

# 抗癌肽的作用机制研究进展

乔雪<sup>1</sup>, 王义鹏<sup>2</sup>, 于海宁<sup>1</sup>

1 大连理工大学 生物工程学院, 辽宁 大连 116024

2 苏州大学 药学院, 江苏 苏州 215123

乔雪, 王义鹏, 于海宁. 抗癌肽的作用机制研究进展. 生物工程学报, 2019, 35(8): 1391–1400.

Qiao X, Wang YP, Yu HN. Progress in the mechanisms of anticancer peptides. Chin J Biotech, 2019, 35(8): 1391–1400.

**摘 要:** 近年来癌症的发生率和死亡率呈现逐渐上升的趋势, 是威胁人类生命的主要疾病之一。抗癌肽 (Anticancer peptides, ACPs) 即具有抗肿瘤活性的生物活性肽, 其广泛存在于多种生物体内, 包括哺乳动物、两栖类动物、昆虫、植物和微生物等。抗癌肽在治疗肿瘤方面具有众多优势, 如分子量低、结构简单、高抗癌活性、高选择性、较少的副作用、多种给药方式、不易引起多重耐药性等。文中结合本课题组相关工作, 归纳了目前所发现的抗癌肽的作用机制, 以期为新型肽类抗肿瘤药物的研发提供一定的方向。

**关键词:** 抗癌肽, 膜裂解机制, 非膜裂解机制, 新型抗肿瘤药物

## Progress in the mechanisms of anticancer peptides

Xue Qiao<sup>1</sup>, Yipeng Wang<sup>2</sup>, and Haining Yu<sup>1</sup>

1 School of Biological Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, Liaoning, China

2 College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu, China

**Abstract:** In recent years, cancer has become a major concern in relation to human morbidity and mortality. Anticancer peptides (ACPs) are the bioactive peptide with antitumor activity and found in many organisms, including mammals, amphibians, insects, plants and microorganisms. ACPs have been suggested as promising agents for antitumor therapy due to their numerous advantages over traditional chemical agents such as low molecular masses, relatively simple structures, greater tumor selectivity, fewer adverse reactions, ease of absorption, a variety of routes of administration and low risk for inducing multi-drug resistance. Combining with the related research in our group, we summarized the mechanisms of ACPs to provide some directions for research and development of peptide-based anticancer drugs.

**Keywords:** anticancer peptides, membranolytic mechanism, non-membranolytic mechanisms, novel anti-tumor drug

癌症也称为恶性肿瘤, 是一种由调控细胞分裂增殖机制失常而引起的疾病。据国际癌症研究

机构估计, 在全世界范围内, 2018 年新增癌症患者约为 1 810 万, 死亡人数约 960 万<sup>[1]</sup>。据估计在

**Received:** January 17, 2019; **Accepted:** April 16, 2019

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China (Nos. 31872223, 31772455).

**Corresponding author:** Haining Yu. Tel/ Fax: +86-411-84708850; E-mail: joannyu@live.cn

国家自然科学基金 (Nos. 31872223, 31772455) 资助。

网络出版时间: 2019-05-27

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20190524.1603.002.html>

2025年全球每年的新增癌症病例将超过2 000万<sup>[2]</sup>。目前,手术治疗、放射治疗(放疗)和化学药物治疗(化疗)是主要的传统癌症治疗方法。然而传统的抗癌类药物虽然抗癌效率较高,但是也存在一些缺点,如低选择性、副作用明显、免疫抑制、神经和肠胃损伤等<sup>[3-4]</sup>;更重要的是,这些抗癌类药物的联合使用极易引起肿瘤的多药耐药性(MDR)<sup>[5]</sup>。因此,肿瘤的药物治疗期待着新的突破。抗菌肽(AMPs)是一类天然产生的先天免疫的重要防御物质,抗菌肽功能多样,其中将具有抗肿瘤活性的抗菌肽叫做抗癌肽(ACPs)。而抗癌肽的特殊作用机制,使其成为近年来生物药物研究中的一个热点,也为新型抗癌药物的研究提供了新方向。

## 1 抗癌肽的基本特征

目前发现的抗癌肽可分为两类:一类是对细菌和癌细胞有杀伤作用,但是对正常细胞没有毒性,如 cecropins 和 magainins。另一类是对细菌、癌细胞和正常细胞均有破坏作用,如昆虫 defensins 和 tachyplesin II 等<sup>[6]</sup>。因此第一类抗癌肽具有很好的研究价值和应用前景。抗癌肽的长度和序列多样,但大部分抗癌肽都有两个共同特征:阳离子性和两亲性。抗癌肽通常由 5-40 个氨

基酸组成,其中精氨酸、赖氨酸和组氨酸的存在使其表现出较强的阳离子特性,表面净电荷范围为+2~+9<sup>[7-8]</sup>。抗癌肽既具有亲水性又具有亲脂性,主要是因为其结构上具有亲水性和疏水性的侧链结构,而绝大多数的抗癌肽含有  $\alpha$ -螺旋或  $\beta$ -折叠结构,这种两亲性侧链在具有  $\alpha$ -螺旋结构的抗癌肽链上分别排布在螺旋的两侧,或者集中于两端,因此可形成亲水面和疏水面或者明显的亲水端和疏水端<sup>[9]</sup>。当抗癌肽与癌细胞膜相互作用时,疏水区域与胞膜脂质结合,带正电荷的亲水区域与带有负电荷的癌细胞膜表面通过静电吸附而有效结合,这为抗癌肽能够选择性作用于癌细胞奠定了基础<sup>[10]</sup>。

## 2 抗癌肽的作用机制

### 2.1 抗癌肽的膜裂解机制

抗癌肽能够靶向作用于癌细胞,而不损伤正常组织细胞的主要原因在于癌细胞膜表面一些阴离子成分的特异性表达,包括磷脂酰丝氨酸、O-糖基化粘蛋白、唾液酸神经节苷脂和肝素等<sup>[11]</sup>。大量研究表明,抗癌肽的作用机制可以分为膜裂解机制和非膜裂解机制(图1和图2)。其中抗癌肽的膜裂解机制主要有以下3种,分别是“桶板模型”、“毡毯模型”和“环形孔模型”(图1)<sup>[12-13]</sup>。

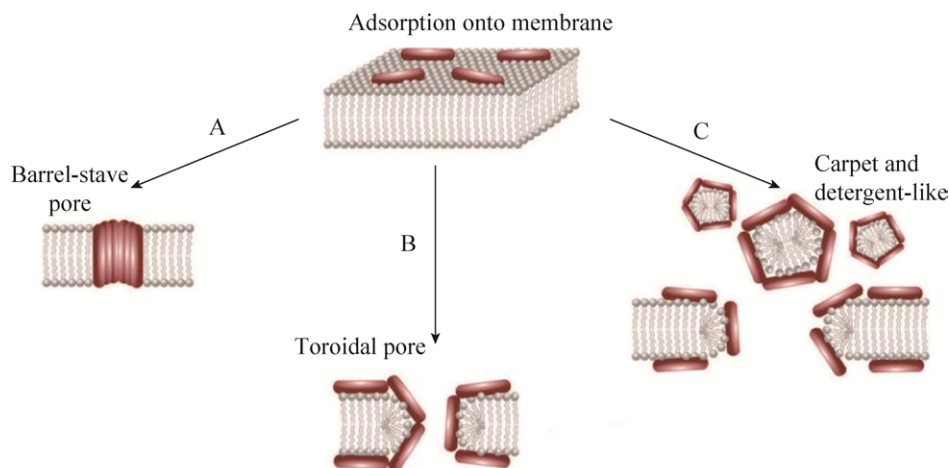


图1 抗癌肽的膜裂解机制<sup>[13]</sup>

Fig. 1 Schematic of mechanisms of membrane disruption<sup>[13]</sup>.

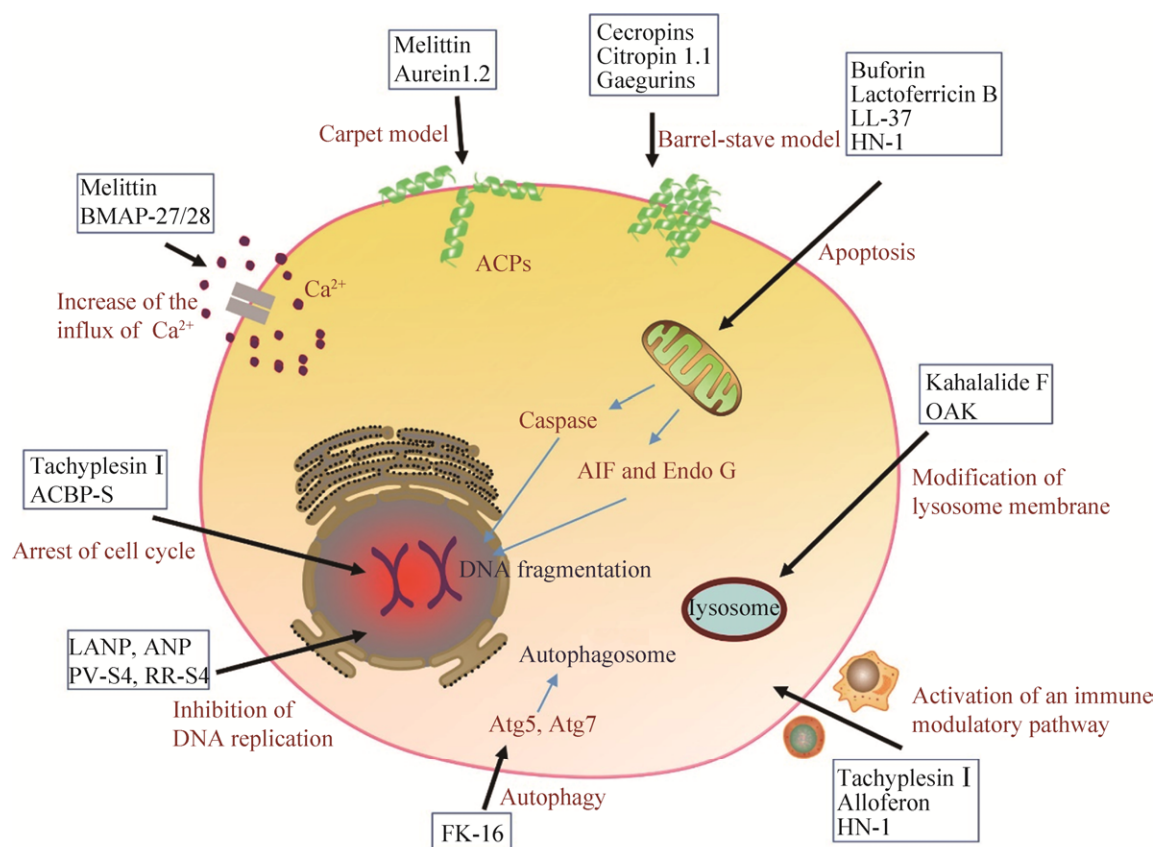


图2 抗癌肽的抗肿瘤机制

Fig. 2 Mechanisms of action of antitumor peptides.

### 2.1.1 桶板模型

1977年 Ehrenstein 等首次提出了抗菌肽的桶板模型 (图1)<sup>[14]</sup>。抗癌肽在癌细胞膜表面通过疏水作用寡聚体化, 其中抗癌肽的疏水面向外朝向细胞膜的酰基链, 而亲水面形成孔或槽, 最终在不断的聚集过程中形成穿透质膜离子孔道, 进而导致癌细胞内容物流出, 失去大量离子和能量, 胞内渗透压改变, 进而瓦解细胞膜。理论上这种孔道至少由3个抗癌肽分子组成, 并且要求它们有一定的二级结构, 比如两亲性的 $\alpha$ -螺旋、 $\beta$ -折叠或同时含有 $\alpha$ -螺旋和 $\beta$ -折叠<sup>[15]</sup>。很多抗癌肽均被证明是通过桶板模型来发挥其抗癌作用的。如在1994年, Sui等证明了分离自意蜂 *Apis mellifera* 的 Melittin 可以通过桶板模型破坏癌细胞膜的完整性<sup>[16]</sup>。Melittin 又名蜂毒肽, 是蜂毒的主要成

分, 由26个氨基酸残基组成, 其功能多样, 如有抗炎、镇痛、抗菌、抗 HIV 及抗肿瘤等多种药理活性<sup>[17]</sup>。蜂毒肽具有广谱的抗肿瘤活性, 包括人肝癌、白血病、乳腺癌等, 桶板模型是其多种抗肿瘤机制之一<sup>[18-19]</sup>。来自咆哮草蛙 *Litoria raniformis* 的抗癌肽 Aurein1.2 对白血病、肺癌、结肠癌等均有杀伤作用, 其主要机制也是通过桶板模型来破坏肿瘤细胞<sup>[20]</sup>。

### 2.1.2 毡毯模型

1992年 Pouny 等提出了抗菌肽的“毡毯”模型<sup>[21]</sup>。阳离子抗癌肽也可以通过静电作用结合到带负离子的癌细胞膜上, 以类似毡毯的结构平行排列, 当抗癌肽达到临界浓度时, 细胞膜能量恶化, 稳定性降低而出现显著的弯曲从而破裂 (图1)。区别于桶板模型, 毡毯模型不需要抗癌肽具

有特殊结构,并且不形成跨膜通道<sup>[15]</sup>。Cecropins 类抗癌肽,又名天蚕素,是第一个被发现的动物抗菌肽,在昆虫和哺乳类动物中均有发现,其对白血病、膀胱癌等均有强杀伤作用,可通过毡毯模型发挥作用<sup>[22]</sup>。Chuang 等报道了人体唯一一种 Cathelicidin 类抗菌肽 LL-37,也可以通过毡毯模型选择性地裂解卵巢癌<sup>[23]</sup>。另外, Magainins (来自非洲爪蟾, *Xenopus laevis*)<sup>[24]</sup>、Citropin 1.1 (来自雨滨蛙, *Litoria citropa*)<sup>[25]</sup>、Gaegurins (来自皱皮蛙, *Rana rugosa*)<sup>[26]</sup>等多种抗癌肽,均可通过毡毯模型来发挥其抗癌作用。

### 2.1.3 环形孔模型

在环形孔模型中,抗癌肽的疏水区与癌细胞膜上的疏水区相互移动而导致胞膜破裂缺失,最终形成跨膜孔道(图1)。其与桶板模型最主要的区别在于抗癌肽始终与磷脂的头部结合而一起构成跨膜通道。1997年, Matsuzaki 等报道了 Magainin-2 可以“环形孔”模型发挥抗菌作用<sup>[27]</sup>。Magainins, 又名爪蟾素,分离自非洲爪蟾的皮肤,是较早发现的两栖动物抗菌肽,其具有广谱的抗菌抗癌活性,其中可以通过环形孔模型破坏人的宫颈癌细胞 HeLa 的细胞膜<sup>[28]</sup>。

除了上述3种机制外,还有一种破膜机制叫做 Shai-Huang-Matsuzaki (SHM) 模型,被认为是毡毯模型和环形孔模型的结合<sup>[29]</sup>。这些模型虽然都是抗癌肽与癌细胞膜的相互作用导致细胞膜裂解,但是其内在的分子机制有所不同。但是,大量报道证明,许多抗癌肽可以通过不同的作用方式应对不同的癌细胞,以 Magainin 类抗癌肽为例,其抗癌作用方式既有环形孔又有毡毯模型,甚至还有非膜裂解机制<sup>[24,28,30]</sup>。

## 2.2 抗癌肽的非膜裂解机制

抗癌肽的作用机制除了改变癌细胞膜通透性以外,还可以与癌细胞的内源靶标相互作用,进而诱导癌细胞的死亡(图2)。

### 2.2.1 诱导凋亡途径

大量的研究证实抗癌肽可通过激活凋亡通路来执行功能,凋亡细胞表现出一系列形态和生化特征的变化,如胞质皱缩、磷脂酰丝氨酸外翻、染色质凝聚、DNA 片段化、核膜核仁破碎等<sup>[31]</sup>。一般来说凋亡分为内源性凋亡即线粒体途径和外源性凋亡即死亡受体途径,其中半胱天冬酶 (Caspase)-9 和-8 分别是二者标志性中间激活物, caspase-3, 6, 7 是二者共同的凋亡执行者<sup>[32]</sup>。Lee 等发现来自中华大蟾蜍 *Bufo bufo gargarizans* 的抗癌肽 Buforin II b 对多达 62 株癌细胞都有强杀伤作用,其可破坏线粒体膜,释放细胞色素 C,进而激活 caspase 级联,诱导一系列蛋白水解反应导致细胞瓦解(内源性凋亡)<sup>[33]</sup>。Chen 等将 tachyplesin I 的 C 端连接一段带有 RGD 的短肽,发现获得的 RGD-tachyplesin I 在体内外均可抑制肿瘤生长,并且激活 caspase-3,6,7,8,9 以及 fas 配体相关死亡域表达,也就是说其可同时激活线粒体途径和死亡受体途径<sup>[34]</sup>。不仅如此,近年来相继出现很多报道证明抗癌肽还能够激活不依赖于 caspase 的凋亡通路。这种凋亡通路不需要 caspase 的激活,而是促使存在于线粒体内外膜间隙的细胞凋亡诱导因子 (AIF) 和核酸内切酶 G (EndoG) 核转移,进而引起 DNA 裂解和染色质凝集等<sup>[35]</sup>。Ren 等发现 LL-37 是通过激活 caspase 非依赖性的凋亡通路抑制人结肠癌细胞的生长。LL-37 有效激活细胞中的抑癌基因 p53 的表达,进而诱导多种转录靶标的表达包括 Bcl-2 家族的促凋亡蛋白如 BAX、Bak 和 Puma,这些因子能促进线粒体生理机能的改变,进而释放 AIF 和 EndoG 进入细胞核执行凋亡功能<sup>[36]</sup>。本实验室前期工作从海南湍蛙 *Amolops hainanensis* 中提取到了一种抗菌肽 HN-1 具有广谱的抗菌活性<sup>[37]</sup>,后续实验发现其对癌细胞具有选择性杀伤作用,且有效激活了 caspase 非依赖性的凋亡通路抑制人乳腺癌细胞

MCF-7 的生长 (图 3)。

### 2.2.2 阻止细胞周期于 G0、G1 或 S 期

细胞周期是细胞生命活动的基本过程,其依赖于各级调控因子的精确调控。大量报道指出抗癌肽可阻滞癌细胞于不同时期,从而抑制癌细胞的增殖。Li 等<sup>[38]</sup>发现 Tachyplesin I 使人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞阻滞在 G0/G1 期,实验中 Tachyplesin I 下调突变 p53、细胞周期蛋白 D1 和 CDK4 的蛋白水平,降低 c-Myc 的 mRNA 水平,并且促进 p16 和 p21<sup>WAF1/CIP1</sup> 的表达,可见 Tachyplesin I 通过对这些细胞周期相关基因表达的调节,进而抑制 SMMC-7721 的增殖。Zhao 等利用原核表达获得抗癌肽 AGAP 的重组体 rAGAP,发现 rAGAP 能够抑制人胶质瘤细胞 SHG-44 的增殖和迁移,其机理是通过抑制 G1 细胞周期调控蛋白 CDK2、CDK6 和 p-RB 的表达,使 SHG-44 细胞周期被阻滞在 G1 阶段,进而显著抑制其增殖<sup>[39]</sup>。将胡桃肽 WP1 与纳米硒结合能够阻滞 MCF-7 细胞于 S 期,进而抑制其增殖<sup>[40]</sup>。

### 2.2.3 破坏溶酶体

癌细胞中溶酶体的通透性通常会发生改变,并且合成分泌大量的组织蛋白酶,它们与肿瘤的生长、侵袭和转移息息相关<sup>[41]</sup>。据报道一些抗癌肽可以破坏溶酶体膜,释放溶酶体内容物,导致细胞内环境酸化,直至癌细胞死亡<sup>[42]</sup>。如来自一种海参 *Elysia rufescens* 的抗癌肽 Kahalalide F (KF),可以通过破坏癌细胞溶酶体结构来杀死癌细胞,其抑制的细胞株包括结肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、黑色素瘤等<sup>[43]</sup>。宿主防御肽模拟物 OAK 对小鼠前列腺癌细胞 TRAMP-C2 及其动物模型均有良好的抑制作用,并且可以克服多药耐药性。Held-Kuznetsov 等发现,OAK 的作用机制是通过破坏线粒体和溶酶体发挥作用<sup>[44]</sup>。

### 2.2.4 增加钙离子内流

癌细胞中  $\text{Ca}^{2+}$  稳态会发生改变,这些改变与

肿瘤的发生、增殖、代谢和血管的生成有关<sup>[45]</sup>。抗癌肽可改变细胞膜通透性而进入细胞,并且可增加细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  内流,随后通过静电吸附作用于线粒体,在  $\text{Ca}^{2+}$  的协同下作用于线粒体通透性转换孔 (PTP),导致内容物外流引起癌细胞死亡。蜂毒肽 Melittin 可以通过增强  $\text{Ca}^{2+}$  的流入和桶板模型等机制来杀死人的肝癌细胞<sup>[46]</sup>。另外,Risso 等也发现来自家牛 *Bos taurus* 的 BMAP-27/28 对白血病、淋巴瘤等都有很好的抑制作用,其机制就是改变细胞膜的通透性和提高细胞中  $\text{Ca}^{2+}$  内流,并伴随着 DNA 的片段化,进而诱导癌细胞的死亡<sup>[47]</sup>。

### 2.2.5 抑制 DNA 合成

诱导靶细胞 DNA 片段化是多种抗癌肽的作用效果,但不一定是抗癌肽直接作用于 DNA,比如凋亡通路也会引起 DNA 断裂。近年来研究发现有些抗癌肽可以直接与癌细胞染色体 DNA 或相关酶相互作用,进而干扰或抑制癌细胞的 DNA 合成。Gower 等<sup>[48]</sup>发现 4 种利尿钠肽 (LANP、ANP、BNP 和 CNP) 对人的结肠癌细胞有抑制作用,其抗肿瘤机制就是通过抑制环磷酸鸟苷 (Cyclic GMP) 介导的癌细胞 DNA 合成来阻止癌细胞增殖的。Hariton-Gazal 等<sup>[49]</sup>通过实验发现经过加工改造后的抗癌肽 PV-S4 和 RR-S4 可以结合到 Hela 细胞核染色体上,使其 DNA 出现断裂,进而诱导肿瘤细胞死亡。另外,分离自 *Elysia rufescens* 的抗癌肽 Kahalalide F (KF)、来自淀粉核小球藻的 CPAP 等均能通过阻止 DNA 复制来杀死肿瘤细胞<sup>[18]</sup>。

### 2.2.6 促使癌细胞自噬

细胞自噬也称 II 型程序性细胞死亡,是细胞中高度保守的自行降解过程,自噬使饥饿或缺乏生长因子的细胞得以暂时成活,而那些持续不能获得营养的细胞将消化所有可获得的基质,最终导致自噬相关性细胞死亡。近年来发现其也是抗癌肽的肿瘤抑制机制之一<sup>[50-51]</sup>。Ren 等<sup>[52]</sup>报道了



LL-37 的片段 FK-16 (第 17–32 个氨基酸) 可诱导结肠癌细胞 HCT116 凋亡和自噬, 但是对正常结肠上皮细胞 NCM460 毒性很小。FK-16 提高了结肠癌细胞中自噬相关蛋白 LC3- I / II、Atg5 和 Atg7 的表达量, 同时在共聚焦和电子显微镜下观察到 LC3 阳性的自噬体的形成。当敲除掉 Atg5 和 Atg7 后, 大大降低了 FK-16 对结肠癌细胞的杀伤作用, 说明诱导癌细胞自噬是 FK-16 发挥作用的重要机制。

## 2.2.7 激活肿瘤免疫

免疫系统在机体控制和清除肿瘤方面起到了至关重要的作用, 但仍难以阻止肿瘤的发生和发展。这与复杂的肿瘤微环境密不可分, 一方面, 肿瘤细胞可分泌促进肿瘤生长、转移的细胞因子, 如转化生长因子- $\beta$ 、血管内皮生长等<sup>[53]</sup>; 另一方面, 恶性肿瘤可以通过多重机制免疫应答, 从而逃逸免疫系统的攻击作用, 如使肿瘤浸润的 CD8<sup>+</sup> CTLs 和 CD4<sup>+</sup> Th1 细胞处于一种功能耗竭或无能状态, 无法对肿瘤进行免疫监视和清除<sup>[54]</sup>。因此诱导免疫活化、打破免疫耐受等已成为热门

的免疫治疗方向, 如免疫检查点抑制剂<sup>[55]</sup>。有研究证明有些抗癌肽可以调节机体的免疫应答发挥其抗肿瘤作用。Chen 等<sup>[56]</sup>报道 Tachyplesin I 能够促使细胞表面的透明质烷和血清中补体途径的关键成分 C1q 补体相互作用, 并且激活其下游的 C3 和 C4 的裂解和沉积, 以及 C5b-9 的形成, 激活典型补体途径从而破坏癌细胞的完整性。Chernysh 等报道了来自红头丽蝇 *Calliphora vicina* 的抗菌肽 alloferon 可通过激活免疫应答抑制肿瘤生长。通过体外将小鼠淋巴细胞或人的血液单核细胞进行试验, 发现 alloferon 可激活自然杀伤 (NK) 细胞和干扰素 (IFN) 的表达<sup>[57]</sup>。Huang 等<sup>[58]</sup>发现从比目鱼豹鲷 *Pardachirus marmoratus* 分离的抗癌肽 GE33 可以作为疫苗佐剂提升灭活膀胱癌细胞 (MBT-2) 的免疫原性, 在小鼠体内显著提高了 CTL 细胞和 NK 细胞数量以及特异性抗体水平等, 证明了抗癌肽的免疫调节潜能。本课题组发现的抗癌肽 HN-1 在动物体内激活了 CD4<sup>+</sup> T 细胞和巨噬细胞在肿瘤中的浸润, 并且提高了肿瘤相关细胞因子在血清中的水平(图 3)。

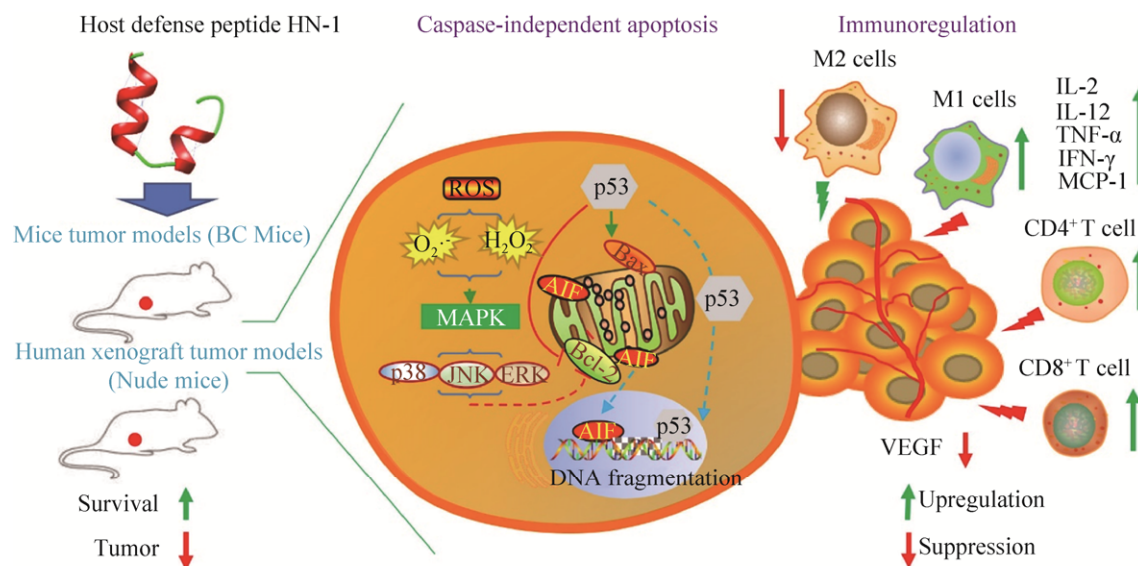


图 3 抗癌肽 HN-1 的抗肿瘤机制

Fig. 3 Mechanisms of cationic anti-tumor peptides HN-1.

### 2.2.8 抑制肿瘤血管新生

新生血管形成与肿瘤侵袭和转移息息相关,其为肿瘤组织提供氧气和营养,促进肿瘤细胞迅速增殖,同时为肿瘤的远端转移提供转运<sup>[59]</sup>。因此靶向肿瘤新生血管生成或相关因子的抗癌类药物研发具有重大意义。Mader 等<sup>[60]</sup>通过实验发现 Lactoferricin B 在体外通过阻止细胞生长因子(bFGF)和血管内皮生长因子(VEGF<sub>165</sub>)与受体结合而抑制人脐静脉内皮细胞(HUVECs)增殖,并且在 C57BL/6 小鼠体内抑制二者诱导的血管生成。Hou 等<sup>[61]</sup>将人工设计抗菌肽与靶向给药序列 isoDGR 相连接,发现其能够与  $\alpha_v\beta_3$  (肿瘤细胞过表达)结合从而抑制血管的生成,充分证明了抗癌肽具有抑制血管新生的潜能。

## 3 总结与展望

在过去的 20 年中,天然活性分子的多种治疗潜能的持续发现引发了科学界的广泛注意。抗癌肽由于其特殊的阳离子和两亲性的结构特征以及其众多的抗癌机制,使其发挥了良好的抗癌作用

或者增强化疗药物的效果,因而有望用于提高化疗药物的敏感性,同时减少对正常组织的毒副作用。目前已有大量不同治疗目的肽类药物进入临床或批准上市,如表 1 所示,当前已有部分处于临床试验阶段的抗癌肽,并取得了一定的效果<sup>[62]</sup>。但是抗癌肽的应用和研发仍面临一些挑战,如合成成本较高、易被蛋白酶水解、易聚合、半衰期较短等<sup>[63]</sup>。因而当前抗癌肽的设计也集中于截短序列等,以降低成本<sup>[64]</sup>;解决蛋白酶的水解问题,可以通过将天然氨基酸替换成非天然氨基酸,比如设计 D-对映体肽、 $\beta^{2,2}$  氨基酸替换、肽骨干环化、end-capping 如 c-酰胺化、糖类 coating 等<sup>[65-67]</sup>;提高半衰期可以将抗癌肽聚乙二醇修饰(PEGylation),结合到血清白蛋白或抗体片段等<sup>[68]</sup>。由此可见虽然抗癌肽在肿瘤治疗方面有很好的临床应用价值,但是仍需克服这些缺陷和挑战,才能在肿瘤药物治疗领域有一席之地。因此,进一步确定和发现更多抗癌肽模板和抗肿瘤机制以及克服肽类药物缺点的新方法对抗肿瘤临床治疗药剂的发展具有重大意义。

表 1 部分处于临床试验不同时期或临床前研究的抗癌肽<sup>[62]</sup>

Table 1 APCs that reached advanced pre-clinical stages and/or undergoing trials<sup>[62]</sup>

Product name	Peptide	Company	Highest phase	Condition treated
GRN-1201	GRN-1201	Green Peptide Co.	II	Non-small cell lung cancer
WT-2725	WT-2725	Sumitomo Dainippon Pharma Co.	III	Hematological malignancies, solid tumors
Paclitaxel trevatide	ANG-1005	Sunovion Pharmaceuticals Inc.	III	Neuroglioma, breast cancer, metastatic brain tumor, glioblastoma
CLS-001	MBI-226	AngioChem Co.	II	Vulvar intraepithelial neoplasia
ITK-1	ITK-1	Cadence Pharmaceutical Inc. Carrus Capital Corp. Cutanea Life Sciences Inc. Migenix Inc	III	Glioblastoma, prostate cancer
Oncopore™	LTX-315	FUJIFILM Co. Green Peptide Co. Kurume University	II	Soft tissue sarcoma
ICT04-CYP	ICT04-CYP	Lytix Biopharma AS	Preclinical	Bladder cancer, colorectal cancer
ANG-4043	ANG-4043	Incanthera Ltd. University of Bradford	Preclinical	Brain metastases

The search was carried out in the drug databases Pharmaprojects ([www.pharmaprojects.com](http://www.pharmaprojects.com)) and Pharmacodia (<https://data.pharmacodia.com/web/home/index>).

## REFERENCES

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424.
- [2] Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, et al. Current challenges in cancer treatment. *Clin Ther*, 2016, 38(7): 1551–1566.
- [3] Thundimadathil J. Cancer treatment using peptides: current therapies and future prospects. *J Amino Acids*, 2012, 2012: 967347.
- [4] Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol*, 2006, 33(1): 106–120.
- [5] Wijdeven RH, Pang B, Assaraf YG, et al. Old drugs, novel ways out: Drug resistance toward cytotoxic chemotherapeutics. *Drug Resist Update*, 2016, 28(1): 65–81.
- [6] Schweizer F. Cationic amphiphilic peptides with cancer-selective toxicity. *Eur J Pharmacol*, 2009, 625(1/3): 190–194.
- [7] Chan DI, Prenner EJ, Vogel HJ. Tryptophan- and arginine-rich antimicrobial peptides: Structures and mechanisms of action. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2006, 1758(9): 1184–1202.
- [8] Wei LY, Zhou C, Chen HR, et al. ACPred-FL: a sequence-based predictor using effective feature representation to improve the prediction of anti-cancer peptides. *Bioinformatics*, 2018, 34(23): 4007–4016.
- [9] Hammami R, Fliss I. Current trends in antimicrobial agent research: chemo- and bioinformatics approaches. *Drug Discov Today*, 2010, 15(13/14): 540–546.
- [10] Do N, Weindl G, Grohmann L, et al. Cationic membrane-active peptides-anticancer and antifungal activity as well as penetration into human skin. *Experim Dermatol*, 2014, 23(5): 326–331.
- [11] Gaspar D, Veiga AS, Castanho MARB. From antimicrobial to anticancer peptides: a review. *Front Microbiol*, 2013, 4: 294.
- [12] Shai Y. Mechanism of the binding, insertion and destabilization of phospholipid bilayer membranes by  $\alpha$ -helical antimicrobial and cell non-selective membrane-lytic peptides. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 1999, 1462(1/2): 55–70.
- [13] Gabernet G, Müller AT, Hiss JA, et al. Membranolytic anticancer peptides. *Medchemcomm*, 2016, 7(12): 2232–2245.
- [14] Ehrenstein G, Lecar H. Electrically gated ionic channels in lipid bilayers. *Quart Rev Biophys*, 1977, 10(1): 1–34.
- [15] Shai Y, Oren Z. From “carpet” mechanism to de-novo designed diastereomeric cell-selective antimicrobial peptides. *Peptides*, 2001, 22(10): 1629–1641.
- [16] Sui SF, Wu H, Guo Y, et al. Conformational changes of melittin upon insertion into phospholipid monolayer and vesicle. *J Biochem*, 1994, 116(3): 482–487.
- [17] Chen J, Guan SM, Sun W, et al. Melittin, the major pain-producing substance of bee venom. *Neurosc Bull*, 2016, 32(3): 265–272.
- [18] Mulder KCL, Lima LA, Miranda VJ, et al. Current scenario of peptide-based drugs: the key roles of cationic antitumor and antiviral peptides. *Front Microbiol*, 2013, 4: 321.
- [19] Wimley WC. How does melittin permeabilize membranes? *Biophys J*, 2018, 114(2): 251–253.
- [20] Rozek T, Wegener KL, Bowie JH, 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 Biochem*, 2000, 267(17): 5330–5341.
- [21] Pouny Y, Rapaport D, Mor A, et al. Interaction of antimicrobial dermaseptin and its fluorescently labeled analogs with phospholipid membranes. *Biochemistry*, 1992, 31(49): 12416–12423.
- [22] Chen HM, Wang W, Smith D, et al. Effects of the anti-bacterial peptide cecropin B and its analogs, cecropins B-1 and B-2, on liposomes, bacteria, and cancer cells. *Biochim Biophys Acta Gen Subjects*, 1997, 1336(2): 171–179.
- [23] Chuang CM, Monie A, Wu AN, et al. Treatment with LL-37 peptide enhances antitumor effects induced by CpG oligodeoxynucleotides against ovarian cancer. *Human Gene Therapy*, 2009, 20(4): 303–313.
- [24] Lehmann J, Retz M, Sidhu SS, et al. Antitumor



- activity of the antimicrobial peptide Magainin II against bladder cancer cell lines. *Eur Urol*, 2006, 50(1): 141–147.
- [25] Doyle J, Brinkworth CS, Wegener KL, et al. nNOS inhibition, antimicrobial and anticancer activity of the amphibian skin peptide, citropin 1.1 and synthetic modifications. The solution structure of a modified citropin 1.1. *Eur J Biochem*, 2003, 270(6): 1141–1153.
- [26] Won HS, Seo MD, Jung SJ, et al. Structural determinants for the membrane interaction of novel bioactive undecapeptides derived from gaegurin 5. *J Med Chem*, 2006, 49(16): 4886–4895.
- [27] Matsuzaki K, Sugishita KI, Harada M, et al. Interactions of an antimicrobial peptide, magainin 2, with outer and inner membranes of Gram-negative bacteria. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 1997, 1327(1): 119–130.
- [28] Takeshima K, Chikushi A, Lee KK, et al. Translocation of analogues of the antimicrobial peptides magainin and buforin across human cell membranes. *J Biol Chem*, 2003, 278(2): 1310–1315.
- [29] Neuhaus CS, Gabernet G, Steuer C, et al. Simulated molecular evolution for anticancer peptide design. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58(6): 1674–1678.
- [30] Pino-Angeles A, Leveritt III JM, Lazaridis T. Pore structure and synergy in antimicrobial peptides of the magainin family. *PLoS Comput Biol*, 2016, 12(1): e1004570.
- [31] Nagata S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells. *Ann Rev Immunol*, 2018, 36: 489–517.
- [32] Soengas MS, Lowe SW. Apoptosis and melanoma chemoresistance. *Oncogene*, 2003, 22(20): 3138–3151.
- [33] Lee HS, Park CB, Kim JM, et al. Mechanism of anticancer activity of buforin IIB, a histone H2A-derived peptide. *Cancer Lett*, 2008, 271(1): 47–55.
- [34] Chen YX, Xu XM, Hong SG, et al. RGD-tachyplesin inhibits tumor growth. *Cancer Res*, 2001, 61(6): 2434–2438.
- [35] Giampazolias E, Tait SWG. Caspase-independent cell death: An anti-cancer double whammy. *Cell Cycle*, 2018, 17(3): 269–270.
- [36] Ren SX, Cheng ASL, To KF, et al. Host immune defense peptide LL-37 activates caspase-independent apoptosis and suppresses colon cancer. *Cancer Res*, 2012, 72(24): 6512–6523.
- [37] Zhang SY, Guo HH, Shi F, et al. Hainaninins: A novel family of antimicrobial peptides with strong activity from Hainan cascade-frog, *Amolops hainanensis*. *Peptides*, 2012, 33(2): 251–257.
- [38] Li QF, Ouyang GL, Peng XX, et al. Effects of tachyplesin on the regulation of cell cycle in human hepatocarcinoma SMMC-7721 cells. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(3): 454–458.
- [39] Zhao YL, Cai XT, Ye TM, et al. Analgesic-antitumor peptide inhibits proliferation and migration of SHG-44 human malignant glioma cells. *J Cell Biochem*, 2011, 112(9): 2424–2434.
- [40] Liao WZ, Zhang R, Dong CB, et al. Novel walnut peptide-selenium hybrids with enhanced anticancer synergism: facile synthesis and mechanistic investigation of anticancer activity. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 1305–1321.
- [41] Dielschneider RF, Henson ES, Gibson SB. Lysosomes as oxidative targets for cancer therapy. *Oxidat Med Cell Long*, 2017, 2017: 3749157.
- [42] Adak A, Mohapatra S, Mondal P, et al. Design of a novel microtubule targeted peptide vesicle for delivering different anticancer drugs. *Chem Commun*, 2016, 52(48): 7549–7552.
- [43] Singh R, Sharma M, Joshi P, et al. Clinical status of anti-cancer agents derived from marine sources. *Anti-Cancer Agent Med Chem*, 2008, 8(6): 603–617.
- [44] Held-Kuznetsov V, Rotem S, Assaraf YG, et al. Host-defense peptide mimicry for novel antitumor agents. *FASEB J*, 2009, 23(12): 4299–4307.
- [45] Cui CC, Merritt R, Fu LW, et al. Targeting calcium signaling in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(1): 3–17.
- [46] Wang C, Chen TY, Zhang N, et al. Melittin, a major component of bee venom, sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by activating CaMKII-TAK1-JNK/p38 and inhibiting I $\kappa$ B $\alpha$  Kinase-NF $\kappa$ B. *J Biol Chem*, 2009, 284(6): 3804–3813.
- [47] Risso A, Braidot E, Sordano MC, 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): 1926–1935.
- [48] Gower WR Jr, Vesely BA, Alli AA, et al. Four peptides decrease human colon adenocarcinoma cell number and DNA synthesis via cyclic GMP. *Int J Gastrointest Cancer*, 2005, 36(2): 77–87.
- [49] Hariton-Gazal E, Feder R, Mor A, et al. Targeting of nonkaryophilic cell-permeable peptides into the nuclei of intact cells by covalently attached nuclear localization signals. *Biochemistry*, 2002, 41(29): 9208–9214.
- [50] Levine B, Abrams J. p53: The Janus of autophagy? *Nat Cell Biol*, 2008, 10(6): 637–639.
- [51] Katheder NS, Khezri R, O'Farrell F, et al. Microenvironmental autophagy promotes tumour growth. *Nature*, 2017, 541(7637): 417–420.
- [52] Ren SX, Shen J, Cheng AS, et al. FK-16 derived from the anticancer peptide LL-37 induces caspase-independent apoptosis and autophagic cell death in colon cancer cells. *PLoS ONE*, 2013, 8(5): e63641.
- [53] Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol*, 2006, 90: 51–81.
- [54] Fuller MJ, Khanolkar A, Tebo AE, et al. Maintenance, loss, and resurgence of T cell responses during acute, protracted, and chronic viral infections. *J Immunol*, 2004, 172(7): 4204–4214.
- [55] Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 195–207.
- [56] Chen JG, Xu XN, Underhill CB, et al. Tachyplesin activates the classic complement pathway to kill tumor cells. *Cancer Res*, 2005, 65(11): 4614–4622.
- [57] Chernysh S, Kim SI, Bekker G, et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(20): 12628–12632.
- [58] Huang HN, Rajanbabu V, Pan CY, et al. A cancer vaccine based on the marine antimicrobial peptide pardaxin (GE33) for control of bladder-associated tumors. *Biomaterials*, 2013, 34(38): 10151–10159.
- [59] Mafu TS, September AV, Shamley D. The potential role of angiogenesis in the development of shoulder pain, shoulder dysfunction, and lymphedema after breast cancer treatment. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 81–90.
- [60] Mader JS, Smyth D, Marshall J, et al. Bovine lactoferricin inhibits basic fibroblast growth factor- and vascular endothelial growth factor 165-induced angiogenesis by competing for heparin-like binding sites on endothelial cells. *Am J Pathol*, 2006, 169(5): 1753–1766.
- [61] Hou L, Zhao XH, Wang P, et al. Antitumor activity of antimicrobial peptides containing *Ciso*DGRC in CD13 negative breast cancer cells. *PLoS ONE*, 2013, 8(1): e53491.
- [62] Leite ML, Da Cunha NB, Costa FF, et al. Antimicrobial peptides, nanotechnology, and natural metabolites as novel approaches for cancer treatment. *Pharmacol Ther*, 2018, 183: 160–176.
- [63] Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today*, 2015, 20(1): 122–128.
- [64] Domalaon R, Findlay B, Ogunsina M, et al. Ultrashort cationic lipopeptides and lipopeptoids: Evaluation and mechanistic insights against epithelial cancer cells. *Peptides*, 2016, 84: 58–67.
- [65] de La Fuente-Núñez C, Reffuveille F, Mansour SC, et al. D-enantiomeric peptides that eradicate wild-type and multidrug-resistant biofilms and protect against lethal *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Chem Biol*, 2015, 22(9): 1280–1282.
- [66] Tørfoss V, Ausbacher D, Cavalcanti-Jacobsen C, et al. Synthesis of anticancer heptapeptides containing a unique lipophilic  $\beta^{2,2}$ -amino acid building block. *J Pept Sci*, 2012, 18(3): 170–176.
- [67] Svenson J, Stensen W, Brandsdal BO, et al. Antimicrobial peptides with stability toward tryptic degradation. *Biochemistry*, 2008, 47(12): 3777–3788.
- [68] Kelly GJ, Kia AFA, Hassan F, et al. Polymeric prodrug combination to exploit the therapeutic potential of antimicrobial peptides against cancer cells. *Org Biomol Chem*, 2016, 14(39): 9278–9286.

(本文责编 陈宏宇)