

DOI: 10.13376/j.cblls/2014115

文章编号: 1004-0374(2014)08-0809-05

抗菌肽抗肿瘤作用的研究进展

夏丽洁, 张富春*

(新疆大学生命科学与技术学院新疆生物资源基因工程重点实验室, 乌鲁木齐 830046)

摘要: 抗菌肽是生物体抵御外界病原体侵袭时产生的一类保守的小分子多肽, 是生物体内先天免疫防御机制的重要组成部分。抗菌肽可以选择性杀伤肿瘤细胞, 而对正常细胞损害较小, 已作为化、放疗药物潜在的替代品被广泛研究和开发。从抗菌肽对不同肿瘤细胞选择性作用机制、抗菌肽药物设计的发展及应用前景等方面进行综述。

关键词: 抗菌肽; 肿瘤细胞; 选择性; 药物设计

中图分类号: Q78; R979.1 **文献标志码:** A

Research progress on antitumor effects of antimicrobial peptides

XIA Li-Jie, ZHANG Fu-Chun*

(Xinjiang Key Laboratory of Biological Resources and Genetic Engineering, College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, China)

Abstract: Antimicrobial peptides, a class of conserved small-molecule peptides, are important components of the innate defense system of organism to resist outside pathogen invasion. Antimicrobial peptides are active against cancer cells while not active against healthy mammalian cells. Considerable effort has been made to exploit their attractive candidate for novel therapeutic approaches. This review focused on the selectivity of antimicrobial peptides toward different tumor cells and relative mechanisms of action, and described the development of antimicrobial drug design and application prospects.

Key words: antimicrobial peptide; tumor cell; selectivity; drug design

癌症是导致数以百万计人死亡的重要原因之一, 其发病机理多由于异常细胞不受控制地生长和扩散。常规的治疗手段, 如手术和化疗成功率均低, 且存在复发的风险^[1]; 同时, 前列腺癌、胰腺癌和恶性黑色素瘤仅用化疗治疗效果较差^[2]。为避免肿瘤的复发和(或)发生转移, 辅助治疗药物(如DNA烷基化剂、激素激动剂/拮抗剂和抗代谢药物等)被广泛应用, 但这些药物选择性较差, 攻击癌细胞的同时, 对正常细胞损害较大, 导致患者发生骨髓抑制和血小板减少(血细胞生成减少)、黏膜炎(消化道炎症)和脱发等。此外, 这些化合物可使癌细胞产生耐药性, 不宜长期使用^[3]。

如今, 随着与癌症相关的疾病数量的日益增加, 面对常规疗法的缺点和不足, 新的治疗方案呼之欲出。抗菌肽已被证实是一种分子靶向抗癌药物, 这

种小分子多肽可有效进行组织渗透并被异质癌细胞吸收, 进而杀伤肿瘤细胞。与现有疗法联合作用将极大改善抗癌药物对肿瘤细胞的选择性, 并减少对健康组织的有害影响, 它的开发与应用为癌症治疗带来新的希望。

1 具有抗癌活性的抗菌肽的分类和选择性

从结构的角度来看, 大多数具有抗癌活性的抗菌肽具有 α -螺旋或 β -折叠的构象^[4], 针对其靶细胞, 可将它们分为两大类: 第一类包括对微生物和癌细

收稿日期: 2013-10-26; 修回日期: 2013-11-19

基金项目: 新疆维吾尔自治区高技术研究发展计划项目(201110101); 新疆生物资源基因工程重点实验室开放课题(XJDX0201-2014-09)

*通信作者: E-mail: zfcxju@xju.edu.cn; Tel: 13899883346

胞具有活性而对健康的哺乳动物细胞无活性的肽, 如 cecropins 和 magainins; 第二类包含的抗菌肽对微生物、正常细胞和癌细胞均具有杀伤作用^[5], 如人中性粒细胞防御素 HNP-1^[6]。抗菌肽以溶膜或非溶膜机制选择性杀伤肿瘤细胞^[1]。基于这种选择性机制的溶膜肽的活性依赖于抗菌肽自身特点及靶膜的特性。

抗菌肽对肿瘤细胞和正常的哺乳动物细胞的选择性基于恶性肿瘤细胞膜带的净负电荷, 这些负电荷由磷脂酰丝氨酸、O-糖基化的黏蛋白唾液酸和肝素等赋予。此外, 癌细胞膜具有典型的糖基化修饰且大多数癌细胞膜比正常细胞的流动性大, 抗菌肽促使膜处于不稳定状态^[7]。然而, 某些肿瘤, 如乳腺癌和前列腺癌, 为了应对抗菌肽的溶膜机制, 细胞膜上通常富集较高含量的胆固醇^[8]。同时, 细胞表面积也是影响抗菌肽活性的一个重要因素, 因为恶性癌细胞上的绒毛数量和弯曲程度的增加使其具有更大的与抗菌肽分子接触的细胞表面积^[5]。抗菌肽的抗菌特性和抗癌活性有着相似的选择性分子机制。然而, 并非所有的抗菌肽都具有抗癌活性。因此, 综合理解抗菌肽选择性识别和裂解肿瘤细胞的因素至关重要, 揭示某些肿瘤类型和存在的特异性靶标将对多肽药物的设计提供依据。

2 抗菌肽对各类肿瘤细胞的抗肿瘤作用

抗菌肽在体内和体外均可成功杀伤肿瘤细胞, 还可防止转移的形成^[9]。但是, 以特定的方式识别肿瘤发生和转移的靶向抗菌肽很难获得。因此, 研究抗菌肽结构与活性之间的关系为促进药物开发提供可能。抗菌肽可广泛作用于各类肿瘤, 如实体瘤和非实体瘤。

2.1 实体瘤

实体瘤的特征是无囊肿或液体区域的组织, 在这些肿瘤中能区分恶性细胞和维持这些细胞的基质。存在于肿瘤块的表型异质性群体癌细胞, 每个细胞均具有增殖能力并能形成一种新的肿瘤^[10]。这些肿瘤的生理和形态在很大程度上不同于正常的组织, 研究癌症治疗的选择性正是基于这种差异。针对不同类型的实体瘤已经开发多种抗菌肽, 但其特异的选择性靶向这种类型肿瘤的结构特点及机理仍不明确。目前, 已证实抗菌肽可通过多种机制靶向实体瘤。乳腺癌和前列腺癌是分别在女性和男性最常诊断出的癌症, 但是通过单种或多种药物联合治疗前列腺癌效果并不显著^[11]。已研究的抗菌肽大多

针对乳腺、前列腺、宫颈、肝和肺的肿瘤, 这些抗菌肽杀伤恶性肿瘤的机制可能是通过破坏细胞膜之后, 促进细胞凋亡或坏死, 也可能通过多种模式呈现抗癌活性^[12]。

2.2 非实体瘤

非实体瘤包括血液、骨髓和淋巴结癌, 以及白血病、多发性骨髓瘤和淋巴瘤等。目前, 治疗非实体瘤多使用细胞毒性药物、放射治疗或骨髓移植, 这些治疗方式对患者可造成严重的长期影响。作为影响多种细胞类型的复杂疾病, 抗菌肽可靶向血液和骨髓细胞, 从而达到杀伤肿瘤细胞的目的^[13]。研究表明, 来源于猪 NK 细胞的 NK-2 肽具有净正电荷, 可通过坏死机制选择性地杀伤癌细胞。这种杀伤机制与癌症细胞表面带负电荷的磷脂酰丝氨酸膜有关, 如白血病细胞膜磷脂酰丝氨酸暴露较少, 故对该抗菌肽不敏感^[14]。Lemeshko^[15]证实由于抗菌肽可导致质膜通透性、静电相互作用和跨膜电位的增加, 因此, 存在于细胞膜上的磷脂酰丝氨酸对抗菌肽靶向神经母细胞瘤细胞的活性具有重要作用。

具有 α -螺旋肽的 cecropin 衍生物已作为治疗白血病潜在的替代品^[16]。天蚕素 B1 (CB1) 具有极性脂质的表面, 其活性主要来自于 cecropin B (CB) 两个 α 螺旋的肽段, 增加的 α 螺旋结构可增强 α -螺旋肽的稳定性, 促使其更灵活有效地插入质膜, 导致膜溶解, 从而杀伤肿瘤细胞^[17]。Pep2 和 Pep3 合成短肽来自凋亡线粒体蛋白 ARTS 的 C-末端, 可作为白血病细胞凋亡的诱导剂, 有效杀伤人类白血病细胞^[18]。此外, 最近有研究表明, 由 Bcl-2 蛋白家族促凋亡成员之一 BIM 与 Bcl-2 稳定 α 螺旋结构域 (SAHBs) 组成的 BIM-SAHB_A 结构域可靶向 Bcl-2 通路。这种抗菌肽可激活 Bcl-2 蛋白家族, 通过沉默血液癌症表达的抗凋亡基因, 导致肿瘤细胞死亡。实验表明, 该肽段能够抑制耐药性白血病肿瘤在小鼠体内的生长, 与其他药物联合使用时, 表现出协同的抗癌效果^[19]。

3 抗菌肽的抗肿瘤作用机制

3.1 膜裂解机制

在前期研究中, Iwasaki 等^[20]使用 4 种来自甲虫防御素的抗菌肽类似物 (D-peptides A、B、C 和 D) 处理一些肿瘤细胞系, 并检测其细胞表面磷脂酰丝氨酸的密度, 建立了抗菌肽对肿瘤细胞敏感性的相关模型, 结果表明有选择性的细胞毒性依赖于癌细胞膜中磷脂酰丝氨酸所携带的负电荷。Papo 等^[9]

也报道了宿主防御肽类似物瘤内注射后可抑制人前列腺癌和乳腺癌细胞的生长。DK₆L₉ 肽通过破坏膜结构和诱导肿瘤细胞坏死促使肿瘤细胞溶解, 并伴随肿瘤血管密度、新毛细血管形成以及前列腺特异抗原分泌的减少^[10]。

磷脂酰丝氨酸是抗癌肽的靶标, 通过定位于带负电荷的磷脂, 选择性地与它们相互作用, 从而导致肿瘤细胞膜去极化, 最终肿瘤细胞膜溶解。除了磷脂酰丝氨酸, 许多恶性肿瘤细胞带负电荷的膜组分也是抗癌活性触发器。抗菌肽通过结合肿瘤细胞表面表达的带负电荷的糖胺聚糖激活抗癌活性, 从而成为常规化疗药物潜在的替代品, 并以此阐明抗菌肽选择性结合正常细胞和肿瘤细胞的机制^[21]。例如, 来源于抗菌肽 pleurocidin 家族的 NRC-03 和 NRC-07, 能够通过暴露在细胞膜外的带负电荷的分子(如肝素和硫酸软骨素)结合肿瘤细胞, 影响肿瘤细胞膜的稳定性, 同时肿瘤细胞死亡也涉及线粒体损伤和活性氧的产生^[22]。

大多数抗菌肽在细胞表面形成具有生物活性的 α -螺旋或 β -折叠结构以达到杀伤肿瘤细胞的目的。从蜘蛛 (*Acanthoscurria gomesiana*) 血细胞中分离获得的 Gomesin 是一种阳离子抗菌肽, 具有发夹状的双链反平行 β -折叠结构。Rodrigues 等^[23]研究表明, 该抗菌肽可在体内外抑制小鼠黑色素瘤的生长, 同时对乳腺癌和结肠癌均具有抗癌活性; Gomesin 抑癌作用依赖于 β -发夹结构、静电引力和疏水作用等。

3.2 坏死和凋亡机制

抗菌肽与肿瘤细胞膜接触后, 通过形成孔洞和(或)改变细胞膜电位破坏细胞膜, 渗透进入细胞内, 最终通过细胞坏死或凋亡通路抑制肿瘤细胞生长。细胞膜上孔洞的形成是由于许多疏水性氨基酸插入细胞膜上的疏水核心区以获得稳定结构所致^[24]。细胞死亡可能是细胞凋亡和(或)坏死的结果, 其特征性在于肿瘤细胞不同的形态变化^[22]。事实上, 诱导癌细胞凋亡已成为一个公认的癌症治疗的方法^[25]。抗菌肽对肿瘤细胞和健康细胞的形态学影响多是诱发肿瘤细胞皱缩或肿胀、染色质固缩、胞浆空泡或膜出泡等^[26], 如低浓度的合成抗菌肽 epinecidin-1 可选择性杀伤癌细胞, 其抑癌活性主要通过破坏膜结构、诱导凋亡、坏死基因异常表达等实现。另外, 抗菌肽也可特异性诱导转移性肿瘤细胞和肿瘤相关的血管内皮细胞凋亡^[27]。

Xu 等^[28]证实不同的抗菌肽也具有双重作用模式: 合成的抗菌肽 A9K 是两亲性短肽, 可通过破

坏细胞膜和细胞凋亡途径选择性杀伤白血病细胞、宫颈癌细胞和肾癌细胞; 爪蟾抗菌肽 MG2 和细胞穿膜肽 ANTP 的 N-末端形成的融合肽 MG2A 具有抗肿瘤活性, 可靶向肿瘤细胞表面的硫酸软骨素, 导致细胞膜溶解、细胞凋亡。

3.3 多重作用模式

抗菌肽杀伤肿瘤细胞的作用模式并不仅限于破坏质膜和线粒体膜, 也可能涉及多种通路, 如免疫应答^[29]、荷尔蒙受体^[30]、抑制 DNA 的合成^[31]和抗血管生成作用^[32]等。人中性粒细胞肽 HNP-1 属于 α -防御素, 含有 30 个氨基酸残基。研究表明 HNP-1 是潜在的癌症预后标志物, 在瘤内表达时与肿瘤坏死相关^[33]。Wang 等^[29]证实成熟 HNP-1 在乳腺癌和结肠癌模型中表达可诱导树突状细胞的聚集和激活, 从而导致机体对肿瘤的免疫反应。HNP-1 以成熟形式在瘤内表达可抑制肿瘤生长。采用抗菌肽靶向或模拟激素受体或激素调节基因可提高抑癌效果^[30]。ER α 17p 肽源于雌激素受体 α (ER α) 序列的一部分, 可与肿瘤细胞膜的极性区相互作用, 在高浓度下诱导细胞膜损伤^[34]。鲨素是从鲨中分离的具有 17 个氨基酸残基的短肽, 它可结合肿瘤细胞表面的透明质酸或糖胺, 激活补体途径, 导致质膜破裂, 呈现抗肿瘤活性^[35]。

此外, 肿瘤细胞膜上的负电荷分子的不同表达模式, 将成为抗菌肽与膜结合和作用的一个限制因素, 由此决定每种抗菌肽杀死特定肿瘤细胞的能力。抗菌肽通过不同的作用机制选择性抑癌的效果取决于癌症的类型以及肿瘤细胞的类型。

4 抗菌肽作为抗癌多肽的设计与发展

在合理的药物设计过程中, 抗菌肽的基因序列、净电荷、二级结构、两亲性、疏水性和血清稳定性等均需考虑。同时, 肿瘤细胞表面分子表达模式和细胞膜流动性的差异均可决定抗菌肽对某些癌细胞的杀伤效果。而抗菌肽全长的氨基酸序列对抗癌活性至关重要, 通过合成保留完整生物活性的较短片段可降低生产成本, 改善药理参数, 降低免疫原性, 提高生物利用率和稳定性^[36]。

LL-37 是目前唯一在人类中发现的抗菌肽。研究表明, 与原始序列相比, 人工改造的较短片段抗癌活性显著提高, 这可能由于阳离子抗菌肽的精氨酸残基与两性离子磷脂间相互作用增强导致^[37]。另外, 抗菌肽 D-氨基酸序列和环化结构的添加可提高血清稳定性。研究证实, 亲脂性 $\beta^{2,2}$ 氨基酸结构

加入到抗菌肽序列中可提高抗菌肽对人类和小鼠淋巴瘤细胞潜在的抗癌活性,以及对非肿瘤细胞的选择性;在 α -螺旋肽中加入 $\beta^{2,2}$ 氨基酸,在结构上增加了额外的亚甲基基团,它能够与两个亲脂性取代基结合,这种环化结构导致刚性增加,两亲性以及二级结构构象发生变化,增加其对蛋白质降解的稳定性及抗癌活性。另外,抗菌肽的疏水性与抗癌和溶血活性密切相关^[38]。

5 抗菌肽作为抗癌药物的前景展望及存在的问题

肿瘤发生是一个渐进式的过程,涉及多级反应和突变的积累,许多因素干预肿瘤的生长、转移及血管生成。抗菌肽对肿瘤细胞的高选择性给抗癌药物的开发带来新的希望,通过优化设计新的抗菌肽治疗药物,可有效地靶向肿瘤发生的多个进程,提高对耐药性癌症细胞的杀伤活性,成为替代放疗的新型多肽类抗肿瘤药物。

目前,制约抗菌肽临床应用的主要原因在于天然抗菌肽量太少,规模化生产成本较高,且抗菌肽对人体内的某些酶没有耐受性,如何保持其优良的选择性及稳定的抗癌活性,合理的设计优化抗菌肽药物具有重要意义。此外,抗菌肽药代动力学和药效学方面的研究有待加强。随着对抗菌肽结构与活性的关系,抗菌肽抗肿瘤作用机制及基因表达调控机制认识的不断深入,设计一种高效的、有利于人类健康的抗菌肽指日可待。

[参 考 文 献]

- [1] Harris F, Dennison SR, Singh J, et al. On the selectivity and efficacy of defense peptides with respect to cancer cells. *Med Res Rev*, 2011, 33(1): 190-234
- [2] Riedl S, Rinner B, Asslaber M, et al. In search of a novel target-phosphatidylserine exposed by non-apoptotic tumor cells and metastases of malignancies with poor treatment efficacy. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1808(1): 2638-45
- [3] Al-Benna S, Shai Y, Jacobsen F, et al. Oncolytic activities of host defense peptides. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(11): 8027-51
- [4] Hammami R, Fliss I. Current trends in antimicrobial agent research: chemo- and bioinformatics approaches. *Drug Discov Today*, 2010, 15(13-14): 540-6
- [5] Hoskin DW, Ramamoorthy A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778(2): 357-75
- [6] Droin N, Hendra JB, Ducoroy P, et al. Human defensins as cancer biomarkers and antitumour molecules. *J Proteomics*, 2009, 72(6): 918-27
- [7] Schweizer F. Cationic amphiphilic peptides with cancer-selective toxicity. *Eur J Pharmacol*, 2009, 625(1-3): 190-4
- [8] Dobrzynska I, Szachowicz-Petelska B, Sulkowski S, et al. Changes in electric charge and phospholipids composition in human colorectal cancer cells. *Mol Cell Biochem*, 2005, 276(1-2): 113-9
- [9] Papo N, Seger D, Makovitzki A, et al. Inhibition of tumor growth and elimination of multiple metastases in human prostate and breast xenografts by systemic inoculation of a host defense-like lytic peptide. *Cancer Res*, 2006, 66(10): 5371-8
- [10] Al-Hajj M, Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene*, 2004, 23(43): 7274-82
- [11] Gross S, Andra J. Anticancer peptide NK-2 targets cell surface sulphated glycans rather than sialic acids. *Biol Chem*, 2012, 393(8): 817-27
- [12] Papo N, Braunstein A, Eshhar Z, et al. Suppression of human prostate tumor growth in mice by a cytolytic D-, L-amino acid peptide: membrane lysis, increased necrosis, and inhibition of prostate-specific antigen secretion. *Cancer Res*, 2004, 64(16): 5779-86
- [13] Alvarez-Calderon F, Gregory MA, Degregori J. Using functional genomics to overcome therapeutic resistance in hematological malignancies. *Immunol Res*, 2013, 55(1-3): 100-15
- [14] 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(27): 6128-34
- [15] Lemeshko VV. Electrical potentiation of the membrane permeabilization by new peptides with anticancer properties. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1828(3): 1047-56
- [16] Wu JM, Jan PS, Yu HC, et al. Structure and function of a custom anticancer peptide, CB1a. *Peptides*, 2009, 30(5): 839-48
- [17] Srisailam S, Arunkumar AI, Wang W, et al. Conformational study of a custom antibacterial peptide cecropin B1: implications of the lytic activity. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1479(1-2): 275-85
- [18] Edison N, Reingewertz TH, Gottfried Y, et al. Peptides mimicking the unique ARTS-XIAP binding site promote apoptotic cell death in cultured cancer cells. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(9): 2569-78
- [19] Labelle JL, Katz SG, Bird GH, et al. A stapled BIM peptide overcomes apoptotic resistance in hematologic cancers. *J Clin Invest*, 2012, 122(6): 2018-31
- [20] Iwasaki T, Ishibashi J, Tanaka H, 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(4): 660-8
- [21] Miyazaki Y, Aoki M, Yano Y, et al. Interaction of antimicrobial peptide magainin 2 with gangliosides as a target for human cell binding. *Biochemistry*, 2012, 51(51): 10229-35
- [22] Hilchie AL, Doucette CD, Pinto DM, et al. Pleurocidin family

- cationic antimicrobial peptides are cytolytic for breast carcinoma cells and prevent growth of tumor xenografts. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(5): R102
- [23] Rodrigues EG, Dobroff AS, Cavarsan CF, et al. Effective topical treatment of subcutaneous murine B16F10-Nex2 melanoma by the antimicrobial peptide gomesin. *Neoplasia*, 2008, 10(1): 61-8
- [24] Janek T, Krasowska A, Radwanska A, et al. Lipopeptide biosurfactant pseudofactin II induced apoptosis of melanoma A 375 cells by specific interaction with the plasma membrane. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57991
- [25] Qiao L, Wong BC. Targeting apoptosis as an approach for gastrointestinal cancer therapy. *Drug Resist Updat*, 2009, 12(3): 55-64
- [26] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516
- [27] Lin WJ, Chien YL, Pan CY, 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(2): 283-90
- [28] Xu H, Chen CX, Hu J, et al. Dual modes of antitumor action of an amphiphilic peptide A(9)K. *Biomaterials*, 2013, 34(11): 2731-7
- [29] Wang YS, Li D, Shi HS, et al. Intratumoral expression of mature human neutrophil peptide-1 mediates antitumor immunity in mice. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(22): 6901-11
- [30] Leuschner C, Hansel W. Targeting breast and prostate cancers through their hormone receptors. *Biol Reprod*, 2005, 73(5): 860-5
- [31] Ourth DD. Antitumor cell activity in vitro by myristoylated-peptide. *Biomed Pharmacother*, 2011, 65(4): 271-4
- [32] Koskimaki JE, Karagiannis ED, Rosca EV, et al. Peptides derived from type IV collagen, CXC chemokines, and thrombospondin-1 domain-containing proteins inhibit neovascularization and suppress tumor growth in MDAMB-231 breast cancer xenografts. *Neoplasia*, 2009, 11(12): 1285-91
- [33] Droin N, Hendra JB, Ducoroy P, et al. Human defensins as cancer biomarkers and antitumor molecules. *J Proteomics*, 2009, 72(6): 918-27
- [34] Byrne C, Khemtemourian L, Pelekanou V, et al. ER α 17p, a peptide reproducing the hinge region of the estrogen receptor α associates to biological membranes: a biophysical approach. *Steroids*, 2012, 77(10): 979-87
- [35] Chen JG, Xu XN, Underhill CB, et al. Tachyplesin activates the classic complement pathway to kill tumor cells. *Cancer Res*, 2005, 65(11): 4614-22
- [36] Fadnes B, Rekdal O, UhlinHansen L. The anticancer activity of lytic peptides is inhibited by heparan sulfate on the surface of the tumor cells. *BMC Cancer*, 2009, 9: 183
- [37] 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
- [38] Torfoss V, Isaksson J, Ausbacher D, 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(10): 609-19