

Péptidos bioactivos como anticancerígenos y antimicrobianos

Bioactive peptides as anticancer and antimicrobial agents

Shanty Itzel Olguín-Vargas^a, Tamara Elena Gutiérrez-Nava^a, Eduardo Antonio Quezada-Maravilla^a, Juan Ocampo-López^a, Diana P. Carreón-Camacho^a, Armando Zepeda-Bastida^{a}*

Abstract:

In recent years, global health problems have been increasing, whether due to the presence of diseases such as cancer or microbial resistance to antibiotics. For this reason, biotechnological strategies have been sought for their treatment and/or control. Among these strategies, we can mention proteins, from which low-molecular-weight peptides, known as antimicrobial peptides or anticancer peptides, are isolated or synthesized. These peptides, although they combat a broad spectrum of microorganisms or cancer cells, due to their mechanism of action, have the advantage of not affecting healthy host cells. For this reason, peptides are being intensively studied for their potential use as therapeutic agents. A literature review was conducted on bioactive peptides with antimicrobial and anticancer properties, exploring their applications in public health.

Keywords:

Antibacterial peptide, strains, cancer therapy, modified peptide

Resumen:

En los últimos años los problemas de salud a nivel mundial han ido en aumento, ya sea por la presencia de enfermedades como el cáncer o por la resistencia microbiana a los antibióticos; por tal motivo, se han buscado estrategias biotecnológicas para su tratamiento y/o control; dentro de estas estrategias podemos mencionar a las proteínas, de las cuales se aíslan o sintetizan péptidos de bajo peso molecular, conocidos como péptidos antimicrobianos o péptidos anticancerígenos, los cuales, aunque combaten un amplio espectro de microorganismos o células cancerosas, debido a su mecanismo de acción, tienen la ventaja de que no afectan a las células sanas del huésped. Por tal motivo, los péptidos se están estudiando intensamente para su uso como posibles agentes terapéuticos. Aquí se realizó una revisión bibliográfica sobre péptidos bioactivos con actividad antimicrobiana y anticancerígena, con potencial de uso en salud pública.

Palabras Clave:

Péptido antibacteriano, cepas, terapia contra cáncer, péptido modificado

1. Introducción

Los péptidos antimicrobianos (AMP) son moléculas biológicas anfipáticas cortas que generalmente tienen menos de 100 aminoácidos; no solo presentan altas actividades biológicas contra bacterias, hongos o infecciones inducidas por

protistas, sino que también desempeñan un papel importante en la actividad anticancerígena, la respuesta inmune y la regulación de la inflamación. Los AMP se clasifican en ribosómicamente sintetizados, ribosómicamente no sintetizados (ciclopéptidos, lipopéptidos, glicopéptidos, lipoglicopéptidos), modificados

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias Agropecuarias. Tulancingo de Bravo, Hidalgo, México. Shanty Itzel Olguín-Vargas <https://orcid.org/0009-0007-1051-6923> ol342509@uaeh.edu.mx, Tamara Elena Gutiérrez-Nava <https://orcid.org/0009-0006-7423-4805> tamaragutierrez199@gmail.com, Eduardo Antonio Quezada-Maravilla <https://orcid.org/0009-0008-8290-5829> eduardomaravilla45@gmail.com, Juan Ocampo-López <https://orcid.org/0000-0002-9208-7216> jocampo@uaeh.edu.mx, Diana P. Carreón-Camacho <https://orcid.org/0000-0001-9259-9943> diana_carreon@uaeh.edu.mx

*Autor de correspondencia: Armando Zepeda-Bastida <https://orcid.org/0000-0003-0572-5206> azepeda@uaeh.edu.mx

postraduccionalmente y en varios péptidos sintéticos o semisintéticos, según su síntesis, con o sin la participación de ribosomas [1]. Algunos AMP tienen su origen en hongos (Tabla 1).

Tabla 1. Origen fúngico de los péptidos antimicrobianos [2, 3, 4].

Especie (hongo)	Bioactividad	Características moleculares	Microrganismo blanco
<i>Pseudoplectania nigrella</i>	Antibacterial	4398.80 kDa	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (en ratones)
<i>Agaricus bisporus</i>	Antibacterial	Mezclas de péptidos antibacterianos	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Ganoderma lucidum</i>	Antibacterial	Mezclas de péptidos antibacterianos	<i>Salmonella typhi</i> , <i>Escherichia coli</i>
<i>Terfezia clavervyi</i>	Antibacterial	Mezclas de péptidos antibacterianos	<i>Bacillus cereus</i>

Los AMP dañan la membrana celular como parte de su mecanismo de eliminación; presentan baja toxicidad para las células animales, mientras que exhiben un amplio espectro de actividad antimicrobiana frente a diversos microorganismos patógenos. Estas moléculas suelen tener una carga neta positiva y la mayoría tienden a formar una α -hélice anfipática [5].

2. Clasificación de los péptidos con actividad antimicrobiana y anticancerígena

2.1. Origen fúngico

Se refieren a péptidos bioactivos extraídos directa o indirectamente de hongos o sus micelios, debido a la presencia de una gran cantidad de proteínas muchos hongos son fuentes prometedoras de péptidos bioactivos; los efectos benéficos como las actividades antihipertensivas, antioxidantes y antimicrobianas de estos péptidos, son reconocidos cada vez más, por lo que han sido alternativas para la salud y la prevención de enfermedades [6].

2.2 Origen bacteriano

Se ha identificado un extracto derivado de *Pseudomonas spp.*, el In5; el cual, posee alta actividad antimicrobiana contra diversos hongos filamentosos y oomicetos; en cultivos in vitro de *R. solani*, utilizando bacterias, extractos de bacterias o la nunicina y nunapectina NRPs purificadas, provocó estrés mitocondrial, generando cambios en el crecimiento y la morfología celular de las hifas,

incluyendo una vacuolización intensa en las puntas y un aumento de la ramificación e inflamación de las mismas [7].

2.3 Origen animal

Los animales también son considerados como fuentes para obtener péptidos con actividades antimicrobianas, en un experimento donde se fusionó la región amino acídica básica de la lactoferrina B bovina denominada "tLfcB" (un péptido catiónico antimicrobiano y anticancerígeno) al extremo N-terminal del pepsinógeno A porcino, el pepsinógeno A recombinante tLfcB-porcino se expresó en forma soluble y produjo un aumento de la actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli* como proteína de fusión de tioredoxina (Trx) y se activó autocatalíticamente en condiciones ácidas [8, 9].

2.4 Origen alimenticio

En un estudio en el que se recopiló información sobre péptidos de cultivos alimentarios en Latinoamérica, se encontró que presentaron actividades antimicrobianas, anticancerígenas, antibacterianas y antivirales; algunos de estos péptidos fueron AMPer DAMPD, APD, CancerPP AVPdb, BACTIBASE, BAGEL2 y CAMP. Se encontraron también otros péptidos, como la tiorina (identificada en trigo, cebada, centeno y avena), la cual posee actividad antimicrobiana contra hongos y bacterias fitopatógenos; el inhibidor de Bowman-Birk (BBI), péptido bioactivo encontrado en semillas de leguminosas, el cual presentó un efecto preventivo contra el cáncer de próstata, mama y colon, así como un posible supresor de la carcinogénesis. Péptidos aislados del músculo oscuro del atún también han mostrado un efecto sobre las células de cáncer de mama; la gelatina de calamar, con actividad citotóxica frente al carcinoma de mama humano (MCF-7) y en líneas celulares de glioma; y el péptido reniochalistatina E (de la esponja Reniochalina), con actividad citotóxica frente a varias líneas celulares tumorales [10]. En otro estudio, en el que se evaluó la viabilidad de microorganismos probióticos añadidos a un producto lácteo, midiendo la liberación de péptidos potencialmente antioxidantes y su efecto antimicrobiano, se demostró que se redujo el crecimiento bacteriano en aproximadamente un ciclo

logarítmico tras 20 días de almacenamiento con probióticos [11].

2.5 Origen proteico

Las secuencias de aminoácidos y la estructura proteica de las proteínas se utilizan para producir nuevos péptidos con actividades antimicrobianas. Los péptidos catiónicos antimicrobianos tienen una amplia actividad; la característica más significativa es su potente actividad bactericida contra bacterias multirresistentes, debido a diferencias en su mecanismo de acción frente a los antibióticos tradicionales [12]. Aunque el mecanismo de acción de las AMPs no se ha aclarado, se cree que la mayoría de ellas matan a las bacterias por la disrupción de la membrana y/o por la interacción con moléculas aniónicas del citoplasma, lo que provoca una interferencia letal en procesos intracelulares. Se han realizado investigaciones y experimentos acerca de los AMPs, en péptidos antibacterianos enantioméricos anfipáticos-helicoidales (L-P y D-P), se valoró sus propiedades biofísicas y biológicas en diferentes condiciones fisiológicas, encontrando que el L-P, (péptido anfipático-helicoidal con una lisina en el centro de su cara no polar) y el D-P que comparte la misma secuencia de aminoácidos que su enantiómero, mostraron actividades antimicrobianas contra *E. Coli* ATCC 25922; *P. aeruginosa* ATCC 27853; *K. pneumoniae* ATCC 700603; *S. aureus* ATCC 25923; *S. epidermis* ATCC 12228; *B. subtilis* ATCC 6633; *S. pneumoniae* y *Streptococcus* [13].

2.6 Según la secuencia de aminoácidos

Los péptidos bioactivos con propiedades antimicrobianas pueden clasificarse como pequeños (de 20 a 46 unidades de aminoácidos) y anfipáticos; son generalmente ricos en residuos hidrofóbicos, como leucina, isoleucina, valina, fenilalanina y triptófano [14]. En péptidos sintetizados con alta homología de secuencia con la lactoferricina B (Lf-cin B), se observó inhibición del crecimiento bacteriano [15, 16, 17, 18]; asimismo, la magainina 1, la cecropina P1 y la lactoferricina B mostraron efectos contra *E. coli* y *S. aureus* [19].

2.7 Origen de abeja

Se ha demostrado que el veneno de abeja (*Apis mellifera*) y sus componentes bioactivos como la

melitina, la fosfolipasa A2 y la apitoxina tienen un amplio espectro antimicrobiano, ya sea contra bacterias Gram positivas, Gram negativas o cepas multirresistentes como MRSA; además, destaca por su potencial uso biotecnológico en medicina veterinaria y humana, incluso como coadyuvante que puede potenciar la acción de los antibióticos [20-25]. El efecto sinérgico contribuye a reducir la dosis de carga y de mantenimiento, los efectos secundarios de la quimioterapia y la resistencia a los medicamentos [26, 27, 28].

2.8 Origen de organismos marinos

Los péptidos contra el cáncer (ACPs) son pequeños péptidos que contienen secuencias de aminoácidos; son selectivos y tóxicos para las células cancerosas. Los ACPs son una elección superior frente a terapéuticos como los anticuerpos y las moléculas pequeñas, debido a su alta selectividad, alta penetración y facilidad de modificación. Idealmente, la terapia contra el cáncer debería destruir varios tipos de cáncer, pero no todas las células sanas (Tabla 2) [29, 30]

Tabla 2. Péptidos marinos antitumorales aislados de organismos marinos [31, 32].

Péptido/compuesto marino	Fuente (organismo marino)	Actividad antitumoral destacada	Características estructurales/mecanismo de acción
Dolastatin 10	<i>Dolabella auricularia</i> (mollusco)	Contra células de leucemia (L1210), cáncer de pulmón y próstata	Péptido cíclico de baja masa molecular; induce apoptosis.
Didemnin B	Ascidia (<i>Trididemnum solidum</i>)	Actividad citotóxica contra células de cáncer renal, mamario, melanoma y de ovario.	Péptido cíclico; bloquea la síntesis de ADN, ARN y proteínas y tiene efectos inmunosupresores.
Kahalalide F	Molluscos (<i>Elysia rufescens</i>)	Efecto contra líneas celulares de cáncer de próstata, pulmón y piel.	Péptido cíclico que altera las funciones lisosomales y favorece la acidificación intracelular.
Aplidine	<i>Aplidium albicans</i>	Actividad contra varios tipos de carcinomas	Péptido cíclico que inhibe el ciclo celular, induce apoptosis e inhibe la síntesis de proteínas.

2.9 Origen hormonal/proteico

Los agonistas de la LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante) son uno de los mejores ejemplos de terapia basada en péptidos. Se ha utilizado como compuesto terapéutico en el cáncer de próstata y se reporta ampliamente como ejemplo de la aplicación de los péptidos en el tratamiento del cáncer. Otro péptido reportado es el péptido natriurético auricular (ANP). Se ha informado de que es eficaz en el tratamiento del cáncer colorrectal. Se encontró que estas hormonas péptidas derivadas de cardíacas y vasculares tienen efectos antiproliferativos [33].

2.10 Origen microbiano

La combinación de péptido antimicrobiano cecropina A con la quimioterapia convencional, 5-fluorouracilo y citarabina, en cierta dosis, han mostrado un efecto citotóxico sinérgico sobre células de leucemia linfoblástica humana CCRF-SB; por otro lado, el ácido 5-metilfenizina-1-carboxílico, un metabolito bioactivo de una bacteria del suelo, que exhibe potentes actividades antimicrobianas y anticancerígenas (líneas celulares de cáncer de pulmón (A549) y mama (MDA MB-231), ha mostrado una inhibición de la viabilidad celular, síntesis de ADN, detención del ciclo celular y apoptosis en células cancerosas [34, 35].

2.11 Origen lipídico

Polybia-MP1 (MP1) es un péptido de defensa del huésped con propiedades anticancerígenas. Su actividad se atribuye al exceso de serina (fosfatidilserina, PS) en el folículo externo de las células cancerosas. Otros lípidos reportados son el PS y el PE, que se combinan sinérgicamente para aumentar la porción de membrana por MP1, lo que implica el enriquecimiento combinado de ambos lípidos en el prospecto externo de las células cancerosas [36]. El péptido VLL-28 también ha mostrado actividad citotóxica selectiva contra células cancerosas murinas y humanas, lo que lo hace un posible agente quimioterapéutico [37, 38].

2.12 Origen vegetal

La polifilina G posee actividad antimicrobiana y anticancerosa de un metabolito secundario derivado de la planta, Polyphyllin, que impide el crecimiento de bacterias Gram positivas y Gram negativas; indujo el paro celular en las células OECM-1 de cáncer oral por inactivación de cdc25C-cdc22 a través de la estimulación de ATM-Chk 1/2 [39]. En este grupo, se encuentran también los sesterterpenos bioactivos proveniente de extractos crudos de *Salvia dominica*, los cuales son un pequeño grupo de terpenoides que muestran una serie de propiedades farmacológicas interesantes, incluyendo citotoxicidad, actividades antiinflamatorias, antimicrobianas y anti angiogénicas e inhibición de la agregación plaquetaria y han demostrado modular la actividad enzimática de la tubulina tirosina ligasa (TTL), un objetivo prometedor para nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer [40].

2.13 Origen veneno de escorpión

Los péptidos de pantinina aislados del veneno del escorpión *Pandinus imperator* presentaron actividad antimicrobiana y antitumoral contra las líneas celulares tumorales MDA-MB-231 (adenocarcinoma de mama) y DU - 145 (adenocarcinoma de próstata) y fibroblastos sanos HGF -1, los cuales mostraron actividad anticancerígena contra las células de adenocarcinoma de mama y próstata y proporcionaron información biofísica sobre los factores potenciales responsables de la actividad biológica [41].

2.14 Origen animal

Los péptidos utilizados en terapias convencionales para el cáncer se centran en la destrucción masiva de células, sin alta especificidad y, a menudo, provocan efectos secundarios y toxicidades graves. Los péptidos son una nueva clase de agentes anticáncer que podrían dirigirse específicamente a las células cancerosas, con menor toxicidad para los tejidos normales, lo que ofrecería nuevas oportunidades para la prevención y el tratamiento del cáncer [42]. Una serie de péptidos antimicrobianos catiónicos α -helicoidales se ha aislado de las glándulas granulares de la piel de los anfibios; por ejemplo, la piel de la rana rugosa de la Península de Corea ha servido como fuente extremadamente rica en péptidos antimicrobianos, considerados moléculas diana útiles para desarrollar nuevos antibióticos y/o medicamentos contra el cáncer [43]. Otro péptido que se encontró en la rana rugosa *Glandirana emeljanovi* fue Brevinin-1Ema, un péptido con actividades antimicrobianas; algunos fueron modificados para desarrollar mejores actividades antimicrobianas con menor actividad hemolítica. Los cuatro undecapeptidos formados, GA-W3, GA-W4, GA-K3 y GA-K4, mostraron actividades antitumorales y antimicrobianas [44]. El péptido dermaseptin-PS4 (Der-PS4), de la secreción de la piel de la rana *Phyllomedusa sauvagii*, mostró un amplio espectro de actividades antimicrobianas contra microorganismos patógenos que inducen la disrupción de membranas catiónicas, así como actividad antiproliferativa [45].

2.15 Origen probiótico

Los probióticos son bacterias únicas que ofrecen varios beneficios terapéuticos a los seres humanos cuando se administran en cantidades óptimas; son capaces de producir sustancias antimicrobianas, estimulan la respuesta inmune del organismo; así mismo, se han generado péptidos antivirales que se unen directamente a las partículas del virus, mientras que algunos péptidos ejercen efectos antiinflamatorios y anticancerígenos, por ejemplo, las bacteriocinas E50-52 y B602 poseen un espectro de actividad más amplio contra las bacterias Gram positivas (*S. aureus*) y Gram negativas (*Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus spp.*). Adicionalmente, la potencia de estos péptidos se evaluó frente a 10 aislados de MRSA con fenotipo MDR (resistentes a varias clases de antibióticos, tales como betalactámicos (oxacilina), aminoglucósidos (gentamicina), fluoroquinolonas

(ciprofloxacina), tetraciclinas (doxiciclina), eritromicina, clindamicina, cloranfenicol y rifampicina) [46].

3. Conclusiones

Los péptidos bioactivos presentan actividad antimicrobiana contra bacterias, hongos y parásitos; además, desempeñan un papel importante en la actividad anticancerígena, la respuesta inmune y la regulación de la inflamación. Cabe destacar que los péptidos naturales y sintéticos se han desarrollado como estrategias biotecnológicas novedosas, tanto contra el cáncer como contra agentes patógenos. Los péptidos poseen perfiles farmacocinéticos favorables, patrones de distribución en tejidos, rápida eliminación de la sangre, baja toxicidad, inmunogenicidad y altas propiedades de solubilidad. El avance de la proteómica, la bioinformática, las bibliotecas de péptidos y las estrategias de modificación apoyará el uso de péptidos bioactivos como nuevos fármacos en futuras aplicaciones clínicas y mostrará potencial para generar péptidos óptimos con mejores propiedades físicas y efectos terapéuticos.

Referencias

- [1] Zhang D, He Yu, Ye Y, Ma Y, Zhang P, Xu N, Liang S. Little antimicrobial peptides with prominent therapeutic roles. Bentham Science. Protein & Peptide Letters 2019, 26(8):564-578. doi:10.2174/1573406415666190222141905.
- [2] Mygind P, Fischer R, Schnorr K, Hansen M, Sonksen C, Ludvigsen S, Raventós D, Buskov S, Christensen B, De Maria L, Taboureau, Yaver D, Elving-Jorgensen S, Sorensen M, Christensen B, Kjaerulff S, Frimodt-Moller N, Lehrer R, Zasloff M, Kristensen H. Plectasin is a peptide antibiotic with therapeutic potential from a saprophytic fungus. Nature. 2005, 13;437(7061):975-80. doi: 10.1038/nature04051.
- [3] Farzaneh P, Khanahmadi M, Ehsani M, Sharifan A. Bioactive properties of *Agarius bisporus* and *Terfezia clavary* proteins hydrolyzed by gastrointestinal proteases. LWT-Food Science and Technology 2018, 91:322-329. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.01.044>
- [4] Robles-Hernández L, Salas-Salazar NA, Gonzalez-Franco AC. Purification and characterization of antibacterial activity against phytopathogenic bacteria in culture fluids from *Ganoderma lucidum*. Molecules 2021, 26(18):5553. <https://doi.org/10.3390/molecules26185553>
- [5] Kim S, Kim S, Bang Y, Kim S, Lee B. In vitro activities of native and designed peptide antibiotics against drug sensitive and resistant tumor cell lines. Comparative study. Peptides 2003, 24(7):945-53. doi:10.1016/s0196-9781(03)00194-3.
- [6] Banan-Mwine E, Lee B, Deog H. Bioactive peptides. Foods 2017, 6(5):32. doi: 10.3390/foods6050032.
- [7] Michelsen C, Jensen H, Venditto V, Hennessy R, Stougaard P. Bioactivities by a crude extract from the Greenlandic *Pseudomonas sp.* In5 involves the nonribosomal peptides, nunnamycin and nunnapeptin. PeerJ 2015, 3: e1476. doi: 10.7717/peerj.1476.
- [8] Jenssen H, Hancock R. Antimicrobial properties of lactoferrin. Biochimie 2009, 91(1):19-29. doi: 10.1016/j.biochi.2008.05.015.
- [9] Bryksa B, Horimoto Y, Yada R. Rational redesign of porcine pepsinogen containing an antimicrobial peptide. Protein Engineering, Design & Selection 2010, 23(9): 711-9. doi:10.1093/protein/gzq039.
- [10] Abadía L, Cardador A, Martín S, Arvizu S, Castaño E, Regalado C, García B, Amaya, S. Influence of probiotic strains added to cottage cheese on generation of potentially antioxidant peptides, anti-listerial activity, and survival of probiotic microorganisms in simulated gastrointestinal conditions. International Dairy Journal 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.idairyj.2013.04.005>
- [11] Orona T, Valverde M, Paredes O. Bioactive peptides from selected latin american food crops-A nutraceutical and molecular approach. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2019, 59(12):1949-1975. doi:10.1080/10408398.2018.1434480.
- [12] Bowdish D, Davidson D, Hancock R, A re-evaluation of the role of host defence peptides in mammalian immunity. Curr Protein Pept Science 2005, 6(1): 35-51. doi: 10.2174/1389203053027494.
- [13] Huang J, Hao D, Chen Y, Xu Y, Tan J, Huang Y, Li F, Chen Y. Inhibitory effects and mechanisms of physiological conditions on the activity of enantiomeric forms of an α -helical antibacterial peptide against bacteria. Peptides 2011, 32(7):1488-95. doi:10.1016/j.peptides.2011.05.023.
- [14] Görgüç A, Gençdağ E, Mehmet F. Bioactive peptides derived from plant origin by-products: Biological activities and techno-functional utilizations in food developments-A review. Food Research International 2020, 136:109504. doi:10.1016/j.foodres.2020.109504.
- [15] Hoek KS, Milne JM, Grieve PA, Dionysius DA, Smith R. Antibacterial activity of bovine lactoferrin-derived peptides. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997, 41(1):54-9. doi:10.1128/AAC.41.1.54.
- [16] Recio I, Visser S. Two ion-exchange chromatographic methods for the isolation of antibacterial peptides from lactoferrin: In situ enzymatic hydrolysis on anion-exchange membrane. Journal of Chromatography 1999, 831:191-201. doi:10.1016/s0021-9673(98)00950-9
- [17] Hammer J, Haheim H, Gutterberg T. Bovine lactoferrin is more efficient than bovine lactoferricin in inhibiting HSV-1/II replication in vitro. In K. Shimazaki. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier science, 2000.
- [18] Isfari D, Deepak K, Roostita B, Gemilang L, Ami R. Potential of cheese whey bioactive proteins and peptides in the development of antimicrobial edible film composite: A review of recent trends. Trends in Food & Technology 2020, 103:57-67. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924224420305185>
- [19] Vorland LH, Ulvatne H, Rekdal O, Svendsen J. Initial binding sites of antimicrobial peptides in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. Comparative Study. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1999, 31(5):467-73. doi:10.1080/00365549950163987.
- [20] Seedi H, Wahed A, Yosri N, Musharraf S, Chen L, Moustafa M, Zou X, Mousawi S, Guo Z, Khatib A, Khalifa S. Antimicrobial properties of Apis mellifera's bee venom. Toxins 2020, 11;12(7):451. doi: 10.3390/toxins12070451.
- [21] Kim S, Hwang Y, Sung M, Je S, Bae D, Han S, Lee S. The minimum inhibitory concentration (MIC) of bee venom against bacteria isolated from pigs and chickens. Korean J. Vet. Serv 2005, 29:19-26. https://www.researchgate.net/publication/254255359_The_Minimum

Inhibitory Concentration MIC of Bee Venom Against Bacteria Isolated from Pigs and Chickens

- [22] Samy R, Gopalakrishnakone P, Thwin M, Chow TKV, Bow H, Yap EH, Thong TWJ. Antibacterial activity of snake, scorpion and bee venoms: A comparison with purified venom phospholipase A2 enzymes. *J. Appl. Microbiol* 2007, 102(3):650-9. doi:10.1111/j.1365-2672.2006.03161. x.
- [23] Han SM, Kim JM, Hong IP, Woo SO, Kim SG, Jang HR, Pak SC. Antibacterial activity and antibiotic-enhancing effects of honeybee venom against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecules* 2016, 21(1):79. doi:10.3390/molecules21010079.
- [24] Flávia A, Pereira M, Albano M, Cristina F, Alves B, Fernanda B, Teles M, Furlanetto A, Mores V, Delazari L, Olivera R, Fernandes A. Influence of apitoxin and melittin from *Apis mellifera* bee on *Staphylococcus aureus* strains. *Microb Pathog* 2020, 141:104011. doi:10.1016/j.micpath.2020.104011.
- [25] Leandro LF, Mendes C, Casemiro L, Vinholis A, Cunha W, Almeida R, Martins C. Antimicrobial activity of apitoxin, melittin and phospholipase A 2 of honey bee (*Apis mellifera*) venom against oral pathogens. *An. Acad. Bras. Cienc* 2015, 87(1):147-55. doi: 10.1590/0001-3765201520130511.
- [26] Anjos O, Miguel MdG. Unveiling the Chemistry and Bioactivity of Bee Products and Their Derivatives. *Foods* 2025; 14(17):3058. <https://doi.org/10.3390/foods14173058>
- [27] Bhardwaj V, Thakur N, Kumari P. Harnessing bee venom for inflammatory diseases management: from traditional medicine to nanotechnology. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2025, 398(8):9797-9815. DOI:10.1007/s00210-025-03991-6
- [28] Duarte D, Falcão SI, El Mehdi I, Vilas-Boas M, Vale N. Honeybee venom synergistically enhances the cytotoxic effect of CNS drugs in HT-29 colon and MCF-7 breast cancer cell lines. *Pharmaceutics* 2022; 14(3):511. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030511>
- [29] Louie B, Rajamahanty S, Won J, Choudhury M, Konno S. Synergistic potentiation of interferon activity with maitake mushroom D-fraction on bladder cancer cells. *BJUI INTERNATIONAL*. 2009, 105(7):1011-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08870. x.
- [30] Lalitha P, Veena V, Vidhyapriya P, Lakshmi P, Krishna R, Sakthivel N. Anticancer potential of pyrrole (1, 2, a) pyrazine 1, 4, dione, hexahydro 3-(2-methyl propyl) (PPDHMP) extracted from a new marine bacterium, *Staphylococcus sp.* strain MB30. *CrossMark*. 2016, 21(5):566-77. doi: 10.1007/s10495-016-1221-x.
- [31] Rafieezadeh D, Esfandiyari G. Marine bioactive peptides with anticancer potential, a narrative review. *Int J Biochem Mol Biol* 2024; 15(4):118-126. DOI: 10.62347/TUVQ7468
- [32] Jin QH, Peng D, Zheng Z. Advances in extracting and understanding the bioactivities of marine organism peptides: A review. *Journal of Food Processing and Preservation* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfpp.15602>
- [33] Miller WR, Scott WN, Morris R, Fraser HM, Sharpe RM. Growth of human breast cancer cells inhibited by a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Nature* 1985, 313(5999):231-3. doi:10.1038/313231a0.
- [34] Kamaraj KP, Naik RP, Veena V, Lakshmi BS, Lakshmi P, Krishna R, Sakthivel N. 5-Methyl phenazine-1-carboxylic acid: A novel bioactive metabolite by a rhizosphere soil bacterium that exhibits potent antimicrobial and anticancer activities. *Chemico-Biological Interactions* 2015, 25:231:71-82. doi: 10.1016/j.cbi.2015.03.002.
- [35] Baig M, Ahmad K, Saeed M, Alharbi A, Barreto G, Ashraf G, Choi I. Peptide based therapeutics and their use for the treatment of neurodegenerative and other diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018, 103: 574-581. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.025.
- [36] Leite N, Aufderhorst A, Palma M, Connell S, Neto J, Beales P. PE and PS lipids synergistically enhance membrane poration by a peptide with anticancer properties. *Biophysical Journal* 2015, 109(5):936-47. doi:10.1016/j.bpj.2015.07.033.
- [37] Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence* 2010, 1(5):440-64. doi:10.4161/viru.1.5.12983.
- [38] Mansour S, Pena O, Hancock R. Host defense peptides: front-line immunomodulators, *Trends Immunol* 2014, 35(9):443-50. doi:10.1016/j.it.2014.07.004.
- [39] Cai X, Guo L, Pei F, Chang X, Zhang R. Polyphyllin G exhibits antimicrobial activity and exerts anticancer effects on human oral cancer OECM-1 cells by triggering G2/M cell cycle arrest by inactivating cdc25C-cdc2. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2018, 15:644:93-99. doi:10.1016/j.abb.2018.01.008.
- [40] Piazz F, Imperato S, Lepore L, Bader A, Tommasi N. A fast and efficient LC-MS/MS method for detection, identification and quantitative analysis of bioactive sesterterpenes in *Salvia dominica* crude extracts. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2010, 51(1):70-7. doi:10.1016/j.jpba.2009.08.006.
- [41] Crusca E, Guilherme L, Waness F, Marchetto R. Biophysical characterization and antitumor activity of synthetic Pantinin peptides from scorpion's venom. *BBA-Biomembranes* 2018, 1860(11):2155-2165. doi:10.1016/j.bbamem.2018.08.012.
- [42] Dongdon W, Yanfeng G, Yuanming Q, Lixiang C, Yuanfang M, Li Y. Peptide-based cancer therapy: Opportunity and challenge. *Cancer letters* 2014, 28:351(1):13-22. doi:10.1016/j.canlet.2014.05.002.
- [43] Won HS, Seo MD, Jung SJ, Lee SJ, Kang SJ, Son WS, Kim HJ, Park TK, Lee BJ. Structural determinants for the membrane interaction of novel 645 bioactive undecapeptides derived from gaegurin 5. *J Med Chem* 2006, 49(16):4886-95. doi:10.1021/jm050996u.
- [44] Kang SJ, Ji HY, Lee BJ. Anticancer activity of undecapeptide analogues derived from antimicrobial peptide, Brevinin-1Ema. *Archives of Pharmacol Research* 2012, 200:791-799. doi:10.1007/s12272-012-0505-0
- [45] Margaret A. Riley MA, Wertz JE. Bacteriocins: Evolution, ecology, and application. *Annual Review of Microbiology* 2002, 56:117-137. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.56.012302.161024>
- [46] Simons A, Alhanout K, Duval RE. Bacteriocins, antimicrobial Peptides from bacterial origin: Overview of their biology and their Impact against multidrug-resistant bacteria. *Microorganisms* 2020, 8(5):639. doi:10.3390/microorganisms8050639.