



***PÉPTIDOS DERIVADOS DE MELITINA: POTENCIALES AGENTES
ANTIBACTERIANOS Y ANTICANCERÍGENOS***

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
PROYECTO DE GRADO
BOGOTÁ D.C 2021



***PÉPTIDOS DERIVADOS DE MELITINA: POTENCIALES AGENTES
ANTIBACTERIANOS Y ANTICANCERÍGENOS***

Julián David Ramírez Andrade

Asesor Interno

MSc. Sandra Mónica Estupiñan Torres.
Profesora Facultad Ciencias De La Salud

Asesor Externo

Ph.D. Claudia Marcela Parra Giraldo
Pontificia Universidad Javeriana

Co-Asesor Externo

MSc. Yerly Vargas Casanova
Pontificia Universidad Javeriana

Monografía para optar al título de Bacteriólogo y Laboratorista Clínico

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO

PROYECTO DE GRADO

BOGOTÁ D.C 2021



***PÉPTIDOS DERIVADOS DE MELITINA: POTENCIALES AGENTES
ANTIBACTERIANOS Y ANTICANCERÍGENOS***

APROBADO: _____

JURADOS: _____

ASESOR: _____

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
PROYECTO DE GRADO
BOGOTÁ D.C 2021
DEDICATORIA

A mis padres por ser los responsables de mi educación y me brindaron el apoyo para estudiar, a los docentes que hicieron parte de mi proceso de formación profesional, a mis amigos por el ánimo que necesité y a mis asesores que me brindaron su apoyo, tiempo, consejos y paciencia en este camino.

AGRADECIMIENTOS

Principalmente a mis padres y hermano por ser el motor que impulsó mi vida por este excelente camino, a mis abuelos y tíos por siempre brindarme su apoyo, a docentes y compañeros por compartir su conocimiento y experiencias conmigo, a la profesora y asesora Sandra Mónica Estupiñán, por ser una excelente docente y guiarme en este camino, a mi co-asesor externo MSc. Yerly Vargas Casanova por la admiración que le tengo, por su apoyo y enseñanza, a los directores del grupo Síntesis y Aplicación de Moléculas Peptídicas (SAMP), el Dr. Javier Eduardo García Castañeda y la Dra. Zuly Jenny Rivera Monroy por recibirme en el grupo de investigación y la ayuda en mi formación académica, a la Dra. Claudia Marcela Parra Giraldo por su excelente trabajo en el Semillero de Investigación Enfermedades Infecciosas: División Micosis Humanas y Proteómica (MICOH-P) y por la ayuda brindada en los últimos semestres de mi carrera, a mis perros salchicha por ser las personas que me animaron y me brindaron su amistad en los momentos difíciles, y a mi colega y amigo Jonathan Lozano por ser mi compañero en todo el recorrido de esta maravillosa carrera.

Tabla de Contenido	Pag
RESUMEN	9
Introducción	11
1. Antecedentes	13
2. Marco Teórico	15
2.1 Péptidos Antimicrobianos (PAMs)	15
2.2 Melitina: Un péptido antimicrobiano	16
2.3 Actividad Antibacteriana	18
2.3.1. Actividad de Melitina en bacterias Grampositivas	19
2.3.2. Actividad de melitina en bacterias Gramnegativas	20
2.4. Actividad anticancerígena	21
3. Diseño Metodológico	24
3.1. Tipo de investigación	24
3.2 Universo, población y muestra	24
3.2.1. Universo	24
3.2.2. Población	24
3.2.3 Muestra	24
4. Metodología	24
4.1 Revisión bibliográfica.	24
4.2 Selección del material bibliográfico.	25
4.3 Elaboración de la estructura del documento.	25
5. Resultados y discusión	26
5.1 Revisión bibliográfica.	26
5.2 Selección del material bibliográfico.	26
5.3 Péptidos derivados de melitina con actividad antibacteriana	28
5.4. Mecanismos de acción de péptidos derivados de melitina en bacterias	33
5.5 Interacción de péptidos derivados de melitina con otras moléculas antibacterianas	36
5.6 Actividad Anticancerígena de péptidos derivados de melitina	45
6. Conclusiones	50
7. Referencias	52
Anexos	61

Lista de tablas	Pag
Tabla 1. Reporte de CMI y CMB del péptido melitina contra cepas sensibles y resistentes pertenecientes al grupo Eskape	20
Tabla 2. Reporte de actividad de melitina contra células cancerígenas	22
Tabla 3. Reporte de CMI y CMB de los péptidos derivados de melitina contra cepas sensibles y resistentes pertenecientes al grupo Eskape	31
Tabla 4. Valores ICIF para la melitina y sus péptidos derivados al combinarse con otras moléculas.	41
Tabla 5. Actividad anticancerígena de la melitina y sus péptidos derivados en distintas líneas celulares.	48

Lista de figuras	Pag
Figura 1. Principal mecanismo de acción de melitina frente a membranas bacterianas	18
Figura 2. Imágenes MEB de células cancerosas que muestran diferencias en la morfología celular antes y después del tratamiento con melitina	23
Figura 3. Temas principales que se abordan en este trabajo	26
Figura 4. Categorías de los péptidos derivados de melitina	27
Figura 5. Clustal péptidos análogos de Mel (12-26)	28
Figura 6. Imágenes de MEB de células bacterianas de <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> después de la exposición a una dosis de CMI de MDP1	34
Figura 7. Imágenes MEB de células bacterianas de <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> después de la exposición a una dosis de CIM de MDP2	35
Figura 8. Imágenes MEB de bacterias <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i> antes o después del tratamiento con Mel-GO NDs	36



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA.

**PÉPTIDOS DERIVADOS DE MELITINA: POTENCIALES AGENTES
ANTIBACTERIANOS Y ANTICANCERÍGENOS**

RESUMEN

Actualmente las infecciones causadas por bacterias causan preocupación, debido principalmente a la resistencia que estos microorganismos ejercen a los agentes terapéuticos disponibles para su tratamiento. Por otro lado, las enfermedades cancerígenas han sido responsables de una alta morbilidad, hoy en día el tratamiento incluye procedimientos invasivos que en muchos casos llegan a ser altamente tóxicos y poco efectivos.

Bajo el anterior escenario, los Péptidos Antimicrobianos (PAMs) se han convertido en una opción terapéutica novedosa, debido a que exhiben múltiples funciones biológicas. La melitina es un PAM lineal de 26 aminoácidos, extraído del veneno de la abeja *Apis mellifera*, para la cual ha reportado ser efectiva contra bacterias sensibles y resistentes, además de células cancerosas. Con el objetivo de encontrar péptidos más cortos que melitina, con igual o mayor actividad tanto antibacteriana como anticancerígena y con reducida toxicidad, se han sintetizado péptidos derivados de melitina con algunas modificaciones en su secuencia.

Así entonces, el propósito de esta revisión fue recopilar artículos tanto experimentales como revisiones, de los últimos veinte años, que reporten actividad antibacteriana (especialmente en bacterias de importancia en salud pública) y anticancerígena, de péptidos derivados de melitina, comparándolos con la secuencia original. Como resultado se logró encontrar que los péptidos modificados (reducción y sustitución de

aminoácidos e hibridación con moléculas de otras fuentes) lograron conservar o incluso potenciar estas actividades, reduciendo la citotoxicidad con respecto al péptido original.

Palabras clave: péptidos antimicrobianos, melitina, actividad antibacteriana, actividad anticancerígena

Introducción

Los medicamentos en la era moderna han significado un gran avance contra la lucha de enfermedades infecciosas potencialmente mortales, pero el peligro constante que representan los microorganismos patógenos a la salud humana no cesa, aún más cuando una de las mayores preocupaciones que se ha descrito es la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM). Donde según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existe un grupo de bacterias llamado ESAKAPE (*Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*), que representan una amenaza para la salud pública, ya que exhiben altas tasas de resistencia (1,2)

Otra de las enfermedades importantes en salud pública, es el cáncer. Se ha reportado que es la segunda causa más frecuente de muerte a nivel mundial y se estima que para el año 2060 aumente su relevancia epidemiológica, al preverse cerca de 18.5 millones de muertes al año(3). El actual tratamiento para el cáncer comprende: quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. Ya se ha reportado aparición de resistencia al tratamiento anticancerígeno, situación que provoca que el crecimiento de tumores no controlados, causando progresión a estadios más graves de la enfermedad(4). Otros problemas vinculados con la terapia anticancerígena son sus elevados costos y las constantes recaídas que presentan los pacientes a causa de su alta toxicidad(5).

Actualmente se están evaluando diferentes medidas para controlar las enfermedades anteriormente descritas, dentro de este escenario, se contemplan a los PAMs, los cuáles pueden ser encontrados como parte de la respuesta inmune innata en todas las formas de vida, cumpliendo un papel importante en la defensa del organismo. Adicionalmente se ha visto que estos, pueden tener múltiples mecanismos de acción y escasamente generan reacciones adversas, esto convierte a los PAMs en potenciales agente terapéuticos(6).

La melitina: GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ, es un PAM catiónico que ha demostrado tener efectos citolíticos en contacto con células bacterianas (7); este péptido posee actividad contra bacterias resistentes a antibióticos como *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) (8), por lo cual puede considerarse como una alternativa terapéutica para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multi resistentes (MR).

Melitina también se ha considerado un candidato de interés para la terapia del cáncer a causa de que varios estudios han demostrado que tiene efectos anticancerígenos en células cancerosas de próstata, hígado, mama, cérvix y riñón (9). Se ha demostrado que melitina causa daño a las membranas de células tumorales, además de inducir la detención del ciclo celular, inhibe el crecimiento y causa apoptosis en varias células tumorales (10). Sin embargo su rápida degradación en la sangre y su actividad lítica celular inespecífica plantea desafíos importantes para su uso como anticancerígeno (11).

Estrategias para mantener o potenciar la actividad y la reducir la toxicidad de la melitina se han realizado en los últimos años, se ha reportado la síntesis de péptidos derivados de melitina con reducción o sustitución de aminoácidos, híbridos o quimeras con otros PAMs(12,13). Elaborar un documento que contenga estos datos, es importante ya que puede servir de base para otros investigadores que trabajen en la síntesis de péptidos de melitina, de tal forma que logren encontrar un derivado de melitina con condiciones óptimas para ser evaluada su actividad tanto *in vitro* como *in vivo* y logre pasar a fases más avanzadas de estudio.

A partir de lo anteriormente mencionado, en esta revisión se recopiló la información bibliográfica de los últimos veinte años, correspondiente a la actividad contra bacterias del grupo ESKAPE y actividad anticancerígena de péptidos sintéticos derivados de melitina.

1. Antecedentes

Al final de la década de 1920, la lisozima, (llamada así debido a su capacidad para "lisar bacterias en un plato"), fue identificada por Alexander Fleming y se considera por algunos autores, el primer caso informado de un péptido con actividad antibacteriana (14,15). En 1939, René Dubos aisló sustancias antimicrobianas, llamadas gramicidina, del sobrenadante del cultivo de *Bacillus brevis*, bacteria encontrada en los suelos. La gramicidina exhibió actividad bactericida contra una amplia gama de bacterias Gram positivas *in vitro* e *in vivo*. Más tarde se demostró que la gramicidina era una mezcla heterogénea de seis PAMs que se identificaron como polipéptidos N -formilados con aminoácidos L y D alternados. Las gramicidinas fueron los primeros PAMs para los que se caracterizaron las estructuras primarias(15).

En 1950 se describieron los primeros PAMs de origen mamífero, cuando James Hirsch descubrió que los extractos de neutrófilos humanos contenían una sustancia microbicida de origen peptídico a la que denominó fagocitina. En 1956 se aisló el primer PAM de origen mamífero, el péptido se extrajo de las células leucocitarias del conejo. En los años 1970 y 1980, el desarrollo de la tecnología, especialmente el uso de cromatografía líquida de alta resolución y secuenciación automatizada de péptidos hizo posible purificar péptidos individuales y determinar sus secuencias de aminoácidos. Los gránulos de neutrófilos demostraron ser una fuente particularmente rica de proteínas y PAMs. Robert Lehrer y su grupo purificaron y secuenciaron los diversos PAMs de neutrófilos de conejo y cobayo demostrando que eran catiónicos y anfipáticos. En 1984, Robert Lehrer, Michael Selsted y Tomas Ganz llamaron a las "fagocitinas" defensinas, en función de su papel en la defensa del huésped (16).

La terapia con veneno de abeja, ha sido, uno de los métodos terapéuticos complementarios y alternativos más tradicionales que durante mucho tiempo se ha considerado eficaz en el tratamiento de muchas enfermedades como: artritis reumática, bursitis, tendinitis, herpes zóster, esclerosis múltiple, heridas, gota, quemaduras e infecciones bacterianas, fúngicas y víricas (17,18). Por lo anterior, el toxicólogo Ernst Richard Habermann realizó la secuenciación de tres péptidos extraídos del veneno de la abeja *A. mellifera*: La apamina, la melitina y el péptido degranulador de mastocitos (MCD). Además de esto Habermann experimentó con la melitina y observó que tenía actividad antimicrobiana. Aunque la apiterapia no ha sido aprobada por farmacéuticas, debido a que el contacto con la apitoxina genera fiebre, inflamación y alergia, se ha demostrado que la melitina purificada es menos alergénica e inflamatoria, debido a que esta reacción la produce la fosfolipasa 2 (PLA2), sin embargo, el

péptido completo no deja de ser totalmente tóxico para las células debido a su anfipaticidad y dependiendo la concentración; vale la pena resaltar que el péptido sintético de melitina en bajas concentraciones ha sido probado en humanos vía intradérmica en donde no presentó reacciones de hipersensibilidad(19,20).

Se ha descrito que cuando se sintetizan péptidos derivados de melitina, con modificaciones, se puede reducir la actividad hemolítica y la citotoxicidad, sin reducir significativamente la actividad antibacteriana y anticancerígena, esta información se ampliará más abajo en la sección de resultados.

2. Marco Teórico

2.1 Péptidos Antimicrobianos (PAMs)

En la naturaleza existen diferentes tipos de patógenos que pueden infectar cualquier ser vivo como plantas, mamíferos, insectos, reptiles y aves, todos estos organismos tienen que defenderse contra los microorganismos, por esta razón, varias células producen PAMs con el fin de inhibir el crecimiento de bacterias, hongos, parásitos y virus envueltos (21,22). Los PAMs son una familia de moléculas polifacéticas con múltiples mecanismos de acción relacionados con la capacidad de interactuar fuertemente con las membranas celulares del patógeno o sin la necesidad de una permeabilización permanente de la membrana, por ejemplo; afectando blancos internos e interviniendo en la replicación del ADN y la síntesis de proteínas(23,24).

Los PAMs generalmente consisten en menos de 60 residuos de aminoácidos, que normalmente son L-aminoácidos ordinarios, también tienen una carga neta positiva, que se debe a las lisinas (Lys) y argininas (Arg) presentes con frecuencia en la secuencia de aminoácidos. Además, a menudo constan de casi un 50% de residuos hidrófobos. Por lo tanto, estos péptidos suelen exhibir regiones cargadas e hidrófobas separadas espacialmente y muestran propiedades anfipáticas, una característica que generalmente los hace activos en las membranas celulares. Aunque los PAMs conservan estas características químicas, su estructura es muy diversa y varían considerablemente en longitud, secuencia de aminoácidos y estructura secundaria (25,26).

En la actualidad se han aislado más de 5.000 PAMs naturales de varios mamíferos, insectos, reptiles, plantas y microorganismos, los cuales han reportado que poseen actividad antimicrobiana y anticancerígena(27,28). Gracias a la evidencia experimental, los PAMs pueden considerarse una alternativa terapéutica viable para combatir microorganismos sensibles y resistentes, además de diversos tipos de cáncer, no solo por su actividad, sino por las ventajas que poseen en comparación con agentes terapéuticos convencionales, como por ejemplo su capacidad para actuar a través de modos de acción no específicos, alta actividad contra un amplio espectro de microorganismos sensibles y resistentes a los medicamentos, y una relativa falta de susceptibilidad al desarrollo de resistencias se suma a su conveniencia como nueva generación de antimicrobianos(27,29) , rotura del plasma y las membranas

mitocondriales de células tumorales, inhibición de la síntesis de ADN y efectos anti-angiogénicos(30).

Sin embargo, los PAM poseen ciertas desventajas que han impedido su aprobación y distribución para uso terapéutico, como su tendencia natural a ser metabolizados por enzimas proteolíticas, toxicidad en células como glóbulos rojos y los procesos de síntesis química pueden llegar a ser costosos (31). No obstante, se han creado diversas estrategias para superar estas desventajas, tales como, modificaciones incorporando aminoácidos no naturales, modificando la cadena peptídica en secuencias cortas, protegiendo los extremos C y N, conjugación con azúcares, lípidos y proteínas, y síntesis de péptidos polivalentes como dímeros y tetrámeros(32,33).

Se han realizado modificaciones en PAMs las cuales consisten en: deleciones , reemplazo y/o incorporación de residuos de aminoácidos y síntesis de moléculas polivalentes a partir de su motivo mínimo de actividad, estas variaciones han mostrado, aumentar la actividad antibacteriana y anticancerígena, en comparación con el péptido original(34,35). Así mismo al realizar modificaciones, se debe tener en cuenta la carga del péptido, ya que se ha descrito que la carga podría tener una relación directamente proporcional con la hemólisis (36), por consiguiente, se cree que la reducción de residuos de aminoácidos permite una menor citotoxicidad en células de mamífero. La incorporación de aminoácidos no naturales y la síntesis de péptidos polivalentes logran una mayor actividad antibacteriana y anticancerígena que el péptido original y además hace al péptido menos susceptible a degradación enzimática (35,37).

Por último, la síntesis de híbridos o químeras con otros PAMs ha demostrado potenciar la actividad comparado con los PAMs originales, por ejemplo, Chimera 3 es un péptido quimérico de LficcB y Buforina II (BFII), que demostró tener mayor actividad contra *S. aureus* y *E. coli* que las secuencias originales e igualmente no exhibió un efecto hemolítico significativo (38). Por lo mencionado anteriormente es importante conocer todas las modificaciones que se han realizado en melitina, debido a que estas pueden hacer de este PAM un prometedor agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades por bacterias y cáncer.

2.2 Melitina: Un péptido antimicrobiano

La melitina es un péptido lineal de 26 residuos de aminoácidos cuya secuencia corresponde a: GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ. Este péptido es uno de los principales componentes

encontrados en la apitoxina del veneno de abeja melífera (*Apis mellifera*) y es liberada a través de su precursor, la promelitina, durante su biosíntesis en abejas melíferas para posteriormente formarse (31,33). Este péptido, posee un extremo carboxilo hidrófobo y un extremo amino hidrófilo, lo cual le confiere propiedad anfipática, siendo esta la razón por la cual actúa como PAM.

Debido que la melitina es un péptido catiónico, se une con las moléculas que poseen carga negativa en las membranas de los microorganismos. Cuando se acumulan varios péptidos en esta membrana, la alteran, afectando la viabilidad del patógeno (13), aunque el mecanismo de interacción entre el péptido y la membrana es igual en todos los microorganismos, su mecanismo de acción varía desde la molécula que utiliza el péptido para unirse a la membrana, hasta la acción que este ejerce para causar lisis. Por esta razón la melitina se considera un candidato prometedor para uso terapéutico, ya que se ha demostrado que el péptido posee actividad antimicrobiana *in vitro* e *in vivo* contra una amplia cantidad de microorganismos (39–41).

El mecanismo de acción en células cancerosas es muy similar a lo ocurrido en microorganismos, ya que melitina se une gracias a la carga negativa de los fosfolípidos y se mueve en una dirección lateral en la membrana, produciendo oligomerización, lo que conduce a defectos estructurales como poros en la membrana celular (42). Melitina podría entrar en las bicapas de fosfolípidos y exhibe actividad tensoactiva. La relación entre el péptido y las membranas celulares resulta en la ruptura de los grupos acilo de los fosfolípidos, inhibiendo el crecimiento e induciendo de muerte celular apoptótica y necrótica a través de varios mecanismos de muerte de células cancerosas, incluida la activación de caspasas y metaloproteinasas de matriz. Aunque es citotóxico para un amplio espectro de células tumorales, el péptido también es tóxico para las células normales(43).

Aunque la melitina aún se encuentra en fase preclínica, ha mostrado resultados positivos contra amplia gama de microorganismos y células cancerígenas, también se ha comprobado que la melitina de origen sintético es menos citotóxica que la melitina purificada y que la misma apitoxina (17), esta información la han revelado estudios tanto *in vivo* como *in vitro*, por lo cual las modificaciones de origen sintético del péptido puede ser la clave para el uso terapéutico de este PAM.

2.3 Actividad Antibacteriana

Melitina, posee propiedades biológicas prometedoras y exhibe una potente actividad antibacteriana contra cepas Gram positivas y Gram negativas, lo que justifica su desarrollo como un agente eficaz contra todo tipo de bacterias (44). El principal mecanismo de acción de melitina descrito, consiste en la inducción de poros toroidales (45). Existe una atracción electrostática entre la carga negativa de los ácidos teicoicos en el caso de bacterias Gram positivas, o de lipopolisacáridos de bacterias Gram negativas de la pared bacteriana y la carga positiva de melitina, luego el péptido se orienta perpendicularmente en la membrana bacteriana formando de esta manera poros transmembranales, que proceden a la fuga del contenido citoplasmático (45) (Figura 1).

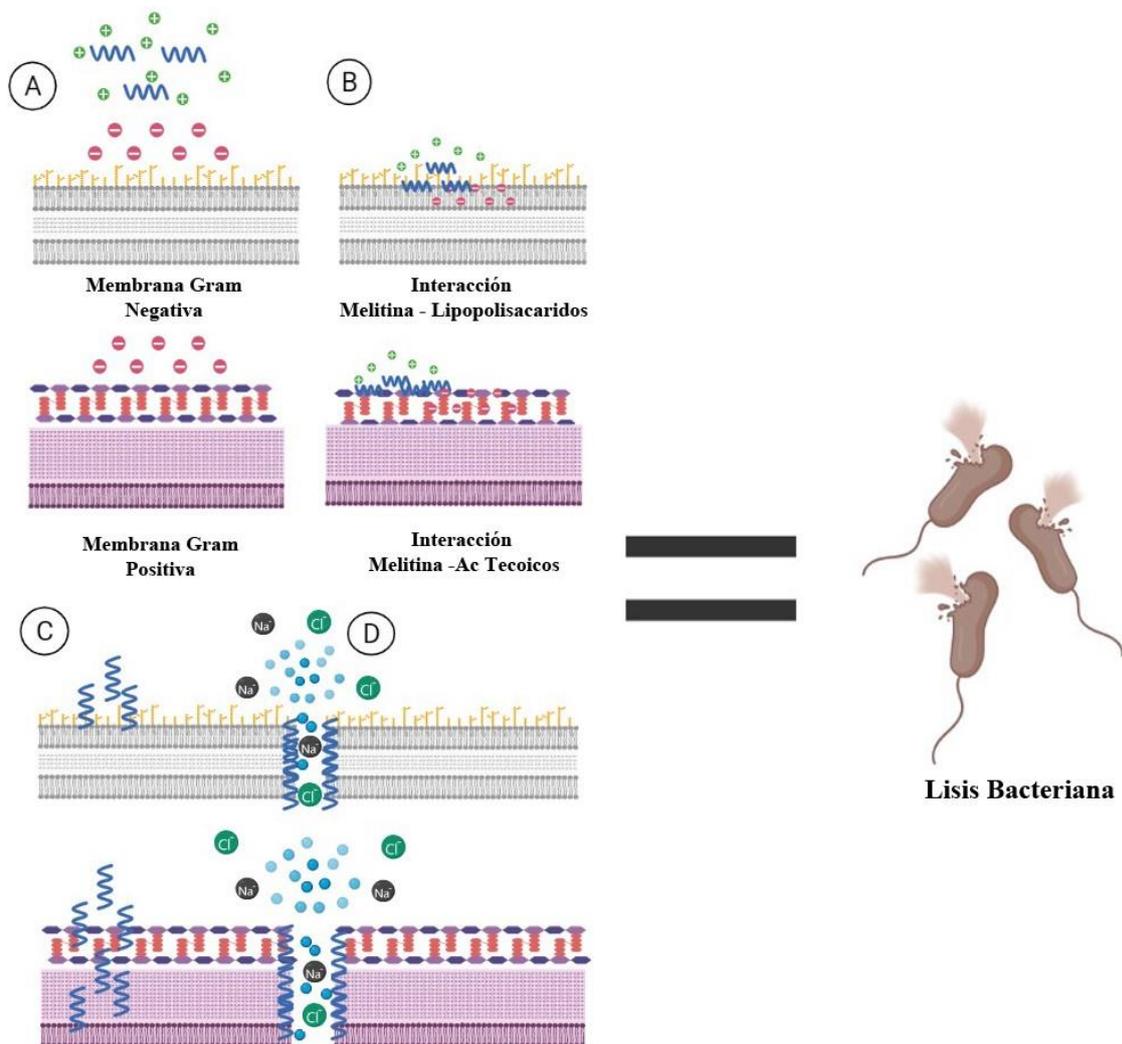


Figura 1. Principal mecanismo de acción de melitina frente a membranas bacterianas. (A) Membrana bacteriana Gram negativa y Gram positiva (B) Interacción de melitina con lipopolisacáridos

de la membrana bacteriana Gram negativa y ácidos teicoicos de la membrana bacteriana Gram positiva. (C): orientación perpendicular e inserción de melitina a la membrana bacteriana. (D) Formación de poro toroidal y posterior lisis celular por fuga de contenido citoplasmático. **Fuente:** Elaboración propia.

2.3.1. Actividad de Melitina en bacterias Grampositivas

Dentro del conjunto de bacterias Gram positivas existentes, *S. aureus* es una de las más importantes. *S. aureus* es un patógeno oportunista, que forma parte de la microbiota humana de la piel, membranas mucosas y región nasofaríngea (37). Es causante de infección en la piel y tejidos blandos, neumonías y endocarditis. *S. aureus* representa un problema de salud pública, y aún más con la aparición de cepas resistentes como SARM, que representa un desafío para los sistemas de salud de todo el mundo (46), aumentando la mortalidad, la morbilidad y costos en tratamiento (37). SARM representa al menos del 25 al 50% de las infecciones por *S. aureus* en entornos hospitalarios. En el continente asiático SARM tiene una prevalencia del 22,6 al 85,5% (47). SARM es responsable de 400.000 ingresos hospitalarios por infecciones por *S. aureus* cada año en Estados Unidos. También existe una gran preocupación, ya que a diferencia de otras cepas del grupo ESKAPE, SARM afecta pacientes sin contacto con atención médica o sin factores de riesgo aparentes (48). Melitina muestra alta actividad contra aislados clínicos de SARM, dando como resultado un rango de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de 0,125 a 0,5 µg/mL (Tabla 1) (12).

Dentro de las infecciones intrahospitalarias *E. faecalis*, es responsable de causar infecciones del tracto urinario, endocarditis y sepsis, en personas sanas e inmunosuprimidas, además de esto ha adquirido resistencia a diferentes antibióticos como la vancomicina (49). *E. faecalis* es una de las especies más prevalentes en humanos, que representan más del 90% de los aislados de enterococos clínicos (50), además de causar un estimado de 54.500 hospitalizaciones y 5.400 muertes por año en los Estados Unidos, lo que genera \$539 millones en costos de atención médica (51).

Melitina ha sido probada contra diversas cepas de referencia como *E. faecalis* ATCC 4082 con CMI de 6 µg/mL (Tabla 1) (49) y *E. faecalis* ATCC 29212 con CMI de 2-4 µg/mL(52). Igualmente, melitina ha mostrado actividad contra aislados clínicos de pacientes infectados con *E. faecalis*, reportándose CMI de 1-8 µg/mL (Tabla 1) (48).

2.3.2. Actividad de melitina en bacterias Gramnegativas

En la última década, se han aumentado los casos por infecciones de bacterias Gram negativas como *A. baumannii*. Esta bacteria se caracteriza por ser resistente a una gran variedad de antibióticos (53), como por ejemplo cefalosporinas, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y carbapenémicos (54). Se han realizado ensayos que demuestran que la melitina posee actividad contra cepas de *A. baumannii* sensibles, resistentes y extremadamente resistentes. Por ejemplo, un estudio demostró que la melitina administrada vía tópica a concentraciones de 16 y 32 $\mu\text{g/mL}$ en ratones infectados con *A. baumannii* en áreas de quemaduras eliminó el 93,3% y 100% de las bacterias, respectivamente. (54).

E. coli es una bacteria Gram negativa que coloniza el tracto gastrointestinal, existen varios clones de *E. coli* altamente adaptados que han adquirido factores de virulencia específicos, lo que les permite causar un amplio espectro de enfermedades como enfermedad diarreica, infecciones del tracto urinario (ITU), sepsis y meningitis (55). La resistencia a múltiples fármacos en *E. coli* se ha convertido en un problema preocupante que se observa cada vez más en la medicina humana. Los mecanismos de resistencia más problemáticos en *E. coli* corresponden a la adquisición de genes que codifican para β -lactamasas de espectro extendido, carbapenemasas, metilasas de ARNr 16S y resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (56). Por lo mencionado anteriormente se ha probado melitina como alternativa para el tratamiento de infecciones causadas por *E. coli*. El péptido natural de melitina ha mostrado actividad en cepas ATCC y aislados clínicos con CMI de 1,25 $\mu\text{g/mL}$ a 30 $\mu\text{g/mL}$ (Tabla1) (46,54).

P. aeruginosa es un importante microorganismo que causa infecciones nosocomiales en Estados Unidos (7,1%) y los países europeos (8,9%), siendo uno de los principales patógenos causantes de infecciones predisponentes a ser multirresistentes (57). Melitina ha mostrado actividad en aislados y cepas de referencia de *P. aeruginosa* con CMI de 0,625-20 $\mu\text{g/mL}$ (Tabla 1) (12).

Tabla 1. Reporte de CMI y CMB de melitina contra cepas sensibles y resistentes pertenecientes al grupo Eskape. **Fuente:** Elaboración propia.

Bacteria Grupo Eskape	Tipo de Cepa	CMI ($\mu\text{g/mL}$)	CMB ($\mu\text{g/mL}$)	Ref
<i>S. aureus</i>	Células Planctónicas	2-8	N. R	(58)
	ATCC 23923	0,25	0,25	
	Aislados SASM	1	2	(8)

	Aislados SARM	0,125-0,5	0,5-1	(12)
	Aislados Leche Bovina	6,7	32-64	
	Aislados Clínicos	1-8	N. R	
<i>E. faecalis</i>	ATCC 4082	6	N. R	(59)
	ATCC 29212	2-4	N. R	
<i>A. baumannii</i>	ATCC 31852	20	N. R	(59)
	Aislados Clínicos	4 -16	N. R	(13)
	ATCC 25922	1.25	1.25	(60)
<i>E. coli</i>	Aislado MR	0.625- 1.25	0.625- 1.25	
	Aislados de leche bovina	40-42.5	64-128	(8)
	ATCC 36150	30	60	(13)
	ATCC 24853	20	20	(60)
<i>P. aeruginosa</i>	Aislados MR	0.625-20	2,5 - 20	(13)

MR: Multirresistente, SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

2.4. Actividad anticancerígena

La melitina tiene diversos mecanismos para inducir la muerte en células cancerosas, entre ellos: apoptosis, impide el proceso de angiogénesis, detiene el ciclo celular e inhibe la migración de este tipo de células(10,39). La actividad anticancerígena de la melitina se ha evaluado *in vitro* en múltiples tipos de cáncer(30). Una de las primeras investigaciones acerca del efecto citotóxico de la melitina se llevó a cabo en células leucémicas en el año 1986 en la línea celular L1210 en la cual se observa que dichas células son de dos a cuatro veces más sensibles a los daños citolíticos de la melitina en comparación a las células normales de médula ósea y bazo de ratón (61).

Asimismo Zhu, et al (62) describió que la melitina no inhibe el crecimiento y la viabilidad de células normales de pulmón a 1 μ M, concentración que fue suficiente para evitar la proliferación de células tumorales de pulmón; dichos estudios demuestran que este péptido presenta mayor citotoxicidad en células cancerígenas que en células normales, esto posiblemente se deba a los cambios morfológicos que se presentan en la superficie celular durante el proceso tumorigénico que los convierte más a fin a la acción de la melitina, como por ejemplo la acumulación de moléculas con carga negativa en la membrana celular y la atracción electrostática que se presenta debido a que el péptido posee carga catiónica (61).

Jo et al (9) evaluaron el efecto inhibitor de la melitina sobre el crecimiento celular en SKOV3 y PA-1 de cáncer de ovario mediante el recuento celular directo, las células se trataron con concentraciones crecientes de melitina (0,5, 1 y 2 μ g/mL) por 24 horas, en donde se observó

que el péptido inhibe la proliferación celular dependiendo de la concentración, impidiendo el desarrollo de las células SKOV3 con un valor de IC50 de 1,5 µg/mL y el crecimiento de células PA-1 con IC50 de 1,2 µg/mL (Tabla 2). Por otro lado, se evaluó mediante fluorescencia los cambios en la morfología de la cromatina de las células utilizando el marcador fluorescente DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol) seguida de la tinción TUNEL, para evidenciar la inducción de la muerte celular apoptótica, el tratamiento con melitina (2 µg/mL), se obtuvo como resultado la estimulación de aproximadamente de 55% y 60% de muerte celular apoptótica en SKOV3 y PA-1, respectivamente.

En la tabla 2 se recopila reportes de actividad en valores de Concentración inhibitoria 50 (IC50) de melitina contra diferentes tipos de cáncer.

Tabla 2. Reporte de actividad de melitina contra células cancerígenas **Fuente:** Elaboración propia.

Línea celular	Actividad anticancerígena	Referencia
SKOV3 (cáncer de ovario)	IC50: 1.5 µg/mL	(9)
PA-1 (cáncer de ovario)	IC50: 1.2 µg/mL	
MHCC97L (carcinoma hepatocelular con bajo potencial metastásico)	IC50: 9.4 µg/mL	(63)
MHCC97H (carcinoma hepatocelular con alto potencial metastásico)	IC50: 4.06 µg/mL	
HeLa (cáncer de cuello uterino humano)	IC50: 2200 ± 680 nM	(64)
9L (glioma de rata)	IC50: 1100 ± 310 nM	
U87 MG (glioblastoma-astrocitoma humano)	IC50: 990 ± 300 nM	
CT26 (cáncer de colon murino)	IC50: 1300 ± 210 nM	
LS174T (adenocarcinoma humano)	IC50: 4100 ± 580 nM	
MDCK (riñón canino)	IC50: 1800 ± 360 nM	
BEL-7402/5-FU (hepatocarcinoma humano resistente a 5-fluorouracilo)	IC50: 11.09 µM	

IC50: Concentración inhibitoria 50.

En otro estudio se utilizó las líneas celulares AGS (cáncer gástrico), COLO205 y HCT-15 (cáncer colorrectal), y se identificó que la melitina provoca daño en la membrana celular durante el primer minuto de tratamiento con el péptido, y a los quince minutos genera muerte completa de las células cancerígenas a concentraciones entre 10 a 20 µg/mL (Figura 2), por lo cual se deduce que la melitina genera alteraciones morfológicas en la superficie celular casi inmediatamente al entrar en contacto con las células cancerígenas y las elimina rápidamente(66).

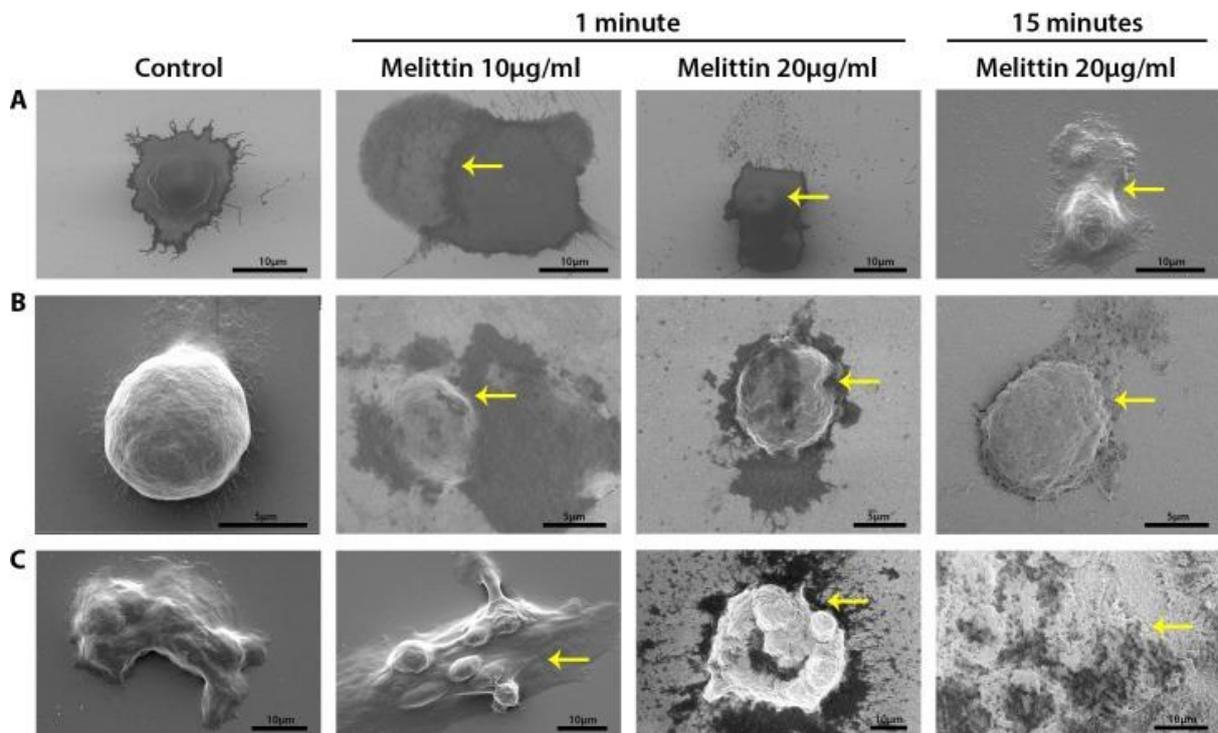


Figura 2. Imágenes de microscopía electrónica de barrido (MEB) de células cancerosas que muestran diferencias en la morfología celular antes y después del tratamiento con melitina (10 μ g / mL y 20 μ g / mL) para A) AGS, B) COLO205 y C) HCT-15 durante 1 minuto o 15 minutos, las flechas amarillas indican el daño celular y de la membrana. Fuente: Soliman C, Eastwood S, Truong VK, Ramsland PA, Elbourne A. The membrane effects of melittin on gastric and colorectal cancer. PLoS One. 2019;14(10):1–16.

El crecimiento excesivo y la metástasis son dos características fundamentales de los tumores malignos; se ha demostrado que la melitina reduce significativamente el volumen del tumor e inhibe la metástasis pulmonar *in vivo* en modelo de ratones con trasplante ortotópico de hepatocarcinoma hepático humano (MHCC97H) cuando se trataron con 80 μ g / kg / día del péptido durante 10 días a comparación del grupo placebo, este efecto se asocia con la capacidad de la melitina en disminuir la activación de la vía de señalización dependiente de Rac1, (vía relacionada con la migración celular durante la metástasis) (63).

3. Diseño Metodológico

3.1. Tipo de investigación

Esta investigación es de tipo descriptiva y explicativa en donde se recopiló la información acerca de la actividad de péptidos derivados de melitina en bacterias del grupo ESKAPE y células cancerosas. Se analizó la información reunida a partir de artículos de investigación y algunos artículos de revisión con la finalidad de detallar el impacto de las modificaciones químicas en la actividad de melitina y describir los mecanismos de acción planteados por diversos autores, basándose en diferentes técnicas.

3.2 Universo, población y muestra

3.2.1. Universo

Artículos de investigación y de revisión en inglés y español acerca de la actividad antimicrobiana y anticancerígena de péptidos derivados de melitina.

3.2.2. Población

Artículos de investigación y de revisión en inglés y español acerca de la actividad antibacteriana y anticancerígena de péptidos derivados de melitina.

3.2.3 Muestra

Artículos de investigación y de revisión en inglés y español acerca de la actividad contra bacterias del grupo SKAPE y actividad anticancerígena de péptidos derivados de melitina.

4. Metodología

4.1 Revisión bibliográfica.

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos en inglés y en español, de los últimos veinte años, para obtener datos sobre la actividad antimicrobiana y anticancerígena de melitina y péptidos derivados de melitina utilizando bases de datos científicamente reconocidas

como PubMed, Google Scholar, Scopus, ScienceDirect y SpringerLink. En la búsqueda de bibliográfica, se utilizaron palabras clave como “melittin”, “PAM” “antibacterial peptides”, “antibiofilm activity”, “antibacterial activity”, “anticancer activity”, “anticancer propities”, “melittin activity”, “sinergim”, “*Staphylococcus aureus*”, “*Escherichia coli*”, “*Acinetobacter baumannii*”, “Enterococcus”, “*Pseudomonas aeruginosa*”, “Antimicrobial resistance”, “Bee Venom”. Se escogieron artículos de los últimos 20 años.

4.2 Selección del material bibliográfico.

Posterior a esto, se realizó una segunda búsqueda, con el filtro “review”, en cada base de datos, mencionada anteriormente, con el fin de escoger el tema de profundización de este trabajo de revisión. En la búsqueda y lectura se evidenció que hay publicados varios artículos de actividad antimicrobiana de melitina, pero ninguno recopilaba la información de la actividad antibacteriana en cepas de importancia en salud pública de péptidos sintéticos derivados de melitina, interacción de melitina con antibióticos y actividad anticancerígena de los mismos. Después de esto, se procedió a filtrar la búsqueda bibliográfica, en las mismas bases de datos utilizando palabras clave como: “melittin derivates”, “melittin analogues”, “melittin hybrid”, “melittin modification”, “polivalent melittin”, “cancer”, “anticancer activity”, “sinergism”. En el mismo periodo.

4.3 Elaboración de la estructura del documento.

Teniendo recopilada la información con respecto a la actividad antimicrobiana y anticancerígena de melitina y derivados sintéticos, se leyeron detalladamente los artículos y posteriormente se decidió enfocar la estructura de este documento en describir y discutir la actividad antibacteriana en cepas SKAPE, de péptidos derivados de melitina, interacción con antibióticos y actividad anticancerígena de los mismos, comparando las modificaciones de los péptidos derivados con la secuencia original, debido a que no existe documento en la actualidad que recopile y compare la actividad de PAMs derivados de melitina con la secuencia original, lo cual se considera importante, ya que esta revisión sería una base teórica para el diseño y síntesis de nuevos PAMs derivados de melitina con potencial uso antibacteriano y anticancerígeno.

5. Resultados y discusión

5.1 Revisión bibliográfica.

La información se consultó en 5 bases de datos utilizando las palabras clave descritas en la metodología. Se revisaron 155 referencias de las cuales se seleccionaron 91 que contenían los temas principales que se abordan en este trabajo (Anexo 1).

5.2 Selección del material bibliográfico.

Una vez seleccionadas las 91 referencias, se organizaron en temas según el tipo de actividad, (Figura 3), se decidió enfocar este trabajo en describir la información respecto a la actividad antibacteriana y anticancerígena péptidos sintéticos derivados de melitina

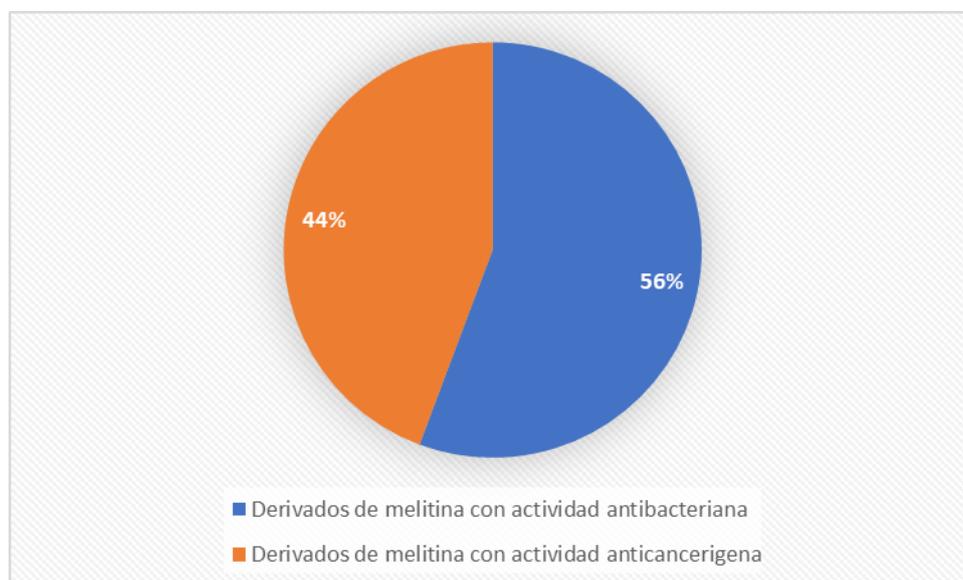


Figura 3. Temas principales que se abordan en este trabajo. Fuente: elaboración propia.

Luego de escoger el enfoque del documento, se decidió dividirla en 4 subtemas: Actividad antibacteriana en cepas ESKAPE de péptidos derivados de melitina, mecanismo de acción de péptidos derivados de melitina en bacterias, interacción péptidos derivados de melitina con antibióticos convencionales y actividad anticancerígena de los de péptidos derivados de melitina.

Se recopiló la información bibliográfica respecto a la actividad antibacteriana y anticancerígena de melitina de diversos artículos de investigación. Tras la revisión, se logró encontrar información de aproximadamente 26 péptidos derivados de melitina con actividad antibacteriana, interacción de melitina probados con 11 antibióticos convencionales en diferentes bacterias y actividad de melitina y sus derivados en 11 líneas celulares. En la Figura 4 se evidencian los péptidos derivados de melitina con actividad antibacteriana y anticancerígena recopilados en esta revisión, agrupados en tres grupos: (i) péptidos análogos: péptidos, a los cuales, se les realizó una delección y/o sustitución en su secuencia original; (ii) péptidos híbridos: secuencias de melitina unidas a secuencias de otros PAMs y (iii) Melitina + molécula: la secuencia original de melitina en combinación con otras moléculas, como por ejemplo antibióticos y otros PAMs

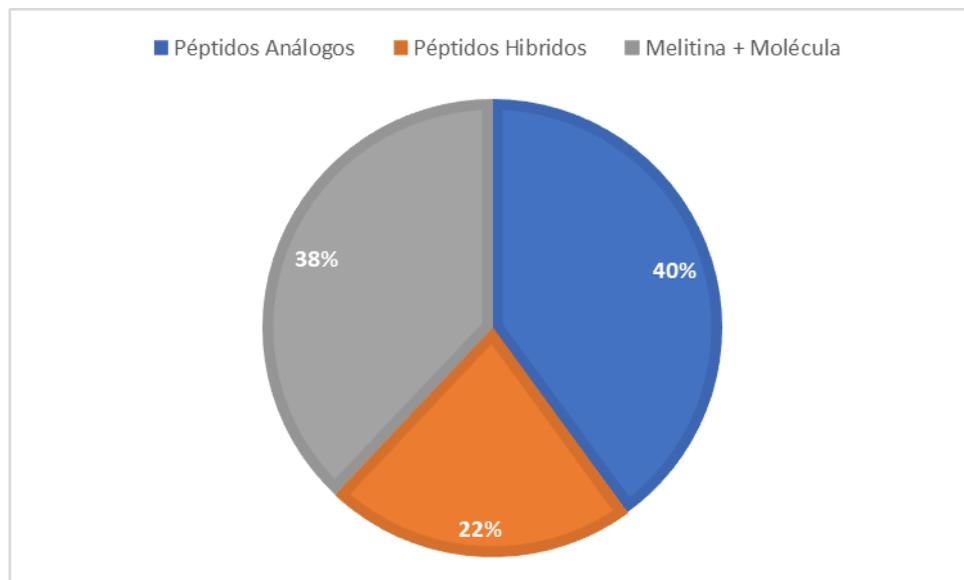


Figura 4. Categorías de los péptidos derivados de melitina. Fuente: elaboración propia.

5.3 Péptidos derivados de melitina con actividad antibacteriana

Aunque el péptido completo de melitina posee una gran actividad antibacteriana comparada con varios antibióticos convencionales, su toxicidad y su alto costo de producción (13) ha impedido su uso como agente terapéutico. Como se mencionó anteriormente, se han buscado estrategias para reducir estas desventajas, como reducción en la secuencia de aminoácidos, sustitución de aminoácidos y síntesis de híbridos o quimeras con otros PAMs (48).

La reducción de aminoácidos ha sido una estrategia muy efectiva para mantener la actividad antibacteriana y reducir la toxicidad. Por ejemplo, el péptido Mel (12-26) es un péptido, al cual se le ha eliminado los once primeros residuos de aminoácidos del extremo C-terminal, dando como resultado un péptido corto con actividad un poco reducida en comparación con el péptido original (Tabla 2) y una reducción en la actividad hemolítica (67). Una de las propiedades importantes en la actividad de un péptido es la hidrofobicidad (68), por esa razón se cree que el péptido Mel (12-26) conservó gran parte de la actividad antibacteriana con CMI de 5,6-88,9 µg/mL (67). Para corroborar dicha información se sintetizaron péptidos análogos de Mel (12-26), donde son reemplazados aminoácidos hidrofílicos por residuos de Leucina, un aminoácido hidrofóbico, mostrando mejor actividad que Mel (12-26) (67) (Tabla 2). También se sintetizaron péptidos, donde eliminaron aminoácidos hidrofílicos como glutamina, debido a que la hidrofilia es desfavorable para la actividad antibacteriana (69). En la Figura 5, se muestra el alineamiento múltiple de la secuencia de melitina y Mel (12-26) en comparación a los péptidos análogos de Mel (12-26).

Péptido	Secuencia
Melittin	GIGAVLKVLTITGLPALISWIKRKRQQ 26
Mel (12-26)	-----GLPALISWIKRKRQQ 15
Mel (12-26, L1)	----- L LPALISWIKRKRQQ 15
Mel (12-26, L3)	-----GL L ALISWIKRKRQQ 15
Mel (12-26, S3)	-----GL S ALISWIKRKRQQ 15
Mel (12-26, L4)	-----GLP L LISWIKRKRQQ 15
Mel (12-26, L7)	-----GLPALI L WIKRKRQQ 15
Mel (12-26, G14, G15)	-----GLPALISWIKRKR GG 15
Mel (12-25)	-----GLPALISWIKRKRQ- 14
Mel (12-25, L14)	-----GLPALISWIKRKR L - 14
Mel (12-24)	-----GLPALISWIKRKR-- 13
	* ** *****

Figura 5. Clustal péptidos análogos de Mel (12-26). Melittin: melitina, aminoácidos color rojo: sustitución de aminoácidos, -: deleción, *: conservación en la secuencia. Fuente: Elaboración propia

Se identificaron dos motivos mínimos hidrófobos principales con suficiente actividad y baja toxicidad (GIGAVLKVL y GLPALISWI) (12). Con base en los motivos anteriormente mencionados, se sintetizaron las moléculas MDP1: GIGAVLKVLTTGLPALIKRKRQQ y MDP2: GIGAVLKWLPALIKRKRQQ, péptidos con 21 y 19 residuos de aminoácidos respectivamente. Al péptido MDP1 se le eliminó un residuo de serina en la posición 18, a causa de que el aminoácido no posee un papel en la actividad antibacteriana y al péptido MDP2 se sustituyeron residuos de valina, leucina y treonina por triptófano, porque este último se ha demostrado que posee más actividad antimicrobiana y menos citotoxicidad que la secuencia original. Los péptidos MDP1 y MDP2 mostraron una actividad con CMI y CMB de 0,125-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en cepas sensibles y MDR del grupo ESKAPE (Tabla 2), mejor resultado en algunos casos que el péptido original que posee CMI y CMB de 0,125-128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Tabla 1) (12).

Los híbridos o quimeras son combinación de 2 secuencias de PAMs de diferente origen, la hibridación de dos péptidos con diferentes propiedades fisicoquímicas ha sido un método eficaz para obtener PAMs con actividades antibacterianas únicas(70). Los péptidos CM11 y CM15 son péptidos que contienen en su secuencia residuos de cecropina A (CIM 0,5-32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en bacterias grampositivas y gramnegativas) y melitina, los cuales han tenido una actividad significativa en cepas de referencia ATCC con CMI de 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y CMB de 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente, CMI menores que los péptidos originales. En aislados clínicos bacterianos de infección hospitalaria, estos híbridos CM11 y CM15, mostraron CMI de 2-32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ mientras que la CMB fue de 16-128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (13) (Tabla 2). lo anterior, demostró que tanto CM11 como CM15 son péptidos altamente activos contra aislados clínicos y su actividad es muy similar al péptido completo de melitina, pero con una secuencia más corta, lo que puede llevar a una reducción en los gastos para la síntesis de este tipo de moléculas.

Aunque la cecropina A, ha sido el péptido más utilizado para sintetizar híbridos con melitina, la LfcinB con CMI 8-32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en bacterias grampositivas y gramnegativas, también ha sido utilizada (71). LFM23 es un péptido híbrido de 23 residuos de aminoácidos, diseñado con base a las secuencias primarias de LfcinB y melitina, que mostro CMI de 32-64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en cepas de referencia ATCC (Tabla 2) (71). La actividad de LFM23 es comparable con melitina, sin embargo, Almaaytah et al (70) menciona que LFM23 conservó, la actividad antibacteriana comparado con LfcinB y melitina, mientras disminuyó la actividad hemolítica, por lo tanto, los resultados indicaron que la hibridacion de PAMs con melitina podría ser una forma eficaz

para obtener nuevas moléculas con propiedades antibacterianas conservadas y menor porcentaje de hemólisis.

Es muy importante comparar la actividad de péptidos derivados de melitina con antibióticos convencionales, para corroborar, si efectivamente son una alternativa al tratamiento contra bacterias. Los péptidos CA-M son híbridos de cecropina A y melitina, los cuales corresponden a: CA(1-8)M(1-18) (KWKLFKKIGIGAVLKVLTTGLPALIS), CA(1-7)M(2-9) (KWKLFKKIGAVLKVL) y CA(1-7)M(5-9) (KWKLLKKVLKVL) (72). El aumento de la resistencia *in vitro* de *A. baumannii* a las polimixinas, antibiótico usado solamente como última opción de tratamiento debido a su nefrotoxicidad, ha originado la necesidad de nuevas moléculas efectivas contra este patógeno (73). Se ha demostrado que los híbridos CA-M tienen una mayor afinidad que la colistina (Polimixina E) hacia el LPS aislado de cepas de *A. baumannii* resistentes a la colistina, además de presentar actividades de 1,1 a 4 µg/mL, valores similares o en algunos casos mejores que la propia colistina que mostro actividad en Aislados clínicos de *A.baumannii* de 4-64 µg/mL (72).

Melitina también se ha hibridado con BMAP-27 un PAM de origen bovino con CMI de 1-20 µg/mL en bacterias ATCC Gram positivas y Gram negativas, el péptido híbrido de estas dos moléculas nombrado BMAP27-melitina que consta de un fragmento N-terminal obtenido de los residuos 9-20 de BMAP-27 y un fragmento C-terminal de los residuos 2-9 de melitina (70), posee una actividad en cepas de referencia Gram positivas sensibles de *S. aureus* y *E. faecalis* con CMI de 23,5-35,5 µg/mL y de bacterias Gram negativas como *E. coli* y *P. aeruginosa* con CMI de 23,5-82,5 µg/mL, el híbrido también ha sido efectivo contra cepas de referencia MDR mostrando CMI de 23,5-82,5 (Tabla 3) (70). BMAP27-Melittin mostró una potente actividad antimicrobiana de amplio espectro contra cepas bacterianas estándar representativas de bacterias Gram positivas y Gram negativas, además de que estudios contra eritrocitos humanos mostraron que el péptido no causó hemólisis, ni usando concentraciones iguales a diez veces las CMI de BMAP27-Melittin frente a todas las cepas microbianas(70).

Además de unir dos secuencias de PAMs de diferentes orígenes, también la unión de moléculas inorgánicas ha sido muy efectiva para aumentar la actividad antibacteriana. Mel-GO NDs y Mel-GO NCs son péptidos de melitina con nanodots y nanocoloides integrados en su secuencia, estas moléculas mostraron mejor actividad que la melitina sin ninguna modificación y que la polimixina y ácido fusídico, dos antibióticos muy efectivos contra *E.coli* y *S.aureus*. Mel-GO

NDs mostro una CMI de 1,2 y 5 $\mu\text{g/mL}$ y Mel-GO NCs presento una CMI de 2,5 y 5,5 $\mu\text{g/mL}$ (74) (Tabla 3).

Tabla 3. Reporte de CMI y CMB (Concentración mínima bactericida) de los péptidos derivados de melitina contra cepas sensibles y resistentes pertenecientes al grupo ESKAPE

Péptido	Secuencia	Cepa	CMI ($\mu\text{g/mL}$)	CMB ($\mu\text{g/mL}$)	Ref	
Mel(12-26)	GLPALISWIKRKRQQ	<i>S.aureus</i>	5,6	N.R	(67)	
		<i>E. coli</i>	88,9	N.R		
Mel(12-26, L1)	LLPALISWIKRKRQQ	<i>S.aureus</i>	1,1	N.R		
		<i>E. coli</i>	70,8	N.R		
Mel(12-26, L3)	GLLALISWIKRKRQQ	<i>S.aureus</i>	1,2	N.R		
		<i>E. coli</i>	70,8	N.R		
Mel(12-26, S3)	GLSALISWIKRKRQQ	<i>S.aureus</i>	3,1	N.R		
		<i>E. coli</i>	6,25	N.R		
Mel(12-26, L4)	GLPLLISWIKRKRQQ	<i>S.aureus</i>	1,3	N.R		
		<i>E. coli</i>	76,7	N.R		
Mel(12-26, L7)	GLPALILWIKRKRQQ	<i>S.aureus</i>	1,4	N.R		
		<i>E. coli</i>	81,7	N.R		
Mel(12-26, G14,G15)	GLPALISWIKRKRGG	<i>S.aureus</i>	2,60	N.R		
		<i>E. coli</i>	78,3	N.R		
Mel(12-25)	GLPALISWIKRKRQ	<i>S.aureus</i>	2,60	N.R		(69)
		<i>E. coli</i>	10,4	N.R		
Mel(12-25,L14)	GLPALISWIKRKRL	<i>S.aureus</i>	2,60	N.R		
		<i>E. coli</i>	11,4	N.R		
Mel (12-24)	GLPALISWIKRKR	<i>S.aureus</i>	1,30	N.R		
		<i>E. coli</i>	41,7	N.R		
MDP1	GIGAVLKVLTTGLPALIKRKRQQ	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	0,125	0,125	(12)	
		Aislados SASM	0,125	0,25		
		Aislados <i>S.aureus</i> MR	8	8-16		
		<i>E. coli</i> ATCC 25922	2,5	2,5		
		Aislados <i>E.coli</i> MR	0,625-1,25	0,625-1,25		
		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	5	10		
		Aislados <i>P. aeruginosa</i> MR	2,5-10	2,5-20		
		<i>S.aureus</i> ATCC 25923	0,125	0,125		
MDP2	GIGAVLKWLPALIKRKRQQ	Aislados SASM	0,25	0,5		
		Aislados <i>S.aureus</i> MR	0,125-1	0,25-2		

		<i>E. coli</i> ATCC 25922	1,25	1,25	
		Aislados <i>E.coli</i> MR	0,31-2,5	0,31-2,5	
		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	5	10	
		Aislados <i>P. aeruginosa</i> MR	2,5-10	2,5-20	
CM11	WKLFKKILKVL	<i>S.aureus</i> ATCC 33592	4	16	(13)
		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	4	16	
		<i>A.baumannii</i> ATCC 17978	4	16	
		<i>E. coli</i> ATCC 43890	4	16	
		<i>S.aureus</i> A.C	2-32	16-64	
		<i>P. aeruginosa</i> A.C	2-32	8-64	
		<i>A.baumannii</i> A.C	2-16	16-64	
		<i>E. coli</i> A.C	4-32	16-64	
CM15	KWKLFKKIGAVLKVL	<i>S.aureus</i> ATCC 33592	4	16	(13)
		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	4	16	
		<i>A.baumannii</i> ATCC 17978	4	16	
		<i>E. coli</i> ATCC 43890	4	16	
		<i>S.aureus</i> A.C	4-32	16-64	
		<i>P. aeruginosa</i> A.C	4-32	16-128	
		<i>A.baumannii</i> A.C	4-32	16-128	
		<i>E. coli</i> A.C	4-32	16-64	
Ca(1-8)M(1-18)	KWKLFKKIGIGAVLKVLTTGLPALIS	<i>A.baumannii</i> ATCC19606	1,4	N.R	(72,75)
		<i>A.baumannii</i> A.C	2-8	4-8	
Ca(1-7)M(2-9)	KWKLFKKIGAVLKVL	<i>A.baumannii</i> ATCC19606	1,1	N.R	(72,75)
		<i>A.baumannii</i> A.C	2-4	2-4	
CA(1-7)M(5-9)	KWKLLKKVLKVL	<i>A.baumannii</i> ATCC19606	2,5	N.R	(72,75)
		<i>A.baumannii</i> A.C	4	4,8	
BMAP27-melitina	KFKKLFKKLSPVIGAVLKVLT	<i>S.aureus</i> ATCC 29213	2,35	N.R	(70)
		<i>S.aureus</i> ATCC 33591	2,35	N.R	
		<i>S.aureus</i> ATCC 43300	3,5	N.R	
		<i>E. faecalis</i> ATCC 19433	3,5	N.R	

		<i>E. coli</i> ATCC 25922	5,9	N.R	
		<i>K.pneumoniae</i> ATCC 13883	17,6	N.R	
		<i>P.aesruginosa</i> ATCC 27853	4,7	N.R	
		<i>P.aeruginosa</i> ATCC 2114	8,25	N.R	
		<i>A.baumannii</i> ATCC 19606	8,25	N.R	
		<i>S.aureus</i> ATCC 25923	32	N.R	
LFM23	FKCRRWQWRWKKLGARLKVLTTG	<i>E. coli</i> ATCC 25922	32	N.R	(71)
		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	64	N.R	
MEL-GO NDs	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ + GRA	<i>S.aureus</i>	5	N.R	
		<i>E. coli</i>	1,2	N.R	
MEL-GO NCs	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ + GRA	<i>S.aureus</i>	5	N.R	(74)
		<i>E. coli</i>	2,5	N.R	

MR: Multiresistente, SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, A.C: Aislados clinicos

5.4. Mecanismos de acción de péptidos derivados de melitina en bacterias

Melitina tiene la capacidad de penetrar membranas microbianas mediante la formación de poros transmembranales de forma similar a un detergente, induciendo fuga de componentes intracelulares a través de la bicapa lipídica (76). Los péptidos derivados de melitina, se comporta de manera similar al péptido original, debido a que el principal mecanismo de acción responsable de la muerte celular bacteriana está relacionado con la interacción entre el péptido con la membrana (70). Existen varias técnicas para estudiar la interacción de péptidos derivados de melitina con las bicapas lipídicas de la membrana bacteriana, como por ejemplo; espectroscopia de fluorescencia y microscopia electrónica de barrido (MEB) (77).

E. coli y *S. aureus* tuvieron resultados en MEB similares cuando fueron tratadas con MDP1 y MDP2 (Figura 6 y 7). Las imágenes mostraron que MDP1 altera la integridad de la membrana e indujo cambios significativos en la morfología de las células bacterianas de *S. aureus* a los 30 min, 1 y 3 h como degradación, formación de vesículas y lisis celular y perforación y degradación en células de *E. coli* a 1,3 y 5h. MDP2 mostró un efecto similar sobre las bacterias *S. aureus* y *E. coli* (12).

En la Figura 6 se observan que MDP1 altera la integridad de la membrana e indujo cambios significativos en la morfología de las células bacterianas de *S. aureus* y *E. coli*. La figura 7, muestra como MDP2 indujo agregación, escisión, perforación y degradación en células de *E. coli* después de una hora, además de inducir lisis celular, la formación de un gran agujero en *S. aureus*. Los daños superficiales en las bacterias, como pocas perforaciones y formación de vesículas, aparecieron en las primeras horas (0–3 h), seguidos de lisis celular y degradación como daños profundos (3-5 h). En general, los experimentos tanto en MDP1 como en MDP2 respaldan una clara actividad dependiente del tiempo en las tres bacterias examinadas y la actividad que ejercen en las membranas bacterianas(12).

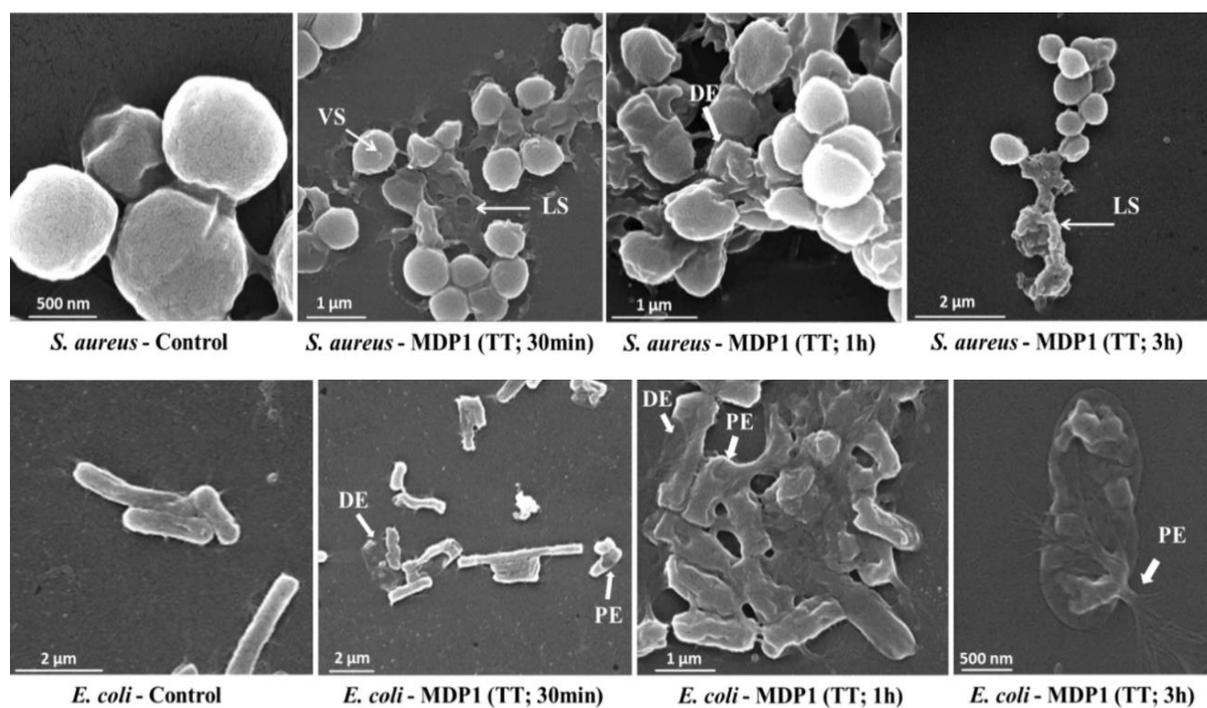


Figura 6. Imágenes de MEB de células bacterianas de *S. aureus* y *E. coli* después de la exposición a una dosis de CMI de MDP1 (0,125 y 2,5 μg/mL) en tiempos de tratamiento de 30 min, 1, 3 y 5 h (a 37 ° C). TT: tiempo tratado; C: control (bacterias "normales" no tratadas); MDP: péptido derivado de melitina; PE (bacteria perforada), DE (bacteria degradada), LS (bacteria lisada), VS (vesícula) **Tomada de:** Akbari R, Hakemi Vala M, Hashemi A, Aghazadeh H, Sabatier JM, Pooshang Bagheri K. Action mechanism of melittin-derived antimicrobial peptides, MDP1 and MDP2, de novo designed against multidrug resistant bacteria. *Amino Acids* [Internet]. 2018;50(9):1231–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2596-5>

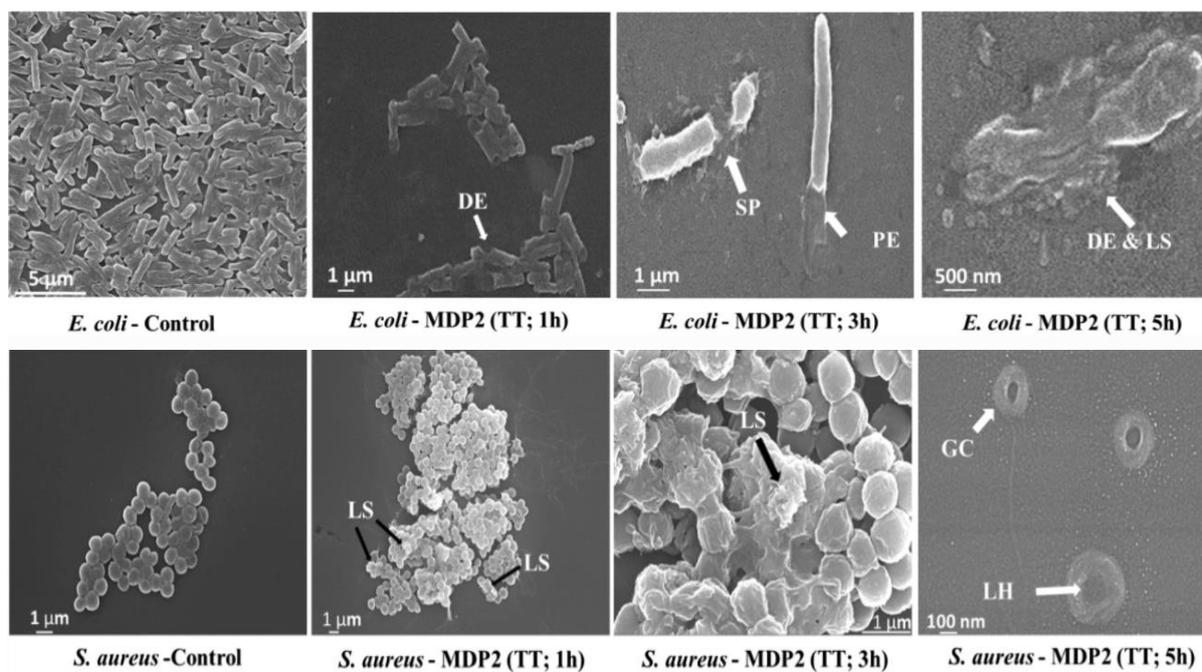


Figura 7 Imágenes MEB de células bacterianas de *S. aureus* y *E. coli* después de la exposición a una dosis de CIM de MDP2 (0,125 y 1,25 μg/ml) en tiempos de tratamiento de 30 min, 1, 3 y 5 h (a 37 ° C). TT: tiempo tratado; C: control (bacterias "normales" no tratadas); MDP: péptido derivado de melitina; h: horas; SP (bacteria dividida); PE (bacteria perforada); DE (bacterias degradadas); LS (bacterias lisadas); GC (celda fantasma con un gran agujero); LH (agujero grande). **Tomada de:** Akbari R, Hakemi Vala M, Hashemi A, Aghazadeh H, Sabatier JM, Pooshang Bagheri K. Action mechanism of melittin-derived antimicrobial peptides, MDP1 and MDP2, de novo designed against multidrug resistant bacteria. *Amino Acids* [Internet]. 2018;50(9):1231–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2596-5>

Por otro lado, se cree que los péptidos Mel-GO NDs y Mel-GO NCs potencian la actividad de permeabilización de la membrana gracias a que las nanohojas del grafeno entran espontáneamente como nanocuchillos en la membrana bacteriana causando fuga del contenido celular y posterior muerte. En la Figura 8 se observan lesiones y colapsos en la membrana bacteriana de *E. coli* y *S. aureus*, lo que sugiere una fuerte capacidad de alteración de la membrana del péptido Mel-GO(74).

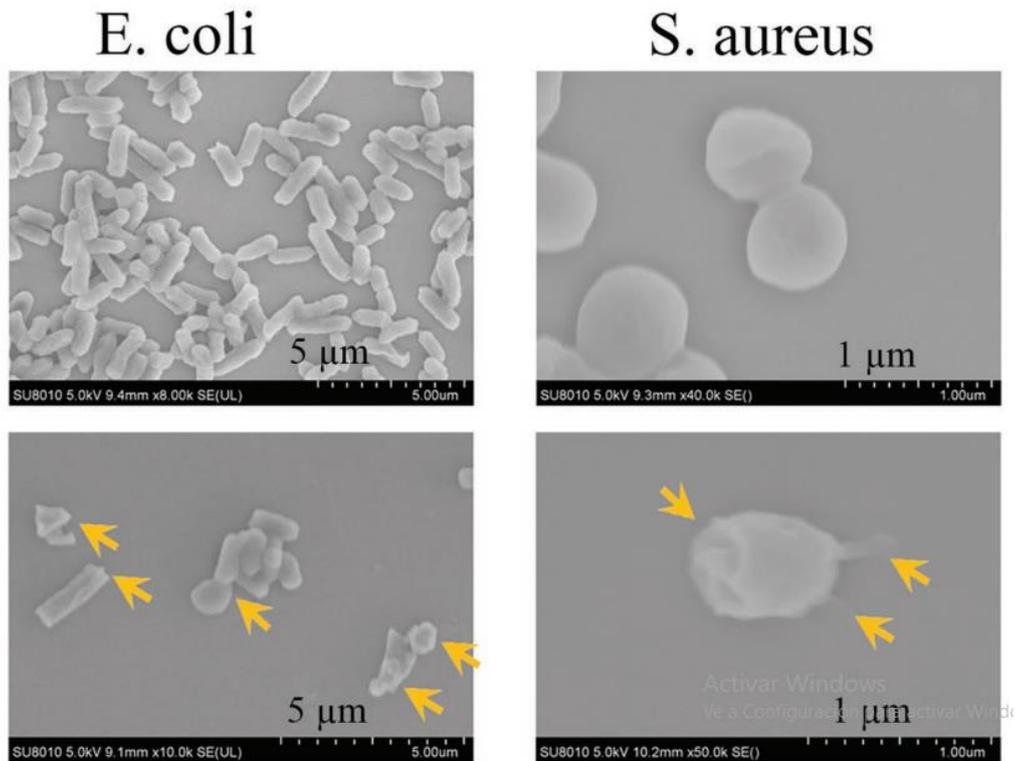


Figura 8. Imágenes MEB de bacterias *E. coli* y *S. aureus* antes o después del tratamiento con Mel-GO NDs. Las flechas indican lesiones y colapsos de la membrana bacteriana. **Tomada de:** Lu X, Liu J, Gou L, Li J, Yuan B, Yang K, et al. Designing Melittin-Graphene Hybrid Complexes for Enhanced Antibacterial Activity. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(9):1–10.

5.5 Interacción de péptidos derivados de melitina con otras moléculas antibacterianas

La combinación de antibióticos brinda una estrategia prometedora para superar los mecanismos de resistencia y recobrar la eficacia de estos fármacos al momento de eliminar infecciones causada por bacterias resistentes. En el caso particular de los PAMs se conoce una gran cantidad de péptidos que producen efectos sinérgicos cuando se mezclan con antibióticos convencionales (77,78). Múltiples investigaciones han demostrado que la melitina posee efectos sinérgicos cuando se combina con otros agentes antimicrobianos (Tabla 3), en el estudio realizado por Bardbari et al (53), se observa que al utilizar colistina o imipenem junto con melitina en cepas de *Acinetobacter baumannii* MDR aisladas de infecciones pulmonares y quemaduras, se observa actividad sinérgica con valores del Índice de Concentración Inhibitoria Fraccionada (ICIF) entre 0,12 y 0,37. Alni et al (60) utilizando el método del tablero de ajedrez evidenciaron que la melitina y el antibiótico mupirocina tienen efectos sinérgicos (ICIF < 0.5) y de aditividad (ICIF > 0,5 hasta 1) cuando interactúan con cepas de MRSA y *S. aureus*

susceptible a la metilicina (MSSA) provenientes de pacientes con infección por quemaduras. La actividad sinérgica de la melitina no se limita a su combinación con los antibióticos usados actualmente dentro de la práctica clínica, también se ha evidenciado relaciones de sinergia que se genera al utilizar otro tipo de moléculas como por ejemplo carvacrol e isotiocianato de bencilo (BITC) que corresponden a metabolitos secundarios de plantas al obtener valores de ICIF de 0,37 y 0,5 respectivamente en MRSA NCTC 10442 (80).

Se ha estudiado ampliamente los péptidos híbridos de cecropina A (CA) - melitina (MA) como posibles agentes antibacterianos(72) . Giacometti et al (81) sintetizaron la quimera CA (1-7) MA (2-9) NH₂ (KWKLFFKKIGAVLKVL- NH₂) y determinaron que actúa de manera sinérgica con β -lactámicos como imipenem, ceftazidima y piperacilina con ICIF entre 0.187 y 0.375 en cepas de referencia y aislados clínicos de *A. baumannii* y se establece como hipótesis que la interacción positiva que se da en esta combinación es gracias a que el péptido se inserta en la membrana citoplasmática y permite el acceso del β -lactámicos al peptidoglicano para su posterior destrucción. Posteriormente los mismos autores identificaron actividad sinérgica del péptido híbrido CA (1-7) MA(2-9) NH₂ con β -lactámicos en bacterias Gram positivas como *S. aureus* MRSA ATCC 43300, mientras que con glucopéptidos como la vancomicina se presentó indiferencia con un valor correspondiente al ICIF de 1,5 (82).

Geitani et al (83) identificaron que se genera aditividad al juntar el péptido CA (1-7) MA (2-9) con colistina en dos aislados de *P. aeruginosa* MDR (MDRPA1 y MDRPA2) y en una cepa de referencia de *P. aeruginosa*, mientras que al combinar este péptido con imipenem MDRPA2 y la cepa sensible presentan aditividad y MDRPA1 mostró indiferencia (ICIF \leq 2).

Cuandrini et al (84)estudiaron el efecto combinado del péptido CA (1-7) MA(2-9)NH₂ junto con otros PAMs como citropina 1.1 (péptido producido en las glándulas dorsal y submentoniana de la rana verde *Litoria citropa*), temporina A (péptido proveniente de la piel de la rana roja *Rana temporaria*) y PAL-KGK- NH₂ (Palmitoil-Lys-Gly-Lys-NH₂) en aislados clínicos de *S. aureus* MRSA aislados de heridas y lesiones cutáneas tanto en células planctónicas como en biofilm, donde se encontró que en las bacterias planctónicas el CA (1-7) M(2-9)NH₂ muestra valores de ICIF en un rango de 0,25 a 0,5 en combinación con temporina A y citropina 1.1 que indica sinergia, sin embargo el resultado con PAL-KGK-NH₂ en algunos casos fue de indiferencia, con valores de CIF de 1,5. Para la erradicación de biopelículas preformadas en dos superficie de poliestireno y catéter venoso central, como

tratamiento, se dejaron en contacto durante 4 y 6 horas con los péptidos y sus combinaciones a concentraciones de 4 x CMI y sus valores de CIF respectivamente. Las combinaciones de CA (1-7) M(2-9) NH₂ con temporina A o citropina 1.1 mostraron una notable erradicación de las biopelículas formadas en poliestireno, a comparación con la observada con cada PAM por separado. Como se evidencia en el caso de las biopelículas de *S. aureus* 348839 tratadas con CA (1-7) M(2-9) NH₂ junto con temporina A, que alcanzaron una DO₅₇₀ de 0,121 frente a 0,495 y 0,290 obtenidas con CA(1-7) M(2-9)NH₂ y temporina A solos respectivamente(84).

En el trabajo realizado por Gopal et al (85) se evaluó el efecto al combinar una gran variedad de quimeras constituidas por CA, ME, magainina 2 (MA) o la proteína ribosómica L1 de *Helicobacter pylori* (HP) junto con cefotaxima, ciprofloxacino o eritromicina, en donde el péptido HP (2-9) - ME (1-12) (AKKVFKRLGIGAVLKVLTTG) y los antibióticos exponen relaciones de sinergia al co-cultivarse con aislados clínicos de cepas de *A. baumannii* resistente a ampicilina, cefotaxima, ciprofloxacina, tobramicina y eritromicina. Lo cual indica que la acción conjunta del péptido con los antibióticos logra superar la resistencia que presenta las bacterias a estos agentes antibacterianos.

Tabla 4: Valores ICIF para la melitina y sus péptidos derivados al combinarse con otras moléculas.

Tratamiento 1	Tratamiento 2	Cepa	Código	ICIF	Actividad	Ref
Melitina (NH ₂ -GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ-CO NH ₂)	Colistina		ATCC 19606	0,37	Sinergia	(53)
			MDR1	0,25		
			MDR2	0,26		
			MDR3	0,25		
			MDR4	0,19		
			MDR5	0,37		
			No MDR	0,5		
	Imipenem	<i>A. baumannii</i>	ATCC 19606	0,37	Sinergia	(53)
			MDR1	0,25		
			MDR2	0,25		
			MDR3	0,12		
			MDR4	0,12		
			MDR5	0,25		
			No MDR	0,31		
	Ciprofloxacino		ATCC 19606	0,75	Aditividad	
			MDR1	1,03		
			MDR2	1,01		
			MDR3	1,03	Indiferencia	
			MDR4	1,01		
			MDR5	1,01		
No MDR			0,75	Aditividad		
Mupirocina	<i>S.aureus</i>	ATCC33591	1,25	Indiferencia	(60)	
		SARM-1, SCCmecI	0,75	Aditividad		
		SARM -2, SCCmecII	0,50	Sinergia		
		SARM -3, SCCmecIII	0,50			

		SARM -4, SCCmecIII	0,75	Aditividad	
		SASM-1	1,00		
		SASM -2	1,25	Indiferencia	
		SASM -3	0,38		
		SASM -4	0,38	Sinergia	
BITC	<i>S.aureus</i>	SARM / NCTC 10442	0,5		
	<i>E. coli</i>	ATCC 25922	0,24	Sinergia	(80)
Carvacrol	<i>S.aureus</i>	MRSA / NCTC 10442	0,37		
	<i>E. coli</i>	ATCC 25922	0,5		
Co-amoxiclav		ATCC 19606	0,312		
		04-01	0,375		
Ceftazidima		ATCC 19606	0,187		
		04-01	0,187	Sinergia	
Piperacilina		ATCC 19606	0,375		
	<i>A. baumannii</i>	04-01	0,250		(81)
Ciprofloxacino		ATCC 19606	0,750	Aditividad	
		04-01	1,0		
Netilmicina		ATCC 19606	1,25		
		04-01	1,5	Indiferencia	
Co-amoxiclav		ATCC 19606	0,25		
		04-01	0,312	Sinergia	
	<i>S. aureus</i>	ATCC 43300	0,312	Sinergia	(82)
CA (1-7) M (2-9)NH ₂ (KWKLFKKIGAVLKVL-NH ₂)		ATCC 19606	0,187		
		04-01	0,250		
	<i>A. baumannii</i>	ATCC 19606	0,312	Sinergia	(81)
		04-01	0,375		
		ATCC 19606	0,250		

		04-01	0,250		
	<i>S. aureus</i>	ATCC 43300	0,187	Sinergia	(82)
	<i>P. aeruginosa</i>	AS1	0,75	Aditividad	(83)
		MDRPA1	2	Indiferencia	
		MDRPA2	1,0	Aditividad	
Ciprofloxacina	<i>A. baumannii</i>	ATCC 19606	1,0	Aditividad	(81)
		04-01	1,0		
	<i>S. aureus</i>	ATCC 43300	1,25	Indiferencia	(82)
Netilmicina	<i>A. baumannii</i>	ATCC 19606	1,5	Indiferencia	(81)
		04-01	1,5		
Rifampicina		ATCC 43300	0,750	Aditividad	
Vancomicina	<i>S. aureus</i>	ATCC 43300	1,5	Indiferencia	(82)
Claritromicina		ATCC 43300	1,5		
Colistina	<i>P. aeruginosa</i>	AS1	0,75	Aditividad	(83)
		MDRPA1	1,0		
		MDRPA2	0,75		
Temporina A		357426	0,25	Sinergia	(84)
		355872	0,38		
		348839	0,5		
		ATCC 43300	0,26		
Citropina 1.1	<i>S. aureus</i>	357426	0,5	Sinergia	(84)
		355872	0,48		
		348839	0,5		
		ATCC 43300	0,5		
PAL-KGK-NH 2		357426	1,5	Indiferencia	(85)
		355872	2,5		
		348839	0,5	Sinergia	
		ATCC 43300	0,5		
HP (2-9) M (1-12) (AKKVKRLGIGAVLKVLTTG)	Cefotaxima	MDR4	1,0	Aditividad	(85)

		MDR5	2	
		MDR12	2	Indiferente
		MDR19	0,5	Sinergia
		MDR4	0,625	
		MDR5	0,75	Aditividad
Ciprofloxacina	A.	MDR12	0,375	
	<i>baumannii</i>	MDR19	0,3125	Sinergia
		MDR4	0,75	
		MDR5	0,75	
H Eritromicina		MDR12	0,625	Aditividad
		MDR19	1,0	

Los índices ICIF se interpretaron de la siguiente manera: $\leq 0,5$, sinergia; $> 0,5$ a $1,0$, adición; $> 1,0$ a $< 4,0$, indiferencia; y $\geq 4,0$, antagonismo (82)

5.6 Actividad Anticancerígena de péptidos derivados de melitina

En la investigación realizada por Jamasbi et al (86), se utilizaron monómeros y dímeros de melitina marcados con AlexaFluor 430, con la finalidad de determinar la distribución intracitoplasmática de estos péptidos por medio de fluorescencia en la línea celular NUGC-3 correspondiente cáncer gástrico, en donde se observó que al cabo de 30 minutos de tratamiento, ambos péptidos a concentraciones de $1\mu\text{M}$ se localizaron en todo el citoplasma, e incluso lograron alcanzar la membrana nuclear, también se determinó que el péptido monomérico a concentraciones entre 1 a $10\mu\text{M}$ presenta mayor citotoxicidad que el dímero, en este caso se utilizó el ensayo de MTT para evaluar la citotoxicidad de los péptidos.

Por otro lado, la actividad anticancerígena de dos conjugados entre melitina y gelonina (glicoproteína perteneciente a la familia de toxinas inactivadoras de ribosomas derivadas de planta), uno de carácter recombinante (rGel-Mel) producido a partir de genes contenidos en vectores expresado en *E.coli* y otro sintetizado por fusión química (cGel-Mel), se estudiaron en las líneas celulares de cáncer de cuello uterino humano HeLa, glioma de rata 9L, glioblastoma-astrocitoma humano U87 MG, cáncer de colon murino CT26 y adenocarcinoma humano LS174T mediante el ensayo XTT, en donde la viabilidad celular representada por los valores de IC50 muestra que tanto cGel-Mel (media IC50: 88 - 180 nM) como rGel-Mel (media IC50 : 120 - 570 nM) poseen citotoxicidad significativamente aumentada en comparación con la melitina (IC 50 : 990 - 4100 nM media), gelonina (IC 50 : 3.100 – 4.800 nM media) por separado y la mezcla de ambos péptidos (IC 50 : 890 – 3.600 nM promedio)(Tabla 4); los efectos antitumorales *in vivo* de ambos conjugados se observaron en modelo de ratón portadores de tumores con xenoinjerto de células HeLa que inhibieron significativamente el tamaño del tumor, cGel-Mel impidió el crecimiento en un 84% y rGel-Mel en un 77% con dosis de $10\mu\text{g}$ administradas cinco veces cada tercer día, lo cual demuestra que la actividad anticancerígena de las dos quimeras sobrepasan a la actividad de cada péptido por separado (64).

Los péptidos rGel-Mel y cGel-Mel inhiben el crecimiento de tumores *in vivo* en modelo de xenoinjertos de células cancerígenas en ratones, exhiben actividad citotóxica selectiva en las células tumorales, mientras que en las células normales no generan daños significativos como el péptido original de melitina (Tabla 4) (105).

En otro estudio, Jiang et al (87) diseñaron una quimera entre melitina y tanatina (GLPLLISWIKRKRQQAGPGSKKPVPIIYCNRRRTGKCQRM) utilizando los 15 aminoácidos C-terminal modificados de melitina y la secuencia completa de la tanatina con la finalidad de potenciar la actividad anticancerígena y antibacteriana de ambos péptidos, y a partir del ensayo de MTT se observa que el péptido híbrido a una concentración de 100 µg/mL al incubarse por 48 horas con células de hepatocarcinoma humano SMMC-7721 logra una tasa de inhibición media del 19.14% de esta línea celular.

El péptido análogo de melitina TT-1 (KIKAVLKVLTT) generado al reducir la secuencia nativa manteniendo el sitio amino terminal y sustituyendo las glicinas por lisinas, indica una mayor estabilidad e hidrofobicidad, disminución de la carga neta y menor toxicidad que la melitina; TT-1 fue utilizado por Wan et al (88) para determinar la capacidad de inhibir la proliferación de células de hepatocarcinoma humano HepG-2 y Huh7 por medio del ensayo MTT, en donde el efecto de TT-1 es dependiente de la dosis con IC50 de 3.762 ± 0.285 µg/mL y 5.823 ± 0.138 µg/mL respectivamente a las 72 horas. Por otro lado a la concentración de 32 µg/mL la viabilidad de las células HepG-2 y Huh7 disminuyó a 14.8% y 26.9% respectivamente (Tabla 4), por lo cual se concluye que TT-1 posee potente citotoxicidad en las dos líneas celulares.

TT-1 también ha demostrado tener actividad citotóxica en las células de cáncer de tiroides humano TT al presentar IC50 de $18,23 \pm 2,81$ µg/mL a las 24 horas de tratamiento con el péptido, $3,87 \pm 0,34$ µg/mL a las 48 horas y $2,76 \pm 0,32$ µg/mL a las 72 horas, también se observó que a una concentración de 4 µg/mL de TT-1, la viabilidad de las células TT a las 48 horas disminuyó al 47.8%, mientras que las células Nthy-ori3-1 (células epiteliales foliculares de tiroides de humano normal) no se afectaron con el mismo tratamiento, esto significa que las células TT son más susceptibles a la acción de TT-1 a comparación de las células no cancerosas (Tabla 4) (89).

Mel-P15 es un péptido derivado de melitina que consta de 15 aminoácidos y cuya secuencia es GLPALISWIKRKRQQ, Xu et al (90) sintetizaron este péptido e identificaron por medio del ensayo de hemólisis que presenta baja toxicidad frente a los glóbulos rojos, arrojando como resultado porcentajes de hemólisis menores al 20% a dosis de hasta 128 µg/mL, mientras que la melitina a 10 µg/mL alcanzó aproximadamente el 70 % de hemólisis. Mel-P15 también suprime significativamente el crecimiento de hepatomas H22 *in vivo* con una tasa de inhibición de 23,97%, 47,11% y 61,51% para 0,5, 1 y 2 mg/kg de Mel-P15 respectivamente(Tabla 4),

mostrando un efecto dependiente de la dosis. Esto se determinó midiendo el peso del tumor tras permitir el desarrollo del xenoinjerto de células H22 en modelo de ratón y someterlos a distintas concentraciones de Mel-P15. Por otro lado la administración de este péptido en los ratones portadores de H22 aumentó los niveles de TNF- α , IL-2 e IFN- γ en 1,38, 2,57 y 1,49 veces respectivamente a comparación del grupo control, sugiriendo que la inhibición del crecimiento del tumor también está mediada por la estimulación de la respuesta inmune por parte de Mel-P15. Las derivaciones peptídicas de la melitina han demostrado tener características relevantes a comparación del péptido del cual se originan, como Mel-P15 presentado una marcada reducción del efecto hemolítico en contraste con la melitina (109).

El péptido MEL-pep (GIGAVLKKLTTGLKALISWIKRKRQQ) fue diseñado y sintetizado reemplazando la valina en el octavo sitio y la prolina en el decimocuarto aminoácido por lisina de la secuencia original de melitina, esto con la finalidad de aumentar la carga catiónica y potenciar su efecto anticancerígeno, MEL-pep presenta actividad antiproliferativa (IC₅₀ 4,44 μ M)(Tabla 4) mejor que la melitina (IC₅₀ 11,09 μ M) en células de hepatocarcinoma humano resistente a 5-fluorouracilo (BEL-7402/5-FU) evaluado a través del ensayo de CCK-8. El mecanismo de acción descrito para MEL-pep está relacionado con los cambios y disrupciones generados directamente sobre la membrana celular observados por medio de microscopía electrónica de barrido (SEM), otra característica de este péptido es su capacidad de aumentar la sensibilidad de las células BEL-7402/5-FU a 5-fluorouracilo en 2,49 y 4,39 veces a dosis de 2 y 4 μ M respectivamente del péptido, demostrado al incubar las células con MEL-pep y 5-fluorouracilo y calcular el valor de pliegue de inversión utilizado para evaluar la sensibilidad de un fármaco en presencia de un modulador u otra sustancia (65).

A pesar de que se ha considerado a la melitina como posible agente quimioterapéutico, su rápida degradación en la sangre y su alta toxicidad frente a células intestinales y células sanguíneas (linfocitos y en especial los glóbulos rojos) plantean los principales retos para su segura implementación en la práctica clínica (91), por lo cual una manera efectiva de reducir la toxicidad de los péptidos en células no cancerosas es por medio de las modificaciones en la secuencia nativa. Los péptidos derivados de melitina mostraron ser menos citotóxicos en células sanas, además de conservar la actividad de la secuencia original, por lo tanto, la síntesis de péptidos derivados de melitina es una estrategia promisoriosa para reducir las dificultades que posee la secuencia original.

Tabla 5: Actividad anticancerígena de péptidos derivados de melitina en distintas líneas celulares.

Péptido	Secuencia	Línea celular	Actividad anticancerígena	Referencia
cGel-Mel	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ+Gel	HeLa (cáncer de cuello uterino humano)	IC50: 150 ± 50 nM	(64)
		9L (glioma de rata)	IC50: 120 ± 60 nM	
		U87 MG (glioblastoma-astrocitoma humano)	IC50: 92 ± 36 nM	
		CT26 (cáncer de colon murino)	IC50: 88 ± 42 nM	
		LS174T (adenocarcinoma humano)	IC50: 130 ± 28 nM	
		MDCK (riñón canino)	IC50: 180 ± 60 nM	
rGel-Mel	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ+Gel	HeLa (cáncer de cuello uterino humano)	IC50: 370 ± 130 nM	(64)
		9L (glioma de rata)	IC50: 390 ± 140 nM	
		U87 MG (glioblastoma-astrocitoma humano)	IC50: 120 ± 60 nM	
		CT26 (cáncer de colon murino)	IC50: 530 ± 170 nM	
		LS174T (adenocarcinoma humano)	IC50: 420 ± 140 nM	
		MDCK (riñón canino)	IC50: 570 ± 71 nM	
Tanatina-Melitina	GLPLLISWIKRKRQQAGPGSKKPVIHYCNRRTGKCQRM	SMMC-7721 (hepatocarcinoma humano)	Por medio del ensayo MTT se observa una tasa de inhibición media del péptido híbrido en las células del 19.14% a 100 µg/mL	(87)
TT-1	KIKAVLKVLTT	HepG-2 (cáncer de hígado humano)	IC50: 3.72 ± 0,285 µg/mL	(88)
		Huh7 (cáncer de hígado humano)	IC50: 5.823 ± 0,138 µg/mL	
		Nthy-ori3-1 (células epiteliales foliculares de tiroides de humano normal)	A 4 µg/mL la viabilidad celular no se afectó	(89)
		TT (cáncer de tiroides humano)	A 4 µg/mL la viabilidad celular disminuyó al 47.8%	

Mel-P15	GLPALISWIKRKRQQ	H22 (carcinoma hepatocelular de ratón)	Detiene el crecimiento de hepatomas trasplantado con tasa de inhibición de 23,97, 47,11 y 61,51% para 0,5, 1 y 2 mg / kg	(90)
MEL-pep	GIGAVLKLLTTGLKALISWIKRKRQQ	BEL-7402/5-FU (hepatocarcinoma humano resistente a 5-fluorouracilo)	IC50: 4.44 μ M	(65)

6. Conclusiones

- A pesar de su gran actividad, melitina no ha sido aprobada para el tratamiento de infecciones microbianas o cáncer debido a su alta citotoxicidad y alto costo de producción, sin embargo, mediante esta revisión se logró evidenciar que la actividad en bacterias SKAPE y células cancerosas de la mayoría de péptidos derivados de melitina (análogos, péptidos polivalentes e híbridos) se puede conservar o hasta mejorar comparado con la actividad del péptido original.
- En pocos casos se observó que la actividad de melitina puede disminuir con alguna modificación, pero los autores mencionan que la actividad exhibida por los péptidos derivados sigue siendo significativa y aún más considerando que por ejemplo el beneficio obtenido con algunos péptidos híbridos y análogos de melitina fue la reducción de la actividad hemolítica, lo que se considera una gran ventaja frente al péptido original.
- El mecanismo de acción de los péptidos derivados de melitina respecto a su secuencia original, es similar en bacterias y células cancerosas en vista de que el péptido establece una interacción electrostática con la carga negativa en las membranas. La presencia de fosfolípidos en membranas de células cancerosas y tanto lipopolisacáridos en las bacterias Gram negativas como ácidos teicoicos en las bacterias Gram positivas, son responsables de la atracción electrostática entre la carga catiónica del péptido y la carga aniónica del microorganismo o célula cancerosa.
- Las modificaciones como reducción y sustitución de aminoácidos, hibridación con secuencias de otros PAMs y combinación con sustancias orgánicas e inorgánicas; en la secuencia de la melitina puede ser una opción para obtener péptidos sintéticos con reducción de costos, conservando la actividad y disminuyendo la citotoxicidad
- Péptidos derivados de melitina han presentado efecto sinérgico cuando se combina con antibióticos convencionales, otros PAM o metabolitos secundarios de algunas plantas, incluso en bacterias Gram positivas y Gram negativas MDR, lo que podría llevar al uso de concentraciones de este péptido e incluso de las otras moléculas que no sean tóxicas para las células mamíferas, además de potenciar la actividad de estos.

- Es importante estudiar el efecto de los péptidos derivados de melitina en otras bacterias y microorganismos, debido a que el péptido original, como se mencionó en el documento, presenta un alto espectro de acción

7. Referencias

1. Moreno M C, González E R, Beltrán C. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello* [Internet]. 2009;69(2):185–92. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/orl/v69n2/art14.pdf>
2. Chávez-Jacobo VM. La batalla contra las superbacterias: No más antimicrobianos, no hay ESKAPE. *TIP Rev Espec en Ciencias Químico-Biológicas*. 2020;23:1–11.
3. Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2019;9(4):217–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310786/>
4. Baguley BC. Multiple drug resistance mechanisms in cancer. *Mol Biotechnol* [Internet]. 2010;46(3):308–16. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12033-010-9321-2>
5. Block K, Gyllenhaal C, Lowe L, Amedei A, Amin R, Amin A, et al. A Broad-spectrum Integrative Prevention Design for Cancer Prevention and Therapy. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2015;35(Suppl):S276–304. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4819002/>
6. Huan Y, Kong Q, Mou H, Yi H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Front Microbiol*. 2020;11(October):1–21.
7. Pino-Angeles A, Lazaridis T. Effects of Peptide Charge, Orientation, and Concentration on Melittin Transmembrane Pores. *Biophys J* [Internet]. 2018;114(12):2865–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.05.006>
8. Picoli T, Peter CM, Zani JL, Waller SB, Lopes MG, Boesche KN, et al. Melittin and its potential in the destruction and inhibition of the biofilm formation by *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from bovine milk. *Microb Pathog* [Internet]. 2017;112:57–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401017307386?via%3Dihub>
9. Jo M, Park MH, Kollipara PS, An BJ, Song HS, Han SB, et al. Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2012;258(1):72–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2011.10.009>
10. Islam R, Siddiquia IA, Radyb M, Mukhtara H. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Physiol Behav* [Internet]. 2017;176(5):139–48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682937/>
11. Oršolić N. Bee venom in cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(1–2):173–94.

12. Akbari R, Hakemi Vala M, Hashemi A, Aghazadeh H, Sabatier JM, Pooshang Bagheri K. Action mechanism of melittin-derived antimicrobial peptides, MDP1 and MDP2, de novo designed against multidrug resistant bacteria. *Amino Acids* [Internet]. 2018;50(9):1231–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2596-5>
13. Moghaddam MM, Abolhassani F, Babavalian H, Mirnejad R, Barjini KA, Amani J. Comparison of in vitro antibacterial activities of two cationic peptides CM15 and CM11 against five pathogenic bacteria: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Escherichia coli*. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2012;4(2):133–9.
14. Phoenix DA, Dennison SR, Harris F. Antimicrobial Peptides: Their History, Evolution, and Functional Promiscuity. *Antimicrob Pept*. 2013;1–37.
15. Nakatsuji T, Gallo RL. Antimicrobial peptides: Old molecules with new ideas. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2012;132(3 PART 2):887–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.387>
16. Lehrer RI, Bevins CL, Ganz T. Defensins and other antimicrobial peptides and proteins. *Comb Chem High Throughput Screen* [Internet]. 2005;95–110. Available from: <https://www.eurekaselect.com/61285/article>
17. Chena J, Larivierec W. The nociceptive and anti-nociceptive effects of bee venom injection and therapy: A double-edged sword. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2010;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946189/>
18. Memariani H, Memariani M. Anti-fungal properties and mechanisms of melittin. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2020;104(15):6513–26. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00253-020-10701-0>
19. Suchanek G, Kreil G, Hermodson MA. Amino acid sequence of honeybee prepromelittin synthesized in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978;75(2):701–4.
20. Bogdanov S. Bee Venom : Composition , Health , Medicine : A Review. *Bee Prod Sci* [Internet]. 2011;(May):1–16. Available from: <https://pdf4pro.com/download/bee-venom-composition-health-medicine-a-review-31d61b.html>
21. Castañeda-Casimiro J, Ortega-Roque JA, Venegas-Medina AM, Aquino-Andrade A, Serafín-López J, Estrada-Parra S, et al. www.medigraphic.com Artículo de revisión Péptidos antimicrobianos: péptidos con múltiples funciones Artemisa medigraphic en línea. *Péptidos Antimicrob* [Internet]. 2009;18:16–29. Available from: www.medigraphic.com
22. Adade CM, Oliveira IRS, Pais JAR, Souto-Padrón T. Melittin peptide kills *Trypanosoma cruzi* parasites by inducing different cell death pathways. *Toxicon* [Internet]. 2013;69:227–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.03.011>
23. Rautenbach M, Troskie AM, Vosloo JA. Antifungal peptides: To be or not to be membrane active. *Biochimie* [Internet]. 2016;130:132–45. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2016.05.013>

24. Mwangi J, Hao X, Lai R, Zhang ZY. Antimicrobial peptides: new hope in the war against multidrug resistance. *Zool Res* [Internet]. 2019;40(6):488–505. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822926/>
25. Splith K, Neundorff I. Antimicrobial peptides with cell-penetrating peptide properties and vice versa. *Eur Biophys J* [Internet]. 2011;40(4):387–97. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00249-011-0682-7>
26. Li J, Koh JJ, Liu S, Lakshminarayanan R, Verma CS, Beuerman RW. Membrane active antimicrobial peptides: Translating mechanistic insights to design. *Front Neurosci*. 2017;11(FEB):1–18.
27. Gutierrez P, Orduz S. PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS : ESTRUCTURA , FUNCIÓN Y APLICACIONES. *Actual Biol* [Internet]. 2003;25(78):5–15. Available from: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/actbio/article/view/329497/20785935>
28. Tornesello AL, Borrelli A, Buonaguro L, Buonaguro FM, Tornesello ML. Antimicrobial Peptides as Anticancer Agents: Functional Properties and Biological Activities. *Molecules*. 2020;25(12):1–25.
29. Téllez G, Castaño JC. Péptidos antimicrobianos Antimicrobial peptides. *Iunics* [Internet]. 2010;14(1):55–67. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
30. Zhang SF, Chen Z. Melittin exerts an antitumor effect on non-small cell lung cancer cells. *Mol Med Rep* [Internet]. 2017;16(3):3581–6. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.6970>
31. Fry DE. Antimicrobial peptides. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(8):804–11.
32. Miura Y. NMR studies on the monomer-tetramer transition of melittin in an aqueous solution at high and low temperatures. *Eur Biophys J* [Internet]. 2012;41(7):629–36. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00249-012-0831-7>
33. Vargas-Casanova Y, Rodríguez-Mayor AV, Cardenas KJ, Leal-Castro AL, Muñoz-Molina LC, Fierro-Medina R, et al. Synergistic bactericide and antibiotic effects of dimeric, tetrameric, or palindromic peptides containing the RWQWR motif against Gram-positive and Gram-negative strains. *RSC Adv* [Internet]. 2019;9(13):7239–45. Available from: <https://pubs.rsc.org/>
34. León-Calvijo MA, Leal-Castro AL, Almanzar-Reina GA, Rosas-Pérez JE, García-Castañeda JE, Rivera-Monroy ZJ. Antibacterial activity of synthetic peptides derived from lactoferricin against *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Enterococcus Faecalis* ATCC 29212. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
35. Vargas Casanova Y, Rodríguez Guerra JA, Umaña Pérez YA, Leal Castro AL, Almanzar Reina G, García Castañeda JE, et al. Antibacterial Synthetic Peptides Derived from Bovine Lactoferricin Exhibit Cytotoxic Effect against MDA-MB-468 and MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Lines. *Molecules*. 2017;22(10):1–11.

36. Vega SC, Martínez DA, Chalá M del S, Vargas HA, Rosas JE. Design, synthesis and evaluation of branched RRWQWR-based peptides as antibacterial agents against clinically relevant gram-positive and gram-negative pathogens. *Front Microbiol.* 2018;9(MAR).
37. Choi JH, Jang AY, Lin S, Lim S, Kim D, Park K, et al. Melittin, a honeybee venom-derived antimicrobial peptide, may target methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Mol Med Rep* [Internet]. 2015;12(5):6483–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626175/pdf/mmr-12-05-6483.pdf>
38. Pineda-Castañeda HM, Bonilla-Velásquez LD, Leal-Castro AL, Fierro-Medina R, García-Castañeda JE, Rivera-Monroy ZJ. Use of Click Chemistry for Obtaining an Antimicrobial Chimeric Peptide Containing the LfcinB and Buforin II Minimal Antimicrobial Motifs. *ChemistrySelect.* 2020;5(5):1655–7.
39. Liu C cui, Hao D jun, Zhang Q, An J, Zhao J jing, Chen B, et al. Application of bee venom and its main constituent melittin for cancer treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2016;78(6):1113–30. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-016-3160-1>
40. Wu Q, Patočka J, Kuča K. Insect antimicrobial peptides, a mini review. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2018;10(11):1–17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6267271/>
41. Shin JM, Jeong YJ, Cho HJ, Park KK, Chung IK, Lee IK, et al. Melittin Suppresses HIF-1 α /VEGF Expression through Inhibition of ERK and mTOR/p70S6K Pathway in Human Cervical Carcinoma Cells. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3720276/>
42. Shaw P, Kumar N, Hammerschmid D, Privat-Maldonado A, Dewilde S, Bogaerts A. Synergistic effects of melittin and plasma treatment: A promising approach for cancer therapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019;11(8):1–19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6721819/>
43. Gajski G, Garaj-Vrhovac V. Melittin: A lytic peptide with anticancer properties. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2013;36(2):697–705. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2013.06.009>
44. Marques Pereira AF, Albano M, Bérnago Alves FC, Murbach Teles Andrade BF, Furlanetto A, Mores Rall VL, et al. Influence of apitoxin and melittin from *Apis mellifera* bee on *Staphylococcus aureus* strains. *Microb Pathog* [Internet]. 2020;141:104011. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104011>
45. Memariani H, Memariani M, Shahidi-Dadras M, Nasiri S, Akhavan MM, Moravvej H. Melittin: from honeybees to superbugs. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2019;103(8):3265–76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00253-019-09698-y>
46. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):1–103.

47. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;46(SUPPL. 5). Available from: https://academic.oup.com/cid/article/46/Supplement_5/S344/471923
48. Dosler S, Alev Gerceker A. In vitro activities of antimicrobial cationic peptides; melittin and nisin, alone or in combination with antibiotics against Gram-positive bacteria. *J Chemother* [Internet]. 2012;24(3):137–43. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/1973947812Y.0000000007?journalCode=yjoc20>
49. Leandro LF, Mendes CA, Casemiro LA, Vinholis AHC, Cunha WR, De Almeida R, et al. Antimicrobial activity of apitoxin, melittin and phospholipase A2 of honey bee (*Apis mellifera*) venom against oral pathogens. *An Acad Bras Cienc* [Internet]. 2015;87(1):147–55. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652015000100147&lng=en&tlng=en
50. Ceci M, Delpech G, Sparo M, Mezzina V, Bruni SS, Baldaccini B. Clinical and microbiological features of bacteremia caused by enterococcus faecalis. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2015;9(11):1195–203. Available from: <https://jids.org/index.php/journal/article/view/26623628/1412>
51. Davis E, Hicks L, Ali I, Salzman E, Wang J, Snitkin E, et al. Epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* colonization in nursing facilities. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(1).
52. Ebbensgaard A, Mordhorst H, Overgaard MT, Nielsen CG, Aarestrup FM, Hansen EB. Comparative evaluation of the antimicrobial activity of different antimicrobial peptides against a range of pathogenic Bacteria. *PLoS One*. 2015;10(12):1–18.
53. Bardbari AM, Arabestani MR, Karami M, Keramat F, Aghazadeh H, Alikhani MY, et al. Highly synergistic activity of melittin with imipenem and colistin in biofilm inhibition against multidrug-resistant strong biofilm producer strains of *acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018;37(3):443–54. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10096-018-3189-7>
54. Karyne R, Lechuga GC, Souza ALA, Carvalho JPR da S, Bôas MHSV, De Simone SG. Pan-drug resistant *acinetobacter baumannii*, but not other strains, are resistant to the bee venom peptide mellitin. *Antibiotics* [Internet]. 2020;9(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235889/>
55. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HLT. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(2):123–40.
56. Alarcon A, Omenaca F. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Sepsis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2004;23(10):979–80. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.ARBA-0026-2017>
57. Paz-Zarza VM, Mangwani-Mordani S, Martínez-Maldonado A, Álvarez-Hernández D, Solano-Gálvez SG, Vázquez-López R. *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Rev Chil infectología*.

2019;36(2):180–9.

58. Hakimi Alni R, Tavasoli F, Barati A, Shahrokhi Badarbani S, Salimi Z, Babaekhou L. Synergistic activity of melittin with mupirocin: A study against methicillin-resistant *S. Aureus* (MRSA) and methicillin-susceptible *S. Aureus* (MSSA) isolates. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2020;27(10):2580–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.05.027>
59. Subbalakshmi C, Nagaraj R, Sitaram N. Biological activities of C-terminal 15-residue synthetic fragment of melittin: Design of an analog with improved antibacterial activity. *FEBS Lett* [Internet]. 1999;448(1):62–6. Available from: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/S0014-5793%2899%2900328-2>
60. Hakimi Alni R, Tavasoli F, Barati A, Shahrokhi Badarbani S, Salimi Z, Babaekhou L. Synergistic activity of melittin with mupirocin: A study against methicillin-resistant *S. Aureus* (MRSA) and methicillin-susceptible *S. Aureus* (MSSA) isolates. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2020;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.05.027>
61. 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* [Internet]. 1986;139(1):222–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X86801024?via%3Dihub>
62. Zhu HG, Tayeh I, Israel L, Castagna M. Different susceptibility of lung cell lines to inhibitors of tumor promotion and inducers of differentiation. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1991;5(2):52–8.
63. Liu S, Yu M, He Y, Xiao L, Wang F, Song C, et al. Melittin prevents liver cancer cell metastasis through inhibition of the Rac1-dependent pathway. *Hepatology* [Internet]. 2008;47(6):1964–73. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.22240>
64. Meong Cheol S, Kyoung AM, Heesun C, Cheol M, Yongzhuo H, Huining H, et al. Preparation and Characterization of Gelonin-Melittin Fusion Biotxin for Synergistically Enhanced Anti-Tumor Activity. *Physiol Behav* [Internet]. 2017;176(5):139–48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967393/>
65. Ke M, Dong J, Wang Y, Zhang J, Zhang M, Wu Z, et al. MEL-pep, an analog of melittin, disrupts cell membranes and reverses 5-fluorouracil resistance in human hepatocellular carcinoma cells. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2018;101:39–48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357272518301250?via%3Dihub>
66. Soliman C, Eastwood S, Truong VK, Ramsland PA, Elbourne A. The membrane effects of melittin on gastric and colorectal cancer. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(10):1–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6797111/>

67. Yan H, Li S, Sun X, Mi H, He B. Individual substitution analogs of Mel(12-26), melittin's C-terminal 15-residue peptide: Their antimicrobial and hemolytic actions. *FEBS Lett.* 2003;554(1–2):100–4.
68. García MG, San IJ, Galán J, Fidel II, Morales E. Péptidos antimicrobianos :potencialidades terapéuticas Antimicrobial peptides: their therapeutic potential. *Rev Cubana Med Trop.* 2017;69(2):1–13.
69. Sun X, Chen S, Li S, Yan H, Fan Y, Mi H. Deletion of two C-terminal Gln residues of 12-26-residue fragment of melittin improves its antimicrobial activity. *Peptides.* 2005;26(3):369–75.
70. Almaaytah A, Tarazi S, Al-Fandi M, Abuilhaija A, Al-Shar'i N, Al-Balas Q, et al. The design and functional characterization of the antimicrobial and antibiofilm activities of BMAP27-Melittin, a rationally designed hybrid peptide. *Int J Pept Res Ther [Internet].* 2015;21(2):165–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10989-014-9444-6>
71. Xiaoyu Z, Deshui Y, Hainan G, Liqiang M, Jing L, Shumei Z, et al. Design, synthesis and antibacterial activity of a novel hybrid antimicrobial peptide LFM23. *African J Biotechnol.* 2012;11(8):2107–12.
72. Rodríguez-Hernández MJ, Saugar J, Docobo-Pérez F, de la Torre BG, Pachón-Ibáñez ME, García-Curiel A, et al. Studies on the antimicrobial activity of cecropin A-melittin hybrid peptides in colistin-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother [Internet].* 2006;58(1):95–100. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/58/1/95/726655>
73. Barletta Farías R, Pérez Ponce L, Castro Vega G, Pujol Pérez M, Barletta del Castillo J, Dueñas Pérez Y. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. *Medisur Rev Ciencias Médicas Cienfuegos [Internet].* 2018;16(2):322–34. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v16n2/ms15216.pdf>
74. Lu X, Liu J, Gou L, Li J, Yuan B, Yang K, et al. Designing Melittin-Graphene Hybrid Complexes for Enhanced Antibacterial Activity. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(9):1–10.
75. Saugar JM, Rodríguez-Hernández MJ, De La Torre BG, Pachón-Ibáñez ME, Fernández-Reyes M, Andreu D, et al. Activity of cecropin A-melittin hybrid peptides against colistin-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: Molecular basis for the differential mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(4):1251–6.
76. Park C, Lee DG. Melittin induces apoptotic features in *Candida albicans*. *Biochem Biophys Res Commun [Internet].* 2010;394(1):170–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.138>
77. Jamasbi E, Mularski A, Separovic F. Model Membrane and Cell Studies of Antimicrobial Activity of Melittin Analogues. *Curr Top Med Chem.* 2016;16:40–5.
78. Choi H, Lee DG. Synergistic effect of antimicrobial peptide arenicin-1 in combination with antibiotics against pathogenic bacteria. *Res Microbiol [Internet].* 2012;163(6–7):479–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2012.06.001>

79. Martinez M, Gonçalves S, Felício MR, Maturana P, Santos NC, Semorile L, et al. Synergistic and antibiofilm activity of the antimicrobial peptide P5 against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochim Biophys Acta - Biomembr* [Internet]. 2019;1861(7):1329–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2019.05.008>
80. Al-Ani I, Zimmermann S, Reichling J, Wink M. Pharmacological synergism of bee venom and melittin with antibiotics and plant secondary metabolites against multi-drug resistant microbial pathogens. *Phytomedicine*. 2015;22(2):245–55.
81. Giacometti A, Cirioni O, Kamysz W, D'Amato G, Silvestri C, Del Prete MS, et al. Comparative activities of cecropin A, melittin, and cecropin A-melittin peptide CA(1-7)M(2-9)NH₂ against multidrug-resistant nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Peptides*. 2003;24(9):1315–8.
82. Giacometti A, Cirioni O, Kamysz W, D'Amato G, Silvestri C, Del Prete MS, et al. In vitro activity and killing effect of the synthetic hybrid cecropin A-melittin peptide CA(1-7)M(2-9)NH₂ on methicillin-resistant nosocomial isolates of *Staphylococcus aureus* and interactions with clinically used antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2004;49(3):197–200. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0732889304000422?via%3Dihub>
83. Geitani R, Ayoub Moubareck C, Touqui L, Karam Sarkis D. Cationic antimicrobial peptides: Alternatives and/or adjuvants to antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol* [Internet]. 2019;19(1):1–12. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6408789/pdf/12866_2019_Article_1416.pdf
84. Ciandrini E, Morroni G, Cirioni O, Kamysz W, Kamysz E, Brescini L, et al. Synergistic combinations of antimicrobial peptides against biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on polystyrene and medical devices. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020;21:203–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.10.022>
85. Gopal R, Kim YG, Lee JH, Lee SK, Chae JD, Son BK, et al. Synergistic effects and antibiofilm properties of chimeric peptides against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014;58(3):1622–9. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AAC.02473-13>
86. Jamasbi E, Lucky SS, Li W, Hossain MA, Gopalakrishnakone P, Separovic F. Effect of dimerized melittin on gastric cancer cells and antibacterial activity. *Amino Acids* [Internet]. 2018;50(8):1101–10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2587-6>
87. Jiang X, Qian K, Liu G, Sun L, Zhou G, Li J, et al. Design and activity study of a melittin–thanatin hybrid peptide. *AMB Express* [Internet]. 2019;9(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13568-019-0739-z>
88. Wan L lan, Zhang D qi, Zhang J nan, Ren L qun. Anti-hepatocarcinoma activity of

- TT-1, an analog of melittin, combined with interferon- α via promoting the interaction of NKG2D and MICA. *J Zhejiang Univ Sci B* [Internet]. 2017;18(6):522–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5481301/>
89. TtWan L, Zhang D, Zhang J, Ren L. Tt-1, an analog of melittin, triggers apoptosis in human thyroid cancer TT cells via regulating caspase, Bcl-2 and bax. *Oncol Lett* [Internet]. 2018;15(1):1271–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768099/>
90. Xu T, Cui T, Peng L, Kong S, Zou J, Tian X. The anti-hepatocellular carcinoma activity of Mel-P15 is mediated by natural killer cells. *Oncol Lett* [Internet]. 2017;14(6):6901–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686529/pdf/ol-14-06-6901.pdf>
91. Lee YJ, Kang SJ, Kim BM, Kim YJ, Woo HD, Chung HW. Cytotoxicity of honeybee (*Apis mellifera*) venom in normal human lymphocytes and HL-60 cells. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2007;169(3):189–97. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279707002013?via%3Dihub>

Anexos

Anexo 1: Literatura consultada para el documento

Literatura Revisada				
TEMA DE INVESTIGACION: Actividad antimicrobiana y anticancerígena de melitina y sus péptidos derivados				
Autores	TITULO DE LA PUBLICACIÓN	ANO DE PUBLICACION	TIPO DE MATERIAL	REVISTA O PAGINA WEB
Suchanek, G. Kreil, G. Hermodson, M. A.	Amino acid sequence of honeybee prepromelittin synthesized in vitro	1978	Artículo de Investigación	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
KREIL, Günther HAIML, Liselotte SUCHANEK, Gerda	Stepwise Cleavage of the Pro Part of Promelittin by Dipeptidylpeptidase IV: Evidence for a New Type of Precursor	1980	Artículo de Investigación	European Journal of Biochemistry
Killion, Jerald J. Dunn, Jon D.	Differential cytolysis of murine spleen, bone-marrow and leukemia cells by melittin reveals differences in membrane topography	1986	Artículo de Investigación	Biochemical and Biophysical Research Communications
Zhu, H. G. Tayeh, I. Israel, L. Castagna, M.	Different susceptibility of lung cell lines to inhibitors of tumor promotion and inducers of differentiation	1991	Artículo de Revisión	Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents
Moore, AJ Devine, DA Bibby, MC	Preliminary experimental anticancer activity of cecropins	1994	Artículo de Investigación	Peptide Research
Juvvadi, Padmaja Vunnam, Satyanarayana Merrifield, R. B.	Synthetic melittin, its enantio, retro, and retroenantio isomers, and selected chimeric analogs: Their antibacterial, hemolytic, and lipid bilayer action	1996	Artículo de Investigación	Journal of the American Chemical Society
Subbalakshmi, C. Nagaraj, R. Sitaram, N.	Biological activities of C-terminal 15-residue synthetic fragment of melittin: Design of an analog with improved antibacterial activity	1999	Artículo de Investigación	FEBS Letters
Marques A, Albano M, Bérnago FC, Andrade BF, Furlanetto A, Mores VL, et al	Staphylococcus aureus: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina	2000	Artículo de Revisión	Revista Chilena de Infectología
Yang, Lin Harroun, Thad A. Weiss, Thomas M. Ding, Lai Huang, Huey W.	Barrel-stave model or toroidal model? A case study on melittin pores	2001	Artículo de Investigación	Biophysical Journal
Cunha, Burke A	Antibiotic Side Effects Explained	2001	Artículo de Revisión	Chemical & Engineering News Archive
Giacometti, Andrea Cirioni, Oscar Kamysz, Wojciech D'Amato, Giuseppina Silvestri, Carmela Del Prete, Maria Simona Lukasiak, Jerzy Scalise, Giorgio	Comparative activities of cecropin A, melittin, and cecropin A-melittin peptide CA(1-7)M(2-9)NH ₂ against multidrug-resistant nosocomial isolates of Acinetobacter baumannii	2003	Artículo de Investigación	Peptides
Yan, Husheng Li, Shunzi Sun, Xuejun Mi, Huaifeng He, Binglin	Individual substitution analogs of Mel(12-26), melittin's C-terminal 15-residue peptide: Their antimicrobial and hemolytic actions	2003	Artículo de Investigación	FEBS Letters

Acuña L, Guillermo	Evolución de la terapia antimicrobiana: Lo que era, lo que es y lo que será	2003	Artículo de Revisión	Revista Chilena de Infectología
Gutierrez, Pablo Orduz, Sergio	PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS : ESTRUCTURA , FUNCIÓN Y APLICACIONES	2003	Artículo de Revisión	Actual Biol
Giacometti, Andrea Cirioni, Oscar Kamysz, Wojciech D'Amato, Giuseppina Silvestri, Carmela Del Prete, Maria Simona Lukasiak, Jerzy Scalise, Giorgio	In vitro activity and killing effect of the synthetic hybrid cecropin A-melittin peptide CA(1-7)M(2-9)NH ₂ on methicillin-resistant nosocomial isolates of Staphylococcus aureus and interactions with clinically used antibiotics	2004	Artículo de Investigación	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease
Chalela-mantilla, Juan Guillermo	Péptidos antimicrobianos cutáneos	2004	Artículo de Revisión	Dermatología Peruana
FRANCO, RODOLFO VILLARRUEL LÓPEZ, ROSARIO HUIZAR CORRALES, MARIANA SÁNCHEZ, TERESA RODRÍGUEZ, ALFONSO ISLAS	Péptidos naturales antimicrobianos: escudo esencial de la respuesta inmune	2004	Artículo de Revisión	Investigación en Salud
Tapia, Cecilia	Mechanisms of action, adverse reactions and new antifungal agents	2005	Artículo de Revisión	Madewave
Sun, Xuejun Chen, Suxia Li, Shunzi Yan, Husheng Fan, Yunge Mi, Huai Feng	Deletion of two C-terminal Gln residues of 12-26-residue fragment of melittin improves its antimicrobial activity	2005	Artículo de Investigación	Peptides
Rodríguez-Hernández, María Jesús Saugar, José Docobo-Pérez, Fernando de la Torre, Beatriz G. Pachón-Ibáñez, María Eugenia García-Curiel, Andrés Fernández-Cuenca, Felipe Andreu, David Rivas, Luis Pachón, Jerónimo	Studies on the antimicrobial activity of cecropin A-melittin hybrid peptides in colistin-resistant clinical isolates of Acinetobacter baumannii	2006	Artículo de Investigación	Journal of Antimicrobial Chemotherapy
Park, Seong Cheol Kim, Jin Young Shin, Sun Oh Jeong, Chan Young Kim, Mi Hyun Shin, Song Yub Cheong, Gang Won Park, Yoonkyung Hahn, Kyung Soo	Investigation of toroidal pore and oligomerization by melittin using transmission electron microscopy	2006	Artículo de Investigación	Biochemical and Biophysical Research Communications
Raghuraman, H. Chattopadhyay, Amitabha	Melittin: A membrane-active peptide with diverse functions	2006	Artículo de Revisión	Bioscience Reports
Lee, Young Joon Kang, Su Jin Kim, Byeong Mo Kim, Yang Jee Woo, Hae Dong Chung, Hai Won	Cytotoxicity of honeybee (Apis mellifera) venom in normal human lymphocytes and HL-60 cells	2007	Artículo de Investigación	Chemico-Biological Interactions

Zhu, Wan Long Song, Yun Mi Park, Yoonkyung Park, Ka Hyon Yang, Sung Tae Kim, Jae Il Park, Il Seon Hahm, Kyung Soo Shin, Song Yub	Substitution of the leucine zipper sequence in melittin with peptoid residues affects self-association, cell selectivity, and mode of action	2007	Artículo de investigación	Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes
Hernández Martí, V. Romá Sánchez, E. Salavert Lletí, M. Bosó Ribelles, V. Poveda Andrés, J. L.	Daptomicina: Revitalizando un antiguo fármaco ante la necesidad de nuevos agentes activos frente a bacterias grampositivas multirresistentes	2007	Artículo de Revisión	Revista Espanola de Quimioterapia
Hoskin, David W. Ramamoorthy, Ayyalusamy	Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides	2008	Artículo de Revisión	Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes
Liu, Shujing Yu, Mei He, Ying Xiao, Lin Wang, Fang Song, Changcheng Sun, Shuhan Ling, Changquan Xu, Zhiheng	Melittin prevents liver cancer cell metastasis through inhibition of the Rac1-dependent pathway	2008	Artículo de investigación	Hepatology
WADE, D. ANDREU, D. MITCHELL, S. A. SILVEIRA, A. M.V. BOMAN, A. BOMAN, H. G. MERRIFIELD, R. B.	Antibacterial peptides designed as analogs or hybrids of cecropins and melittin	2009	Artículo de investigación	International Journal of Peptide and Protein Research
Castañeda-Casimiro, Jessica Ortega-Roque, José Antonio Venegas-Medina, Adriana Marcela Aquino-Andrade, Alejandra Serafín-López, Jeanet Estrada-Parra, Sergio Estrada, Iris	Péptidos antimicrobianos: péptidos con múltiples funciones	2009	Artículo de Revisión	Medigraphic
Baguley, Bruce C.	Multiple drug resistance mechanisms in cancer	2010	Artículo de Revisión	Molecular Biotechnology
Park, Cana Lee, Dong Gun	Melittin induces apoptotic features in Candida albicans	2010	Artículo de investigación	Biochemical and Biophysical Research Communications
Chena, Juneand Larivierec, William	The nociceptive and anti-nociceptive effects of bee venom injection and therapy: A double-edged sword	2010	Artículo de Revisión	Progress in Neurobiology
Téllez, German Castaño, Jhon Carlos	Péptidos antimicrobianos Antimicrobial peptides	2010	Artículo de Revisión	Iunics
Park, Mi Hee Choi, Myoung Suk Kwak, Dong Hoon Oh, Ki Wan Yoon, Do Young Han, Sang Bae Song, Ho Sueb Song, Min Jong Hong, Jin Tae	Anti-cancer effect of bee venom in prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF-Kb	2011	Artículo de investigación	Wiley
Bogdanov, Stefan	Bee Venom : Composition , Health , Medicine : A Review	2011	Artículo de Revisión	Bee Product Science

Espinosa, Carmelo José Cortés, Jorge Alberto Castillo, Juan Sebastián Leal, Aura Lucía	Revisión sistemática de la resistencia antimicrobiana en cocos Gram positivos intrahospitalarios en Colombia	2011	Artículo de Revisión	Biomédica
Cortés, Jorge Alberto Reyes, Patricia Gómez, Carlos Buitrago, Giancarlo Leal, Aura Lucía	Infecciones micóticas del torrente sanguíneo en hospitales de tercer nivel en Colombia	2011	Artículo de investigación	Revista Iberoamericana de Micología
Doron, Shira Gorbach, Sherwood L.	Bacterial infections	2011	Artículo de Revisión	International Encyclopedia of Public Health
Breidenstein, Elena B.M. de la Fuente-Núñez, César Hancock, Robert E.W.	Pseudomonas aeruginosa: All roads lead to resistance	2011	Artículo de Revisión	Trends in Microbiology
Walsh, Edwin G. Maher, Sam Devocelle, Marc O'Brien, Peter J. Baird, Alan W. Brayden, David J.	High content analysis to determine cytotoxicity of the antimicrobial peptide, melittin and selected structural analogs	2011	Artículo de investigación	Peptides
Splith, Katrin Neundorff, Ines Jo, Miran	Antimicrobial peptides with cell-penetrating peptide properties and vice versa	2011	Artículo de Revisión	European Biophysics Journal
Park, Mi Hee Kollipara, Pushpa Saranya An, Byeong Jun Song, Ho Sueb Han, Sang Bae Kim, Jang Heub Song, Mjin Jong Hong, Jin Tae	Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway	2012	Artículo de investigación	Toxicology and Applied Pharmacology
Oršolić, Nada	Bee venom in cancer therapy	2012	Artículo de Revisión	Cancer and Metastasis Reviews
Choi, Hyemin Lee, Dong Gun	Synergistic effect of antimicrobial peptide arenicin-1 in combination with antibiotics against pathogenic bacteria	2012	Artículo de investigación	Research in Microbiology
Miura, Yoshinori	NMR studies on the monomer-tetramer transition of melittin in an aqueous solution at high and low temperatures	2012	Artículo de investigación	European Biophysics Journal
Zhang, Haili Guo, Fengguang Zhou, Huaqun Zhu, Guan	Transcriptome analysis reveals unique metabolic features in the Cryptosporidium parvum Oocysts associated with environmental survival and stresses	2012	Artículo de investigación	BMC Genomics
Dosler, Sibel Alev Gerceker, A.	In vitro activities of antimicrobial cationic peptides; melittin and nisin, alone or in combination with antibiotics against Gram-positive bacteria	2012	Artículo de investigación	Journal of Chemotherapy

Gudat, W. Heizmann, W. Hockertz, S. Nolting, S.	Candida Albicans	2012	Artículo de Revisión	Databio
Hollenbeck, Brian L. Rice, Louis B.	Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus	2012	Artículo de Revisión	Virulence
Seo, Min Duk Won, Hyung Sik Kim, Ji Hun Mishig-Ochir, Tsogbadrakh Lee, Bong Jin	Antimicrobial peptides for therapeutic applications: A review	2012	Artículo de Revisión	Molecules
Moghaddam, M. Moosazadeh Abolhassani, F. Babavalian, H. Mirnejad, R. Barjini, K. Azizi Amani, J.	Comparison of in vitro antibacterial activities of two cationic peptides CM15 and CM11 against five pathogenic bacteria: Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Vibrio cholerae, Acinetobacter baumannii, and Escherichia coli	2012	Artículo de investigación	Probiotics and Antimicrobial Proteins
Xiaoyu, Zhao Deshui, Yu Hainan, Gong Liqiang, Meng Jing, Li Shumei, Zhang Xu, Cao Xingjun, Feng	Design, synthesis and antibacterial activity of a novel hybrid antimicrobial peptide LFM23	2012	Artículo de investigación	African Journal of Biotechnology
Pendleton, Jack N. Gorman, Sean P. Gilmore, Brendan F.	Clinical relevance of the ESKAPE pathogens	2013	Artículo de Revisión	Expert Review of Anti-Infective Therapy
Gajski, Goran Garaj-Vrhovac, Vera	Melittin: A lytic peptide with anticancer properties	2013	Artículo de Revisión	Environmental Toxicology and Pharmacology
Gaspar, Diana Salomé Veiga, A. Castanho, Miguel A.R.B.	From antimicrobial to anticancer peptides. A review	2013	Artículo de Revisión	Frontiers in Microbiology
Shin, Jae Moon Jeong, Yun Jeong Cho, Hyun Ji Park, Kwan Kyu Chung, Il Kyung Lee, In Kyu Kwak, Jong Young Chang, Hyeun Wook Kim, Cheorl Ho Moon, Sung Kwon Kim, Wun Jae Choi, Yung Hyun Chang, Young Chae	Melittin Suppresses HIF-1 α /VEGF Expression through Inhibition of ERK and mTOR/p70S6K Pathway in Human Cervical Carcinoma Cells	2013	Artículo de investigación	PLoS ONE
Gopal, Ramamourthy Lee, Jun Ho Kim, Young Gwon Kim, Myeong Sun Seo, Chang Ho Park, Yoonyung	Anti-microbial, anti-biofilm activities and cell selectivity of the NRC-16 peptide derived from witch flounder, Glyptocephalus cynoglossus	2013	Artículo de investigación	Marine Drugs
Adade, Camila M. Oliveira, Isabelle R.S. Pais, Joana A.R. Souto-Padrón, Thaís	Melittin peptide kills Trypanosoma cruzi parasites by inducing different cell death pathways	2013	Artículo de investigación	Toxicon

Lee, Ming Tao Sun, Tzu Lin Hung, Wei Chin Huang, Huey W.	Process of inducing pores in membranes by melittin	2013	Artículo de investigación	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
Gajski, Goran Garaj-Vrhovac, Vera Dezfuli, Hoda Taghizadeh Shahbazzadeh, Delavar Eidi, Akram Bagheri, Kamran Pooshang Pakravan, Nafiseh Amini, Safie Aghasadeghi, Mohammad Reza Mahdavi, Mehdi	Induction of IFN- γ cytokine response against hepatitis B surface antigen using melittin	2014	Artículo de investigación	Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench
Marcela Palavecino, C.	Synergistic effects and antibiofilm properties of chimeric peptides against multidrug-resistant acinetobacter baumannii strains	2014	Artículo de investigación	Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Do, Nhung Weindl, Günther Grohmann, Lisa Salwiczek, Mario Koksch, Beate Korting, Hans Christian Schäfer-Korting, Monika	Cationic membrane-active peptides - anticancer and antifungal activity as well as penetration into human skin	2014	Artículo de investigación	Experimental Dermatology
Lee, Juneyoung Lee, Dong Gun	Melittin triggers apoptosis in Candida albicans through the reactive oxygen species-mediated mitochondria/caspase-dependent pathway	2014	Artículo de investigación	FEMS Microbiology Letters
Malmsten, Martin	Antimicrobial peptides	2014	Artículo de Revisión	Upsala Journal of Medical Sciences
Premratnachai, Pongsathon Chanchoo, Chanpen	Review of the anticancer activities of bee products	2014	Artículo de Revisión	Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine
Carmona Ribeiro, Ana Maria Carrasco, Leticia Dias	Novel formulations for antimicrobial peptides	2014	Artículo de Revisión	International Journal of Molecular Sciences
Jamasbi, Elaheh Batinovic, Steven Sharples, Robyn A. Sani, Marc Antoine Robins-Browne, Roy Michael Wade, John D. Separovic, Frances Hossain, Mohammed Akhter	Melittin peptides exhibit different activity on different cells and model membranes	2014	Artículo de investigación	Amino Acids
Hernández-Gómez, Cristhian Blanco, Víctor M. Motoa, Gabriel	Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia	2014	Artículo de investigación	Biomedica
Moreno, Miguel Giralt, Ernest	Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: Melittin, apamin and mastoparan	2015	Artículo de Revisión	Toxins

Choi, Ji Hae Jang, A. Yeung Lin, Shunmei Lim, Sangyong Kim, Dongho Park, Kyunggho Han, Sang Mi Yeo, Joo Hong Seo, Ho Seong	Melittin, a honeybee venom-derived antimicrobial peptide, may target methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	2015	Artículo de investigación	Molecular Medicine Reports
Al-Ani, Issam Zimmermann, Stefan Reichling, Jürgen Wink, Michael	Pharmacological synergism of bee venom and melittin with antibiotics and plant secondary metabolites against multi-drug resistant microbial pathogens	2015	Artículo de investigación	Phytomedicine
Almaaytah, Ammar Tarazi, Shadi Al-Fandi, Mohammad Abuilhajja, Ahmad Al-Shar'i, Nizar Al-Balas, Qosay Abu-Awad, Aymen	The design and functional characterization of the antimicrobial and antibiofilm activities of BMAP27-Melittin, a rationally designed hybrid peptide	2015	Artículo de investigación	International Journal of Peptide Research and Therapeutics
Leandro, Luis F. Mendes, Carlos A. Casemiro, Luciana A. Vinholis, Adriana H.C. Cunha, Wilson R. De Almeida, Rosana Martins, Carlos H.G.	Antimicrobial activity of apitoxin, melittin and phospholipase A2 of honey bee (<i>Apis mellifera</i>) venom against oral pathogens	2015	Artículo de investigación	Anais da Academia Brasileira de Ciencias
León-Calvijo, María A. Leal-Castro, Aura L. Almanzar-Reina, Giovanni A. Rosas-Pérez, Jaiver E. García-Castañeda, Javier E. Rivera-Monroy, Zuly J.	Antibacterial activity of synthetic peptides derived from lactoferricin against <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 and <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	2015	Artículo de investigación	BioMed Research International
Cowen, Leah E. Sanglard, Dominique Howard, Susan J. Rogers, P. David Perlin, David S.	Mechanisms of antifungal drug resistance	2015	Artículo de Revisión	Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine
Block, Keith Gyllenhaal, Charlotte Lowe, Leroy Amedei, Amedeo Amin, Ruhul Amin, Amr Aquilano, Katia	A Broad-spectrum Integrative Prevention Design for Cancer Prevention and Therapy	2015	Artículo de Revisión	Seminars in Cancer Biology
Ceci, Mónica Delpech, Gastón Sparo, Mónica Mezzina, Vito Bruni, Sergio Sánchez Baldaccini, Beatriz	Clinical and microbiological features of bacteremia caused by <i>enterococcus faecalis</i>	2015	Artículo de Revisión	Journal of Infection in Developing Countries

Ebbensgaard, Anna Mordhorst, Hanne Overgaard, Michael Toft Nielsen, Claus Gyrrup Aarestrup, Frank Møller Hansen, Egon Bech	Comparative evaluation of the antimicrobial activity of different antimicrobial peptides against a range of pathogenic Bacteria	2015	Artículo de investigación	PLoS ONE
Jamasbi, Elaheh Mularski, Anna Separovic, Frances	Model Membrane and Cell Studies of Antimicrobial Activity of Melittin Analogues	2016	Artículo de investigación	Current Topics in Medicinal Chemistry
Miller, William R. Bayer, Arnold S. Arias, Cesar A.	Mechanism of action and resistance to daptomycin in Staphylococcus aureus and enterococci	2016	Artículo de Revisión	Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine
Pereira, Andreia Vieira de Barros, Gustavo Pinto, Erika Graciele Tempone, Andre Gustavo Orsi, Ricardo de Oliveira dos Santos, Lucilene Delazari Calvi, Sueli Ferreira, Rui Seabra Pimenta, Daniel Carvalho Barraviera, Benedito	Melittin induces in vitro death of Leishmania (Leishmania) infantum by triggering the cellular innate immune response	2016	Artículo de investigación	Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases
Rautenbach, Marina Troskie, Anscha M. Vosloo, J. Arnold	Antifungal peptides: To be or not to be membrane active	2016	Artículo de Revisión	Biochimie
Lee, Seung Bae	Antifungal activity of bee venom and sweet bee venom against clinically isolated Candida albicans	2016	Artículo de investigación	Journal of Pharmacopuncture
López, Karina Dzul, Karla Lugo, César Arias, Juan Zavala, Jorge	Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en Candida	2016	Artículo de Revisión	Rev Biomed
Liu, Cui cui Hao, Ding jun Zhang, Qian An, Jing Zhao, Jing jing Chen, Bo Zhang, Ling ling Yang, Hao	Application of bee venom and its main constituent melittin for cancer treatment	2016	Artículo de Revisión	Cancer Chemotherapy and Pharmacology
Uddin, Md Bashir Lee, Byeong Hoon Nikapitiya, Chamilani Kim, Jae Hoon Kim, Tae Hwan Lee, Hyun Cheol Kim, Choul Goo Lee, Jong Soo Kim, Chul Joong	Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo	2016	Artículo de investigación	Journal of Microbiology
Dosler, Sibel Karaslan, Elif Alev Gerceker, A.	Antibacterial and anti-biofilm activities of melittin and colistin, alone and in combination with antibiotics against Gram-negative bacteria	2016	Artículo de investigación	Journal of Chemotherapy

García, Melaine González San, I Javier Galán, Juan Fidel, I I Morales, Ernesto	Péptidos antimicrobianos :potencialidades terapéuticas Antimicrobial peptides: their therapeutic potential	2017	Artículo de Revisión	Revista Cubana de Medicina Tropical
Hossen, Md Sakib Gan, Siew Hua Khalil, Md Ibrahim	Melittin, a Potential Natural Toxin of Crude Bee Venom: Probable Future Arsenal in the Treatment of Diabetes Mellitus	2017	Artículo de Revisión	Journal of Chemistry
Xu, Tao Cui, Tongxing Peng, Lipan Kong, Shuai Zou, Jianqiang Tian, Xingsong	The anti-hepatocellular carcinoma activity of Mel-P15 is mediated by natural killer cells	2017	Artículo de investigación	Oncology Letters
Picoli, Tony Peter, Cristina Mendes Zani, João Luíz Waller, Stefanie Bressan Lopes, Matheus Gomes Boesche, Kamilla Neutzling Vargas, Gilberto D'Ávila Hübner, Silvia de Oliveira Fischer, Geferson	Melittin and its potential in the destruction and inhibition of the biofilm formation by Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa isolated from bovine milk	2017	Artículo de investigación	Microbial Pathogenesis