H, Ohhira M, Ono M, et al. Proline-rich antimicrobial peptide, PR-39 gene transduction altered invasive activity and actin structure in human hepatocellular carcinoma cells. Br J Cancer 1999; 81: 393-403.

32. Liebersbach BF, Sanderson RD. Expression of syndecan-1 inhibits cell invasion into type I collagen. J Biol Chem 1994; 269: 20013-9.

33. Sinthuvanich C, Veiga AS, Gupta K, Gaspar D, Blumenthal R, Schneider JP. Anticancer beta-hairpin peptides: membrane-induced folding triggers activity. J Am Chem Soc 2012; 134: 6210-7.

34. Gaspar D, Veiga AS, Sinthuvanich C, Schneider JP, Castanho MA. Anticancer peptide SVS-1: efficacy precedes membrane neutralization. Biochemistry 2012; 51: 6263-5.

35. Gaspar D, Veiga AS, Castanho MA. From antimicrobial to anticancer peptides. A review. Front Microbiol 2013; 4: 294.

36. Lin WJ, Chien YL, Pan CY, Lin TL, Chen JY, Chiu SJ, et al. Epinecidin-1, an antimicrobial peptide from fish (Epinephelus coioides) which has an antitumor effect like lytic peptides in human fibrosarcoma cells. Peptides 2009; 30: 283-90.

37. Zhang W, Li J, Liu LW, Wang KR, Song JJ, Yan JX, et al. A novel analog of antimicrobial peptide Polybia-MPI, with thioamide bond substitution, exhibits increased therapeutic efficacy against cancer and diminished toxicity in mice. Peptides 2010; 31: 1832-8.

38. Chen JY, Lin WJ, Lin TL. A fish antimicrobial peptide, tilapia hepcidin TH2-3, shows potent antitumor activity against human fibrosarcoma cells. Peptides 2009; 30: 1636-42.

39. Liu S, Yang H, Wan L, Cheng J, Lu X. Penetratin-Mediated Delivery Enhances the Antitumor Activity of the Cationic Antimicrobial Peptide Magainin II. Cancer Biother Radiopharm 2013.

40. Kuriyama I, Miyazaki A, Tsuda Y, Yoshida H, Mizushina Y. Inhibitory effect of novel somatostatin peptide analogues on human cancer cell growth based on the selective inhibition of DNA polymerase beta. Bioorg Med Chem 2013; 21: 403-11.

41. Koskimaki JE, Karagiannis ED, Rosca EV, Vesuna F, Winnard PT, Jr., Raman V, et al. Peptides derived from type IV collagen, CXC chemokines, and thrombospondin-1 domain-containing proteins inhibit neovascularization and suppress tumor growth in MDA-MB-231 breast cancer xenografts. Neoplasia 2009; 11: 1285-91.

42. Risso A, Zanetti M, Gennaro R. Cytotoxicity and apoptosis mediated by two peptides of innate immunity. Cell Immunol 1998; 189: 107-15.

43. Risso A, Braidot E, Sordano MC, Vianello A, Macri 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: 1926-35.

44. Yoo YC, Watanabe S, Watanabe R, Hata K, Shimazaki K, Azuma I. Bovine lactoferrin and lactoferricin, a peptide derived from bovine lactoferrin, inhibit tumor metastasis in mice. Jpn J Cancer Res 1997; 88: 184-90.

45. Mader JS, Salsman J, Conrad DM, Hoskin DW. Bovine lactoferricin selectively induces apoptosis in human leukemia and carcinoma cell lines. Mol Cancer Ther 2005; 4: 612-24.

46. Mader JS, Richardson A, Salsman J, Top D, de Antueno R, Duncan R, et al. Bovine lactoferricin causes apoptosis in Jurkat T-leukemia cells by sequential permeabilization of the cell membrane and targeting of mitochondria. Exp Cell Res 2007; 313: 2634-50.

47. Lee JY, Boman A, Sun CX, Andersson M, Jornvall H, Mutt V, et al. Antibacterial peptides from pig intestine: isolation of a mammalian cecropin. Proc Natl Acad Sci U S A 1989; 86: 9159-62.

48. Holak TA, Engstrom A, Kraulis PJ, Lindeberg G, Bennich H, Jones TA, et al. The solution conformation of the antibacterial peptide cecropin A: a nuclear magnetic resonance and dynamical simulated annealing study. Biochemistry 1988; 27: 7620-9.

49. 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: 3120-33.

50. Hui L, Leung K, Chen HM. The combined effects of antibacterial peptide cecropin A and anti-cancer agents on leukemia cells. Anticancer Res 2002; 22: 2811-6.

51. Srisailam S, Kumar TK, Arunkumar AI, Leung KW, Yu C, Chen HM. Crumpled structure of the custom hydrophobic lytic peptide cecropin B3. Eur J Biochem 2001; 268: 4278-84.

52. Killion JJ, Dunn JD. Differential cytolysis of murine spleen, bone-marrow and leukemia cells by melittin reveals differences in membrane topography. Biochem Biophys Res Commun 1986; 139: 222-7.

53. Sui SF, Wu H, Guo Y, Chen KS. Conformational changes of melittin upon insertion into phospholipid monolayer and vesicle. J Biochem 1994; 116: 482-7.

54. Sharma SV. Melittin resistance: a counterselection for ras transformation. Oncogene 1992; 7: 193-201.

55. Sharma SV. Melittin-induced hyperactivation of phospholipase A2 activity and calcium influx in ras-transformed cells. Oncogene 1993; 8: 939-47.

56. Schroder-Borm H, Bakalova R, Andra J. The NK-lysin derived peptide NK-2 preferentially kills cancer cells with increased surface levels of negatively charged phosphatidylserine. FEBS Lett 2005; 579: 6128-34.

57. Wang KR, Yan JX, Zhang BZ, Song JJ, Jia PF, Wang R. Novel mode of action of polybia-MPI, a novel antimicrobial peptide, in multi-drug resistant leukemic cells. Cancer Lett 2009; 278: 65-72.

58. Edison N, Reingewertz TH, Gottfried Y, Lev T, Zuri D, Maniv I, et al. Peptides mimicking the unique ARTS-XIAP binding site promote apoptotic cell death in cultured cancer cells. Clin Cancer Res 2012; 18: 2569-78.

59. Torfoss V, Isaksson J, Ausbacher D, Brandsdal BO, Flaten GE, Anderssen T, et al. Improved anticancer potency by head-to-tail cyclization of short cationic anticancer peptides containing a lipophilic beta(2,2) -amino acid. J Pept Sci 2012; 18: 609-19.

60. Riedl S, Zweytick D, Lohner K. Membrane-active host defense peptides—challenges and perspectives for the development of novel anticancer drugs. Chem Phys Lipids 2011; 164: 766-81.