

Péptidos antimicrobianos: péptidos con múltiples funciones

Jessica Castañeda-Casimiro,* José Antonio Ortega-Roque,* Adriana Marcela Venegas-Medina,** Alejandra Aquino-Andrade,** Jeanet Serafín-López,** Sergio Estrada-Parra,** Iris Estrada**

RESUMEN

Los péptidos antimicrobianos son componentes evolutivamente conservados de la respuesta inmune innata. Aunque originalmente fueron descubiertos por sus propiedades microbicidas, su rango de acción se ha incrementado al demostrarse que ejercen actividades inmunomoduladoras y reparadoras de daño. La expresión alterada de péptidos antimicrobianos en diferentes tejidos promueve la patogénesis de varias enfermedades gastrointestinales, respiratorias y otras. Sus características químicas y físicas correlacionan con sus actividades microbicidas, que se ejercen a través de la formación de poros en membranas de patógenos o inhibiendo el metabolismo bacteriano al internalizarse en el citoplasma. Varios de estos péptidos presentan un amplio espectro de actividad contra bacterias, hongos, parásitos y virus envueltos, haciéndolos atractivos candidatos para una nueva clase de antibióticos. En esta revisión se discuten las diferentes funciones de estas moléculas.

Palabras clave: Péptidos antimicrobianos, respuesta inmune innata, defensinas, catelicidina, bacterias.

ABSTRACT

Antimicrobial peptides (AMPs) are an evolutionarily conserved component of the innate immune response. Though originally discovered because of their microbicidal properties, their functions expand beyond this, including immunomodulatory and wound healing activities. Altered expression of AMPs in different tissues is an important factor that precludes pathogenesis of gastrointestinal, respiratory and other diseases. AMPs chemical and physical characteristic correlate with their microbicidal activities, which are exerted through pore formation on pathogen's membrane or directly inhibiting bacterial metabolism, after cytoplasmic internalization. Many of these peptides have broad-spectrum activity against bacteria, fungi, parasites and enveloped virus, making them candidates for a new class of antibiotics. In this review we discuss the different function of AMPs.

Key words: Antimicrobial peptides, innate immune response, defensins, cathelicidin, bacteria.

* Alumno de Postgrado de Inmunología.

** Biomedicina y Biotecnología Molecular.

*** Profesor Investigador. Dpto. de Inmunología.

INTRODUCCIÓN

Todos los organismos vivos tienen que defenderse del ataque constante de patógenos. Las capas epiteliales de la piel, el tracto gastrointestinal, el genitourinario y el respiratorio, ofrecen una barrera física contra la infección. En diferentes sitios, los microorganismos son tolerados, y se mantienen en la parte exterior (superficie) de las capas epiteliales, pero en otros sitios, como las vías aéreas bajas o el intestino delgado, la función de la interfase con el medio ambiente (intercambio gaseoso, absorción de nutrientes), podría comprometerse por microbios. Por esta razón las células epiteliales en esta localización, producen péptidos antimicrobianos (AMPs de sus siglas en inglés: *Antimicrobial Peptides*), que inhiben el crecimiento y/o establecimiento de bacterias, hongos, parásitos y virus envueltos.¹

Los AMPs constituyen un mecanismo de defensa ampliamente distribuido en plantas, insectos y vertebrados. Estas moléculas que son producidas por diferentes tejidos y tipos celulares, se clasifican en diferentes familias, de acuerdo con su estructura secundaria. La estructura más importante es la de péptido anfipático con 2-4 estructuras beta, alfa-hélice anfipática, estructura de asa y estructura extendida.¹ La composición de aminoácidos, su carga neta (generalmente catiónica), así como sus características anfipáticas y de tamaño, favorecen su interacción con bicapas lipídicas, principalmente aquellas que forman las membranas citoplasmáticas de patógenos (bacterias, hongos, virus envueltos y parásitos), en las que forman poros. Recientemente su rango de acción se ha extendido al citoplasma bacteriano, en donde alteran la formación del septo de la membrana citoplasmática, inhiben la síntesis de la pared celular, la de ácidos nucleicos, la de proteínas, así como algunas actividades enzimáticas.²⁻⁶ El nombre de péptidos antimicrobianos no describe todas las funciones que presentan estas moléculas, ya que también participan en otros procesos como la modulación de la respuesta inmune, en angiogénesis y en reparación de daño (cicatrización).^{7,8}

CLASIFICACIÓN

Los péptidos antimicrobianos son un grupo único y diverso de moléculas, que está dividido en 4 subgrupos con base en su composición de aminoácidos y estructura.⁹⁻¹²

- 1er grupo. Contiene péptidos antimicrobianos aniónicos (por ejemplo con carga negativa a pH fisiológico), son péptidos muy pequeños, con un tamaño entre 721.6 - 823.8 Da. Éstos se en-

cuentran en extractos surfactantes, fluidos de lavados bronquioalveolares y células epiteliales del tracto respiratorio.¹³⁻¹⁵ Se producen en concentraciones milimolares (mM), requieren cinc como cofactor para la actividad antimicrobiana y son activos contra bacterias Gram positivas y Gram negativas; son similares a los pro-péptidos neutralizadores de carga de zimógenos de mayor tamaño, presentan actividad antimicrobiana cuando se encuentran solos.¹⁶

- 2º grupo. Está constituido por 290 péptidos catiónicos, tienen un tamaño de 40 aminoácidos (PM \approx 4,000 Da) carecen de residuos de cisteína y algunas veces tienen una bisagra en el centro.^{11,17} En solución acuosa muchos de estos péptidos no tienen estructura definida, pero en presencia de trifeniletanol, SDS, micelas, vesículas fosfolipídicas, liposomas o lípido A, toda la molécula o una parte de ésta adopta estructura de α -hélice.¹¹ El mejor ejemplo de este grupo es la catelicidina LL-37, que en solución acuosa exhibe un espectro de dicroísmo circular, consistente con un estado de desorden estructural.¹⁸ Sin embargo en soluciones 15 mM de bicarbonato o sulfitos, el péptido adopta una estructura helicoidal. Para el caso de buforina II y catelicidina la extensión de α -hélice correlaciona directamente con la actividad bactericida contra Gram positivos y Gram negativos; al incrementarse el contenido de α -hélice la actividad antimicrobiana se incrementa.¹⁹
- 3er grupo. Formado por \sim 44 péptidos catiónicos que son ricos en ciertos aminoácidos.²⁰ Este grupo incluye a bactericinas y PR-39, los cuales son ricos en residuos de prolina (33-49%) y arginina (13-33%), profenina que es rica en prolina (57%) y fenilalanina (19%) e indolicidina rica en triptófano. Estos péptidos carecen de residuos de cisteína y son lineares, aunque algunos pueden formar estructuras de giros extendidos.⁹
- 4to grupo. está formado por péptidos catiónicos y aniónicos, consta de 380 miembros, los cuales contienen residuos de cisteína, forman enlaces disulfuro y estructuras β -plegadas estables. Este grupo incluye protegrina de leucocitos porcinos, formada por 16 residuos de aminoácidos, incluyendo 4 cisteínas que forman dos puentes disulfuro intramoleculares, y una diversa familia de defensinas.⁹ En mamíferos se han identificado 55 alfa-defensinas, que incluyen los péptidos HNP 1-4 (por sus siglas en inglés *Human Neutrophil Peptide*)^{21,22} y criptidinas, que contienen de 29 a 35 aminoácidos incluyendo 6 cisteínas que forman 3 puentes

disulfuro. También hay 90 beta-defensinas de humanos (HBD, del inglés *Human Beta Defensin*), que presentan de 36 a 42 aminoácidos y 6 cisteínas que estabilizan a la molécula con 3 puentes disulfuro. Además hay 54 defensinas de artrópodos, 58 de plantas y una defensina θ de Rhesus (RTD-1, del inglés *Rhesus Tetha Defensin*), que consta de un péptido de 18 aminoácidos que forma una molécula circular y se estabiliza por tres puentes disulfuro.²³⁻²⁸ Las θ -defensinas se identificaron en leucocitos de macacos Rhesus y se originan por un proceso de «*splicing*» y ciclización de dos segmentos peptídicos de 9 aminoácidos precursores de las α -defensinas.²⁹

Finalmente, existen péptidos catiónicos y aniónicos que son fragmentos de proteínas más largas. Estos fragmentos tienen actividad antimicrobiana y son similares en composición y estructura a los péptidos antimicrobianos descritos anteriormente, sin embargo, su papel en la inmunidad innata no es claro.⁹

PRODUCCIÓN Y SECRECIÓN DE LOS AMPs

Los AMPs son producidos por diferentes tipos celulares que se encuentran distribuidos en todo el cuer-

po, formando parte de la barrera primaria contra patógenos, dentro de estas células podemos encontrar queratinocitos, células epiteliales del tracto respiratorio^{25,30} del tracto genitourinario, células de Paneth del intestino delgado, neutrófilos y células asesinas naturales o *Natural Killer* (NK), en células cebadas y en glándulas endocrinas (*Figura 1*).^{31,32}

En humanos las α -defensinas HNP 1-4 fueron inicialmente aisladas de neutrófilos,^{33,34} pero también son producidas por monocitos/macrófagos y se liberan al medio extracelular. Estos AMPs son sintetizados constitutivamente en promielocitos (células precursoras de neutrófilos) en médula ósea posteriormente; en el caso de las defensinas, éstas son empaquetadas en los gránulos azurófilos (gránulos primarios), una población de gránulos que está destinada a la fusión con vacuolas fagocíticas.³⁵ Por otra parte, las defensinas HD5 y HD6 son producidas por células de Paneth en el intestino delgado. Estas defensinas son liberadas en el lumen del intestino delgado a nivel de las criptas intestinales después de la exposición a bacterias o estímulos colinérgicos, pero probablemente su síntesis sea constitutiva (2). La alfa-defensina HD5 también se ha detectado en tejido reproductivo.³⁶

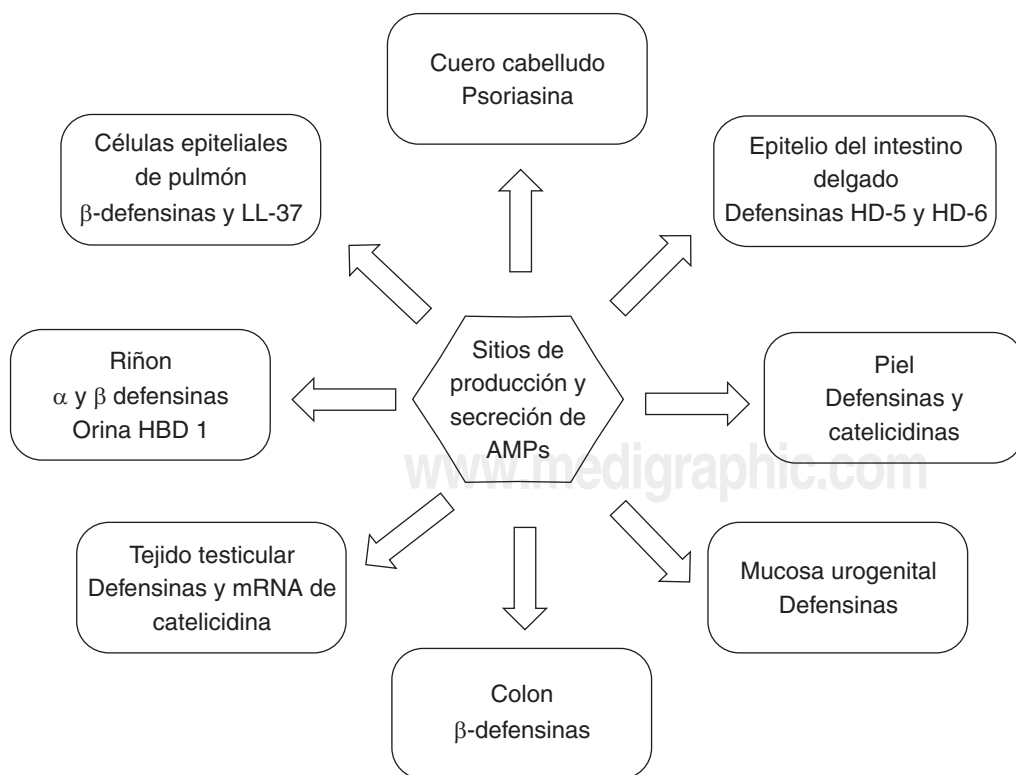


Figura 1. Sitios de secreción de AMPs. Se muestran los diferentes sitios anatómicos que están involucrados en la producción y secreción de AMPs.

Como se mencionó anteriormente, existen cuatro tipos de β -defensinas HBD-1, -2, -3 y -4; la defensiva HBD1 se expresa principalmente en tracto urinario, pero también en células epiteliales y en queratinocitos en la piel, y glándulas sudoríparas.³⁷⁻⁴⁶ La expresión de esta molécula es inducida por la exposición al lipopolisacárido de bacterias Gram negativas (LPS) y/o a peptidoglicana en queratinocitos.⁴⁷

La HBD2 fue aislada originalmente de lesiones de piel de pacientes que padecían de psoriasis,²⁵ es producida principalmente por queratinocitos y células epiteliales de varios tejidos, en células mieloides (células dendríticas (CD) y macrófagos). La expresión de HBD2 es inducida por procesos inflamatorios en la piel, inducidos por exposición a LPS,^{24,38,48} la presencia de citocinas proinflamatorias como fac-

tor de necrosis tumoral α (TNF- α) e Interleucina 1 beta (IL- β) y/o la presencia de bacterias;^{24,41,42,45} también puede ser inducida por calcio y PMA (ésteres de forbol 12-miristato-acetato 13-acetato). Su expresión se inhibe o suprime por ácido retinoico, indicando que éste es un importante regulador del sistema inmune innato en epidermis.²⁶

Al igual que la defensiva HBD2, la HBD3 también es producida por queratinocitos y células epiteliales del tracto respiratorio, gastrointestinal y genitourinario, su expresión es inducida por la presencia de bacterias, citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e interferón gamma (IFN- γ).^{25,30}

Las catelicidinas son otra familia de los AMPs; hasta el momento sólo se ha identificado una en el humano: la LL37, que es expresada en varias células y tejidos, incluyendo queratinocitos, células intestinales, células T, mastocitos, neutrófilos. También se encuentra en diferentes fluidos corporales como sudor y saliva; adicionalmente es un componente de la vernix caseosa del recién nacido,^{32,49-55} su expresión se incrementa en queratinocitos por estímulos inflamatorios y requiere de la presencia de la forma activa de la vitamina D (*Figura 2*).^{56,57}

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN

Como se mencionó anteriormente, la expresión de β defensinas es el resultado de la estimulación de células por la presencia de IL-1 β , TNF α y LPS.³⁸ Existe una gran variedad de Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs), entre los que se encuentran el LPS de las bacterias Gram-negativas y las lipoproteínas de bacterias Gram-positivas. Los diferentes PAMPs interactúan con receptores celulares como CD14, TLR4 (Toll-Like Receptor) y TLR-2.³⁷ Posterior al reconocimiento de estas moléculas, se inicia una cascada de señalización que finaliza con la translocación del factor nuclear NF- κ B hacia el núcleo y la consecuente transcripción de los genes que codifican para las defensinas.⁵⁸

MECANISMO DE ACCIÓN

Actividad antibacteriana. Las características físico-químicas necesarias para la actividad antibacteriana de los AMPs se ha caracterizado en gran detalle, entre ellas se encuentran que poseen carga neta positiva, es decir son catiónicos, lo que permite su interacción con los fosfolípidos aniónicos de la membrana bacteriana o de otros patógenos. También se sabe que muestran anfipaticidad, es decir contienen regiones apolares (con aminoácidos hidrofóbicos) y regiones con cargas positivas (aminoácidos catiónicos, arginina, lisina o histidina), lo que facilita que posterior a

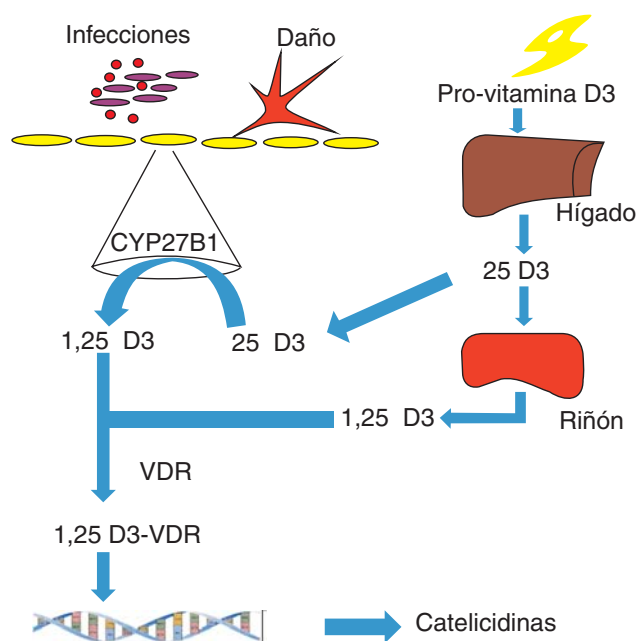


Figura 2. Mecanismo de producción de catelicidina en humano. En queratinocitos y monocitos/macrófagos, la estimulación de la expresión de la catelicidina LL37 se encuentra bajo el control del Toll like Receptor 2 (TLR2), que al ser estimulado por factores infecciosos (PAMPs) y/o daño al epitelio, activa a la enzima 1α -hidroxilasa CYP27B1. Esta enzima transforma a la forma inactiva de la vitamina D3 (25 hidroxivitamin D3) en su forma activa: 1,25D3 (1,25 dihidroxivitamin D). La forma activa de la vitamina D, al unirse a su receptor (VDR, que es un factor de transcripción), se transloca al núcleo en donde se une a su elemento de respuesta en el promotor del gene que codifica para la catelicidina LL37. En el hígado y en el riñón, se lleva a cabo el metabolismo externo de la vitamina D.

la interacción de las regiones catiónicas con los fosfolípidos aniónicos, las regiones polares interaccionan con las cadenas polares de los fosfolípidos, lográndose la inserción del péptido en la membrana microbiana. Los AMPs son flexibles, lo cual permite la interiorización de los mismos hacia el citoplasma bacteriano. Todas estas características son necesarias para que los AMPs puedan funcionar como agentes antimicrobianos.^{12,59,60}

Originalmente se propuso que la permeabilización de la membrana era el único mecanismo de acción antibacteriana de los AMPs, pero existe evidencia de que algunos ejercen mecanismos de acción alternativos que actúan sobre diferentes bacterias y hongos.

El primer paso en la interacción membrana-péptido, es la atracción entre el péptido y la célula blanco por medio de uniones electrostáticas entre los péptidos catiónicos o aniónicos y estructuras de la superficie bacteriana, por ejemplo de los grupos fosfato presentes en la membrana (fosfato de los LPS de bacterias Gram-negativas, o ácidos lipoteicoicos presentes en la superficie de bacterias Gram-positivas).⁶¹

El segundo paso es el anclaje, se ha observado que a una baja relación péptido/lípido, los péptidos se unen paralelamente a la bicapa lipídica. Los péptidos α -helicoidales, β -plegadas y θ -defensinas se absorben y recubren la membrana, quedando en un estado inactivo.⁶² Si se incrementa la relación péptido/lípido, los péptidos se orientan perpendicularmente a la membrana, formando poros transmembranales.⁶³

Para explicar el mecanismo de permeabilización de la membrana medida por los AMPs se han propuesto diversos modelos, entre los cuales se encuentran los siguientes:

- el de hoyo de polilla (como el que hacen las polillas en una alfombra «*carpet mechanism*»),
- el del tapón de barril («*barrel-stave*»)
- el del poro toroidal
- el de agregación
- el de la electroporación molecular
- el de la balsa lipídica que se hunde («*sinking raft*»)

Cada uno de estos modelos podrían llevar a tres eventos: 1) la formación de canales instantáneos, 2) micelización o disolución de la membrana y 3) translocación a través de la membrana. Se ha confirmado que los modelos de hoyo de polilla, tapón de barril y el de poro toroidal, ejercen su efecto a través de estos eventos.

Modelo de hoyo de polilla. En este modelo los péptidos se acumulan en la membrana, con una orientación paralela, primero los péptidos son atraídos por cargas electrostáticas a los grupos fosfato

en diversos sitios, cubriendo la membrana, una vez cubierta, se orientan y actúan como detergentes, rompiendo la membrana a través de la formación de micelas. Este tipo de poro transmembranal es inducido por alameticina (un tipo de AMP).^{64,65}

Modelo de tapón de barril. En este modelo los péptidos forman un poro en la membrana con un lumen central que semeja a un tapón compuesto por péptidos helicoidales. Las regiones hidrofóbicas del péptido se alinean con la región lipídica central de la membrana y la región hidrofílica del péptido forma la región interior del poro. Un ejemplo de péptido que induce este tipo de poro en la membrana es la ovispirina (un AMP de ovejas).^{63,66,67}

Modelo del poro toroidal. Los AMPs con alfa hélices unidos a la membrana, se agregan e inducen a la monocapa de lípidos a plegarse sobre sí misma de forma continua, estabilizando la formación del poro por las interacciones hidrofóbicas entre las regiones apolares del péptido que envuelven a las cabezas de los lípidos de la membrana, alcanzando a interactuar simultáneamente con las cadenas acilares de los lípidos. Esto forma un poro con los grupos hidrofílicos orientados hacia el centro del poro, atrapando agua en el corazón del mismo. Este tipo de poro transmembranal es formado por diferentes AMPs como magaininas (AMP de anfibios), protegrinas (AMP de cerdo) y melittina (AMP de abejas).^{63,68,69}

Modelo de agregación. En este modelo los péptidos se orientan en el espacio de la membrana en forma de agregados, con complejos de péptidos y lípidos parecidos a una micela, pero no adoptan una orientación en particular.^{68,70,71}

Electroporación molecular. Algunos péptidos son capaces de formar un potencial electrostático a través de la bicapa que es suficiente para la formación del poro, por medio de una densidad de carga alcanzada, representada por altas concentraciones de aminoácidos catiónicos en los AMPs.^{72,73}

Balsas lipídicas que se hunden. Los péptidos anfipáticos pueden causar una pérdida del balance por unión y deformación (hundimiento) de las balsas lipídicas en la bicapa lipídica, formándose poros transitorios que son letales para microorganismos.^{73,74}

De acuerdo con el efecto que ejercen sobre las membranas de patógenos, los AMPs se clasifican en permeabilizadores (los que hacen poros) y no permeabilizadores. Los péptidos no permeabilizadores presentan diferentes mecanismos antibacterianos, como la inhibición de procesos metabólicos, entre los que se encuentran: la inhibición de síntesis de DNA el cual se lleva a cabo por la inhibición de síntesis de proteínas y la inducción de la degradación de algunas proteínas que son requeridas para la replicación del DNA,⁷⁵ un ejemplo de esta actividad la

tiene la proteína rica en prolina PR-39. Se conocen otros AMPs que pueden inhibir la síntesis de DNA, como lo son la buforina II, el HNP1 y la indolicidina. El HNP1 reduce la síntesis de proteínas, DNA, RNA y además puede inhibir la síntesis de β -galactosidasa periplásmica.³ La indolicidina inhibe completamente la síntesis de RNA y DNA en *Escherichia coli*, sin inhibir la síntesis de proteínas.⁵

Algunos AMPs, como la buforina II, atraviesan la membrana citoplasmática directamente, sin la formación de poro, y se transloca al citoplasma en donde se acumula,⁷⁶ una vez aquí, los péptidos pueden alterar la membrana citoplasmática por medio de la formación de septos, provocando la inhibición de síntesis de la pared celular, de ácidos nucleicos, de proteínas o inclusive de la actividad enzimática. En algunos casos se ha observado que los AMPs pueden provocar un aumento de la producción de factores de virulencia de bacterias como el ácido hialurónico del polisacárido capsular.⁷⁷ Se ha demostrado que las catelicidinas y defensinas pueden inactivar LPS al unirse de manera específica a éste por medio de interacciones electrostáticas e hidrofóbicas.⁷⁸

La pirrocidina penetra en la célula blanco y puede unirse a DnaK, una proteína de choque térmico que participa en el plegamiento de proteínas, específicamente este péptido inhibe la actividad de ATPasa que presenta la DnaK, impidiendo el plegamiento de proteínas, y provocando una acumulación de estas especies no funcionales y en consecuencia la muerte bacteriana.^{79,80}

Actividad antifúngica. Además de la actividad de este tipo de compuestos contra bacterias, se ha observado que lisan las células o que interfieren en la síntesis de proteínas de pared celular.⁸¹

Se han identificado varios péptidos derivados de lactoferrinas como P18 cuya estructura es de α -hélice, el péptido extendido indolicidina, así como defensinas de plantas y el péptido del coleóptero *Acrocinus longimanus* con estructura de β -plegada, y con actividad antifúngica.⁸² La diversidad en la estructura de los péptidos que actúan sobre hongos muestra que no hay dominios de estructura conservada que se puedan relacionar con la actividad antifúngica. Es importante mencionar que los AMPs de plantas que tienen actividad antifúngica son ricos en aminoácidos polares y aminoácidos neutros, suponiendo que debe existir una relación única entre estructura y función.⁸³

Modificaciones en los AMPs inactivos han demostrado que pequeños cambios les confieren actividad antifúngica, por ejemplo: a) la conjugación de ácido undecanoico o palmítico confiriendo una actividad muy potente contra levaduras y hongos oportunistas, b) la fusión de porciones de la maganina 2 y

de la cecropina A forman el péptido híbrido P18 que tiene una alta actividad antifúngica contra *Candida albicans*, *Trichosporon beigellii*, *Aspergillus flavus* y *Fusarium oxyspovrum*.⁸⁴

Se ha demostrado que la indolicidina ejerce su efecto antifúngico al destruir la estructura de la membrana celular, en un proceso dependiente de sales e independiente de energía, mediante la interacción directa con la bicapa lipídica.⁸⁵ Esto contrasta con la situación que ocurre en bacterias en las cuales la indolicidina penetra en las células e interviene en la síntesis de macromoléculas.⁵

El mecanismo de acción de algunos péptidos antifúngicos continúa siendo un tema de discusión, la formación de especies reactivas de oxígeno es el paso crucial en el mecanismo de acción de numerosos AMPs⁸⁶ incluyendo la histatina 5 y los péptidos derivados de lactoferrinas⁸⁷ (2002).

Se ha demostrado que el péptido catiónico histatina-5 causa una disminución en la actividad mitocondrial en *C. albicans*, este fenómeno es similar al que se presenta en bacterias.⁸⁸

El péptido tenecina-3, que se caracteriza por ser rico en glicina, ha demostrado tener una actividad contra *C. albicans*.⁸⁹ Este péptido es capaz de entrar rápidamente al citoplasma a través de un mecanismo dependiente de energía, que es influenciado por el estado metabólico de la célula blanco y la concentración de iones en el medio ambiente.⁹⁰ La actividad antifúngica se explica en este caso por la disminución de potasio más que por cambios en la permeabilidad de la membrana.⁹¹

La histatina, un péptido catiónico rico en histidinas, que se encuentra en la saliva submandibular y de las parótidas, mata a *C. albicans*, al inactivar sus mitocondrias, alterando el potencial transmembranal de este organelo, y aniquilando a la levadura por salida de iones potasio y ATP intracelular. Esto último se lleva a cabo por dos mecanismos, uno lítico (de la membrana citoplasmática, salida de K^+) y otro no lítico (mecanismo de eflujo del ATP).⁹²

Actividad antiparasitaria. la maganina 2 fue uno de los primeros AMPs descritos que mostró actividad antiparasitaria, específicamente contra protozoarios. Los ensayos realizados en este péptido en *Paramecium caudatum* condujeron a la lisis de este microorganismo.⁹³ Recientemente un AMP acilado llamado Oct-CA (1-7)-M²⁻⁹ mostró ser efectivo al ser empleado como tratamiento para la leishmaniosis canina,⁹⁴ cuyo agente etiológico es también una causa importante de morbilidad y mortalidad en humanos.⁹⁵ El efecto antinematodal de la catelicidina porcina PMAP-23 ha sido demostrado contra huevos y gusanos de *Caenorhabditis elegans*, los estudios han indicado que el efecto se ejerce a través de la ruptura

de la membrana celular por la formación de poros o por la interacción directa con la bicapa lipídica.⁹⁶

La muerte de *Leishmania major* y *Trypanosoma brucei* mediada por péptidos es dependiente de la dosis, temperatura y tiempo. Se ha demostrado que estos péptidos interactúan con el epitelio externo de *T. brucei*. Los estudios de la relación de la actividad con estructura indicaron que la actividad antiprotozoaria y antiviral es mediada por diferentes mecanismos.⁹⁷ Fragmentos cortos de aminoácidos hidrofóbicos en análogos de magainina 2 son importantes en la actividad leishmanicida, lo que sugiere que la actividad antiprotozoaria pueda ser dependiente de motivos peptídicos diferentes de aquellos que son requeridos para bacterias, virus y hongos.⁹⁸

Actividad antiviral. los péptidos también presentan actividad antiviral, siendo el mecanismo de acción el bloqueo de la entrada del virus por la interacción con heparán sulfato. El heparán sulfato es el glucosaminoglucano más importante para la unión viral. El bloqueo del heparán sulfato reduce la infección viral.^{99,100} Los AMPs que interactúan con el heparán sulfato son capaces de bloquear muchas infecciones virales. El gran número de cambios en residuos de AMPs los capacitan para interactuar electrostáticamente con moléculas de carga negativa dispuestas en la superficie celular, incluyendo al heparán sulfato. La α -defensina humana, LL-37 y la magainina interactúan con diferentes moléculas de glucosaminoglucano. Dominios de unión específicos a glucosaminoglucanos han sido identificados en lactoferrina humana y bovina.¹⁰¹⁻¹⁰³

Un segundo mecanismo antiviral consiste en bloquear la diseminación entre células. El efecto de los péptidos antivirales está relacionado con la capacidad de impedir la diseminación del virus de una célula infectada a otra vecina a través de uniones estrechas, o la inhibición de formación de células gigantes, este efecto es una propiedad de las α -hélice- α y del IFN- γ , el cual reduce la diseminación intercelular.¹⁰⁴ El tercer mecanismo descrito es el bloqueo de la entrada del virus por la interacción con receptores específicos de las células del huésped, influenciando en la unión viral, la entrada o los puentes intracelulares. El ejemplo más estudiado es el análogo de polimefusina T22 y su capacidad para unirse al receptor de quimiocina CXCR4, el cual sirve como co-receptor para la entrada del virus de la inmunodeficiencia humana -1 (VIH1) en las células T.^{29,105}

Otro mecanismo más que bloquea la entrada del virus, es a través de la interacción directa con glucoproteínas virales. La interacción de estos péptidos con proteínas localizadas en la envoltura del virus se ha propuesto que influyen en el proceso de la entrada del mismo. Por ejemplo, se ha visto que la θ -de-

fensina (retrociclina II), interactúa con una alta afinidad con la glucoproteína B del virus herpes simplex II (HSV-2), protegiendo eficientemente a las células de la infección por HSV-2.¹⁰⁶ Se ha demostrado que el análogo polimefusina T22 inhibe la fusión entre la envoltura del VIH y la membrana de las células huésped a través de una unión específica a la glucoproteína gp120 localizada en la envoltura del virus y la proteína CD4 de la superficie de la célula T.¹⁰⁷

Otro mecanismo es la interacción con la envoltura viral, se sabe que los AMPs tienen la capacidad de interactuar con las membranas lipídicas, dando como resultado su desestabilización, la formación de poros y lisis.^{59,108}

El último mecanismo descrito involucra la unión de los péptidos con la membrana celular del huésped, ya que los virus interactúan con éstas en diferentes estadios, membranas celulares que funcionan como blancos de anclaje para virus; al estar alteradas con AMPs, alteran la eficiencia de la penetración viral.^{109,110}

La melittina, un péptido de 26 aminoácidos que forma una alfa-hélice y es el principal componente del veneno de abeja, y la cecropina, otro AMPs de la familia del mismo nombre, con 35 a 39 aminoácidos, que es producida por varias especies de insectos, fueron probadas en rangos de 0.9 -1.5 μ M y 2-3 μ M respectivamente, de forma directa sobre VIH-1, y ambas inhibieron la replicación del virus, al disminuir los niveles del antígeno Gag y de los mRNA del virus. La melitina en particular mostró un efecto supresor sobre la actividad de los LTR (del inglés, *Long Terminal Repeats*).¹¹¹

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Las bacterias patógenas interactúan con los AMPs en todos los órganos y tejidos. La conversión de cepas sensibles a resistentes a estos antibióticos naturales es difícil, pero no imposible.¹¹² La resistencia de algunos patógenos humanos a estas moléculas de defensa del huésped no se considera hasta este momento como un factor de virulencia, sin embargo, se ha demostrado que las bacterias resistentes a AMPs presentan una mayor resistencia a antibióticos convencionales.¹¹³ El incremento de la patogenicidad de las cepas resistentes a AMPs y el conocimiento de las bases moleculares de la resistencia a AMPs pueden aportar nuevos blancos para el desarrollo de terapias antimicrobianas para las enfermedades infecciosas.¹¹⁴

Existen dos tipos de resistencia: la resistencia intrínseca o constitutiva y la resistencia adaptativa o inducible. En la primera los factores involucrados están siempre presentes, en tanto que en la resistencia

adaptativa se involucra la activación de factores microbianos necesarios para sobrevivir en presencia de niveles subletales de AMPs.¹¹⁵

Los microorganismos usan un gran número de estrategias de resistencia contra los AMPs, entre las que se incluyen: alteraciones en las cargas netas de la superficie, alteraciones en el lípido A, cambios en proteínas de membranas, expulsión por transportadores de membrana y enzimas proteolíticas.¹¹⁴

En *Staphylococcus aureus*, los productos del operón *dlt*, formado por los genes *dltA*, *dltB*, *dltC* y *dltD*, reducen las cargas negativas netas de la superficie bacteriana (por ejemplo la pared celular), esta reducción se debe a la esterificación del ácido teicoico por D-alanina. Este aminoácido es transportado desde el citoplasma hasta la superficie donde se localiza el ácido teicoico, que tiene la particularidad de estar altamente cargado por grupos fosfatos desprotonados.¹¹⁶ La esterificación del ácido teicoico con D-alanina causa una reducción de las cargas negativas netas por la adición de grupos amino cargados positivamente (por ejemplo $^+NH_3$). Por lo mismo la inactivación del operón *dlt* en *S. aureus* le confiere sensibilidad a las defensinas, protegrinas y otros AMPs.^{117,118}

Otra estrategia de *S. aureus* consiste en modificar su membrana citoplásmica aniónica con L-lisina a través de la proteína MprF, para resistir el ataque de los AMPs, una lisilfosfatidilglicerol (LGP) sintetasa. El LGP es un fosfolípido básico formado por la transferencia de una L-lisina de un lisil-tRNA al fosfatidilglicerol, esta transferencia incrementa la carga neta positiva de la membrana, probablemente favoreciendo la repulsión de los péptidos del huésped. Las mutaciones *mprF*⁻ son susceptibles a ser eliminadas por las defensinas de los neutrófilos, lo que indica un papel central de MprF en la resistencia a las defensinas.⁹

Por otro lado, las bacterias Gram-negativas disminuyen su susceptibilidad a los AMPs impidiendo la unión de éstos a la membrana externa, al reducir la carga neta negativa de esta capa externa, lo que se logra modificando al lípido A del LPS o reduciendo la fluidez de la membrana externa, incrementando el número de interacciones hidrofóbicas entre los extremos acil del lípido A.

Adicionalmente la cápsula que presenta *Klebsiella pneumoniae* juega un papel importante en la resistencia a HNP-1, HBD1, lactoferrina, protamina y polimixina B.¹¹⁹ La cápsula limita la interacción de los péptidos con sus blancos membranales y esto se ha confirmado con la cepa de *K. pneumoniae* 52K10, una mutante sin cápsula, que es más susceptible a la muerte ocasionada por péptidos comparada con la

cepa *K. pneumoniae* 52145, un aislado clínico con cápsula.⁹

Las modificaciones que puede sufrir el lípido A se mencionan a continuación: la aminoarabinosa puede ser acoplada a los grupos fosfatos del lípido A, lo que reduce la interacción electrostática entre los AMPs catiónicos y los fosfatos cargados negativamente unidos por un enlace éster al carbono cuatro de la glucosamina II. El 2-hidroximiristato y el palmitato también pueden unirse al lípido A, lo que resulta en la disminución de la fluidez de la membrana externa debido al incremento de las interacciones hidrofóbicas entre los extremos acilo del lípido A. El incremento de las interacciones hidrofóbicas retarda o impide la inserción de los AMPs y la consecuente formación del poro. Estas alteraciones son activadas por un sistema regulador de dos componentes PhoP-PhoQ en *S. typhimurium* y *P. aeruginosa*.^{120,121} Este regulón incluye genes que codifican para una cinasa: PhoQ, y a un activador transcripcional: PhoP, el cual es expresado en respuesta a señales ambientales, incluyendo cambios en las concentraciones de calcio y magnesio, pH y otras señales posteriores a la infección o fagocitosis. En *S. typhimurium* este sistema puede simultáneamente activar o reprimir 40 genes diferentes, conocidos como genes activados por PhoP (*pag/pqa*) y genes reprimidos por PhoP (*prg/pqr*). PhoP-PhoQ también controla al sistema regulador de dos componentes PmrA-PmrB, el cual modula la transcripción de los genes *pmrE/ugd* y al operón *pmrF*. PmrA-PmrB que regula a su vez la resistencia de *P. aeruginosa* a la polimixina B y a AMPs catiónicos en un ambiente con bajas concentraciones de Mg^{2+} , e induce modificaciones del LPS. La inactivación de los genes del regulón PhoP-PhoQ y la evaluación de la sensibilidad de las mutantes a AMPs han identificado que ambos genes, y las modificaciones respectivas del lípido A están involucrados en la resistencia a AMPs.¹²²

En algunas bacterias Gram negativas tales como *Yersinia enterocolitica*, se ha reportado que alteraciones en las proteínas de la membrana externa (OMP, del inglés Outer Membrane Protein) incrementa la resistencia a AMPs, lo que se ha relacionado con la presencia de un plásmido de 70 kb, denominado pYVe, el cual codifica para una adhesina A (YadA), una lipoproteína A (YlpA) y la producción de proteínas Yop.¹²³

La resistencia antimicrobiana también se ha asociado con la capacidad de: a) transportar AMPs al interior de la célula mediante transportadores con un cassette de unión a ATP o transportadores ABC (del inglés *ATP-binding cassette transporters* (*ABC-transporter*) o b) exportar AMPs hacia el exterior mediante sistemas de eflujo de resistencia-nodulación- divi-

sión celular o RND (del inglés *Resistance-Nodulation-Cell Division*).^{124,125} Los mecanismos de resistencia a los AMPs descritos hasta este momento, no explican el fenómeno completo observado en bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, en las que se ha observado la existencia de enzimas proteolíticas que también pueden conferir resistencia. Por ejemplo la LL-37 es inactivada en *S. aureus* por una metalo-proteínasa llamada aureolisina, las cepas que producen cantidades significativas de aureolisina son menos susceptibles al fragmento antimicrobiano LL-17-37 que las cepas que no la expresan.⁹

PARTICIPACIÓN DE LOS AMPs EN ENFERMEDADES

Los AMPs tienen una participación muy importante en diversas enfermedades, como por ejemplo la dermatitis alérgica crónica en donde la catelicidina LL37GhCAP18 (de las siglas en inglés Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide) es capaz de interferir con la interacción del ácido hialurónico (que es liberado después del daño del tejido) y su receptor TLR-4 y CD44, lo que ocasiona una inhibición en la liberación de citocinas proinflamatorias. Por otra parte, la disminución en la expresión de la catelicidina es un factor predisponente para el incremento en la susceptibilidad a infecciones bacterianas y la liberación de mediadores de la inflamación por células dendríticas.¹²⁶ En estudios recientes se ha encontrado una disminución en la expresión de los mRNA para HBD-2 y LL37 en lesiones crónicas y agudas de dermatitis atópica, lo que se ha relacionado con la colonización por *S. aureus*.¹²⁷ También existe una relación con la susceptibilidad a infecciones con *S. typhimurium* en ratones que presentan deficiencia en el gen que codifica para la matrilysina, la cual participa activando *in situ* a las defensinas en el intestino.¹²⁸

En otros estudios se ha observado que el polimorfismo en el gen que codifica para la HBD1 está relacionado con la susceptibilidad a enfermedad pulmonar obstructiva crónica,¹²⁹ y favorece la presencia de infecciones por *Candida* spp en la cavidad oral en pacientes diabéticos.¹³⁰

OTRAS ACTIVIDADES DE LOS AMPs

Los AMPs presentan una gran variedad de efectos biológicos entre los que encontramos la desgranulación y liberación de histamina de células cebadas,¹³¹ producción de IL-8 por células del epitelio pulmonar,^{132,133} modulación de la activación del complemento,¹³³⁻¹³⁵ inhibición de la producción de glucocorticoides¹³⁶⁻¹³⁹ y aumento en la proliferación de células

T y producción de citocinas.¹⁴⁰ Algunas defensinas (conocidas como corticostainas)^{136,137} se oponen a la acción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) mediante la unión a su receptor sin presentar activación.^{136,138,139} Otras actividades de algunas defensinas son: 1) la capacidad de activar canales de calcio sensibles a nifedipina en células de mamíferos, esta actividad requiere únicamente concentraciones muy bajas de defensinas;¹⁴¹ 2) se le atribuye a los AMPs, en particular a la LL37 la neovascularización (angiogénesis).⁷ 3) Otro hallazgo interesante es el efecto cardioprotector de PR-39 (rico en prolina y arginina).

PERSPECTIVAS DEL USO TERAPÉUTICO DE LOS AMPs

El problema de resistencia al uso de los antibióticos convencionales ha despertado el interés del desarrollo de AMPs como agentes terapéuticos. El principal impedimento del desarrollo de los AMPs como terapia sistémica es que algunos péptidos como la magainina son efectivos en modelos animales únicamente en altas concentraciones, causando toxicidad. Sin embargo, se han desarrollado agentes de aplicación tópica como la pexiganana (análogo de la magainina) que muestra resultados relativamente satisfactorios sin causar toxicidad.¹⁴² El uso terapéutico de los AMPs en el futuro depende de varios factores como toxicidad, estabilidad e inmunogenicidad en el huésped.

En el 2008 da Silva y col. diseñaron péptidos sintéticos derivados de la granulinsina, y con algunos de éstos demostraron actividad antimicrobiana en contra de *Vibrio cholerae*, sugiriendo a estos péptidos como candidatos para el desarrollo de nuevos agentes para el tratamiento de la infección por esta bacteria.¹⁴³ Por otra parte se ha observado que la HBD2 inhibe el crecimiento de *Helicobacter pylori in vitro* sugiriendo que HBD2 tiene una función importante en el desarrollo de gastritis inducida por *H. pylori*. El péptido antimicrobiano procariótico nisina (producido por bacterias) es otro posible agente terapéutico para el tratamiento de úlceras gástricas causadas por *H. pylori*.⁸³

Es importante mencionar que el desarrollo de péptidos derivados de los AMPs o péptidos modificados, ofrecen una perspectiva interesante, sin embargo es indispensable no perder de vista que en algunos casos, las modificaciones pueden conducir a la inducción de efectos impredecibles e indeseables sobre otros patógenos. Tal es el caso de los péptidos derivados del dominio activo de la histatina 5.⁹² El péptido Dhvar5 que tuvo mejor actividad en contra de *C. albicans*, demostró incrementar la replicación del VIH-1.¹⁴⁴

CONCLUSIONES

A pesar de la pérdida de la función de las barreras que nos protegen (piel y mucosas), y la subsecuente exposición a microorganismos patógenos, las lesiones en epidermis y mucosas de vertebrados, usualmente sanan sin mayores complicaciones. Esto se explica gracias a la gran cantidad de AMPs que son secretados por diferentes células para cubrir y proteger las superficies expuestas al exterior. La producción de estos péptidos, está altamente regulada, ya que además de su efecto antimicrobiano, participan directamente regulando procesos inflamatorios a través de funciones de quimiotaxis, promoción de angiogénesis y reparación de tejido dañado. Estas funciones, recientemente identificadas, son blanco de estudio de investigadores del área, en particular, aquellas que impactan directamente a la respuesta inmune adaptativa direccionándola hacia Th1 o Th2. A la fecha de la publicación existían 1,459 diferentes AMPs¹⁴⁵ de los cuales un 77% corresponde a aquéllos con actividad antibacteriana, 28% antifúngica, 6% antiviral y 6% anticancerígena. La investigación en esta área ha crecido tanto, que existe una base de datos de péptidos antimicrobianos, llamada APD2 (<http://aps.unmc.edu/AP/main.php>), en ésta se pueden buscar péptidos de las diferentes familias (bacteriocinas, ciclótidos o defensinas), provenientes de diferentes fuentes como: peces, anfibios, aves o mamíferos. Debido a que el número de péptidos provenientes de plantas ha crecido logarítmicamente en los últimos años, éstos tienen otra página exclusivamente dedicada a ellos, y la base de datos se llama PhytAMP.¹⁴⁶ En ambos sitios se pueden consultar la actividad de péptidos modificados por amidación, oxidación, lipidación, glucosilación o la presencia de D-aminoácidos, así como la unión a blancos de ataque, como membranas, proteínas, DNA/RNA, LPS o azúcares.

A pesar del éxito aparente de la aplicación de los AMPs en experimentos *in vitro* y en modelos animales, una limitación importante para ensayos clínicos es la citotoxicidad. Sin embargo, el creciente problema de resistencia a los antibióticos convencionales y la imperiosa necesidad de nuevas drogas ha estimulado el interés para identificar nuevos AMPs, probar los ya conocidos, modificar éstos, etc., etc. Este desarrollo y la visión de los que están involucrados en estos ambiciosos proyectos, tienen un futuro promisorio, que podrá contribuir significativamente a combatir infecciones emergentes y reemergentes, así como a modular la respuesta inmune adaptativa.

BIBLIOGRAFÍA

- DeFranco A L, Locksley RM, Robertson M. Immunity. *The immune response in infectious and inflammatory disease*. Primers in Biology. USA: New Science Press. Ltd. Sinauer Associates: Inc. Publishers. Sunderland, MA, 2007: 387.
- Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3: 710-720.
- Brodgen KA. Antimicrobial Peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol*. 2005; 3:238-250.
- Boman HG, Agerberth B, Boman A. Mechanisms of action on *Escherichia coli* of cecropin P1 and PR-39, two antibacterial peptides from pig intestine. *Infect Immun* 1993; 61: 2978-2984.
- Subbalakshmi C, Sitaram N. Mechanism of antimicrobial action of indolicidin. *FEMS Microbiol Lett* 1998; 160: 91-96.
- Patrzykat A, Friedrich CL, Zhang L, Mendoza V, Hancock RE. Sublethal concentrations of pleurocidin derived antimicrobial peptides inhibit macromolecular synthesis in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 605-614.
- Schauber J, Gallo RL. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: Alarming and arming keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 510-512.
- Kozuella R, Von Degenfeld G, Kupatt C, Krotz E, Zahler S, Gloe T, Issbrücker K, Unterberger P, Zaiou M, Lebherz C, Karl A, Raake A, Pfosser A, Boekstegers P, Welsh U, Hiemstra PS, Vogelmeier C, Gallo RL, Clauss M, Bals R. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest* 2003; 111: 1665-1672.
- Brogden KA. A specific overview of the short proline-rich antimicrobial peptides from insects. *Nature Rev* 2005; 3: 238-250.
- Vizioli J, Salzet M. Antimicrobial peptides from animals: focus on invertebrates. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 494-496.
- Gennaro R, Zanetti M. Structural features and biological activities of the cathelicidin-derived antimicrobial peptides. *Biopolymer* 2000; 55: 31-49.
- Hancock RE, Patrzykat A. Clinical development of cationic antimicrobial peptides: from natural to novel antibiotics. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2002; 2: 79-83.
- Brogden KA, Ackermann M, Huttner KM. Detection of anionic antimicrobial peptides in ovine bronchoalveolar lavage fluid and respiratory epithelium. *Infect Immun* 1998; 66: 5948-5954.
- Brogden KA, De Lucca AJ, Bland J, Elliott S. Isolation of an ovine pulmonary surfactant-associated anionic peptide bactericidal for *Pasteurella haemolytica*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 412-416
- Brogden KA, Ackermann MR, McCray PB Jr, Huttner KM. Differences in the concentrations of small, anionic, antimicrobial peptides in bronchoalveolar lavage fluid and in respiratory epithelia of patients with and without cystic fibrosis. *Infect Immun* 1999; 67: 4256-4259.
- Brogden KA, Ackermann M, Huttner KM. Small, anionic, and charge-neutralizing propeptide fragments of zymogens are antimicrobial. *Antimicrob Agents Chem* 1997; 41: 1615-1617.
- Tossi A, Sandri L, Giangaspero A. Amphipathic, α -helical antimicrobial peptides. *Biopolymers* 2002; 55: 4-30.
- Johansson J, Gudmundsson GH, Rottenberg ME, Berndt KD, Agerberth B. Conformation-dependent antibacterial activity of the naturally occurring human peptide LL-37. *J Biol Chem* 1998; 273: 3718-3724.
- Park CB, Yi KS, Matsuzaki K, Kim MS, Kim SC. Structure-activity analysis of buforin II, a histone H2A derived antimicrobial peptide: the proline hinge is responsible for the

- cell-penetrating ability of buforin II. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8245-8250.
20. Otvos L Jr. The short proline-rich antibacterial peptide family. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 1138-1150.
 21. Ganz T, Lehrer RI. Defensins. *Curr Opin Immunol* 1994; 4: 584-589.
 22. Lehrer RI, Ganz T. Anti-microbial peptides in mammalian and insect host defense. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 23-27.
 23. Fulton C, Anderson GM, Zasloff M, Bull R, Quinn AG. Expression of natural peptide antibiotics in human skin. *Lancet* 1997; 350: 1950-1951.
 24. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schröder JM. A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 1997; 387: 861-862.
 25. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schröder JM. Isolation and characterization of human β -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem* 2001; 276: 5707-5713.
 26. Harder J, Meyer-Hoffert U, Wehkamp K, Schwichtenberg L, Schröder JM. Differential gene induction of human β -defensin (hBD-1, -2, -3 and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 522-529.
 27. Ali RS, Falconer A, Ikram M, Bissell CE, Cerio R, Quinn AG. Expression of the peptide antibiotics human β -defensin-1 and human β -defensin-2 in normal human skin. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 106-111.
 28. Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW, Yang D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 17-21.
 29. Cole AM, Hong T, Boo LM, Nguyen T, Zhao C, Bristol G, Zack JA, Waring AJ, Yang OO, Lehrer RI. Retrocyclin: a primate peptide that protects cells from infection by T- and M-tropic strains of HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 1813-1818.
 30. García JR, Jaumann F, Schulz S, Krause A, Rodríguez-Jiménez J, Forssmann U, Adermann K, Klüver E, Vogelmeier C, Becker D, Hedrich R, Forssmann WG, Bals R. Identification of a novel, multifunctional β -defensin (human β -defensin -3) with specific antimicrobial activity: Its interaction with plasma membranes of *Xenopus* oocytes and the induction of macrophage chemoattraction. *Cell Tissue Res* 2001; 306: 257-264.
 31. Reithmayer K, Meyer KC, Kleditzsch P, Tiede S, Uppalapati SK, Gläser R, Harder J, Schröder JM, Paus R. Human hair follicle epithelium has an antimicrobial defense system that system that includes the inducible antimicrobial peptide psoriasin. *Br J Dermatol* 2009; En prensa.
 32. Agerberth B, Charo J, Werr J, Olsson B, Idali F, Lindbom L. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood* 2000; 96: 3086-3093.
 33. Ganz T, Selsted ME, Szklarek D, Harwing SSI, Daher K, Bainto DF, Lehrer RI. Defensins: natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J Clin Invest* 1985; 76: 1427-1435.
 34. Wilde CG, Griffith JE, Marra MN, Snable JL, Scott RW. Purification and characterization of human neutrophil peptide 4, a novel member of defensin family. *J Biol Chem* 1989; 264: 1120-203.
 35. Rice WG, Ganz T, Kinkade JM, Selsted ME, Lehrer RI, Parmely RT. Defensin-rich dense granules of human neutrophils. *Blood* 1987; 70: 757-765.
 36. Svinarieh DM, Wolf NA, Gomez R, Gonik B, Romero R. Detection of human defensin 5 in reproductive tissues. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 170-175.
 37. Schutte BC, Mitros JP, Bartlett JA, Walters JD, Jia HP, Welsh MJ, Casavant TL, McCray PB Jr. Discovery of five conserved beta-defensin gene clusters using a computational search strategy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2129-2133.
 38. Liu L, Roberts A, Ganz T. By IL-signaling, monocyte-derived cells dramatically enhance the epidermal antimicrobial response to lipopolysaccharide. *J Immunol* 2003; 170: 575-580.
 39. Bensch KW, Raida M, Magert H J, Schulz-Knappe P, Forssmann WG. hBD-1: a novel β -defensin from human plasma. *FEBS Lett* 1995; 368: 331-335.
 40. Zhao C, Wang I, Lehrer RI. Widespread expression of β -defensin hBD-1 in human secretory glands and epithelial cells. *FEBS Lett* 1996; 396: 319-322.
 41. McCray Jr, PB, Bentley L. Human airway epithelia express a β -defensin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 343-349.
 42. Singh PK, Jia HP, Wiles K, Hesselberth J, Liu L, Conway BA, Greenberg EP, Valore EV, Welsh MJ, Ganz T, Tack BE, McCray PB Jr. Production of beta-defensins by human airway epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14961-14966.
 43. Valore EV, Park CH, Quayle AJ, Wiles KR, McCray PB Jr, Ganz T. Human β -defensin-1: an anti-microbial peptide of urogenital tissues. *J Clin Invest* 1998; 101: 1633-1642.
 44. Krisanaprakornkit S, Weinberg A, Perez CN, Dale BA. Expression of the peptide antibiotic human β -defensin 1 in cultured gingival epithelial cells and gingival tissue. *Infect Immun* 1998; 66: 4222-4228.
 45. Mathews M, Jia HP, Guthmiller JM, Losh G, Graham S, Johnson GK, Tack BF, McCray PB Jr. Production of beta-defensin anti-microbial peptides by the oral mucosa and salivary glands. *Infect Immun* 1999; 67: 2740-2745.
 46. O'Neil DA, Porter EM, Elewaut D, Anderson GM, Eckmann L, Ganz T, Kagnoff MF. Expression and regulation of the human beta-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium. *J Immunol* 1999; 163: 6718-6724.
 47. Sorensen OE, Thapa DR, Rosenthal A, Liu L, Roberts AA, Ganz T. Differential regulation of β -defensin expression in human skin by microbial stimuli. *J Immunol* 2005; 174: 4870-4879.
 48. Tsutsumi IY, Nagaoka I. Modulation of human β defensin 2 transcription in pulmonary enhance the epidermal cells by lipopolysaccharide-stimulated mononuclear phagocytes via proinflammatory cytokine production. *J Immunol* 2003; 170: 4226-4236.
 49. Schaubert J, Dorschner RA, Yamasaki K, Brouha B, Gallo RL. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology* 2006; 118: 509-519.
 50. Di Nardo A, Vitiello A, Gallo RL. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J Immunol* 2003; 170: 2274-2278.
 51. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997; 89: 3503-3521.
 52. Agerberth B, Grunewald J, Castanos-Velez E, Olsson B, Jörnvall H, Wigzell H, Eklund A, Gudmundsson GH. Antibacterial components in bronchoalveolar lavage fluid from healthy individuals and sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 283-290.
 53. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA et al. Cathelicidin antimicrobial peptides are expressed in salivary glands and saliva. *J Dent Res* 2002; 81:845-850.
 54. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Schittek B, Garbe C, Gallo RL. Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1090-1095.
 55. Marchini G, Lindow S, Brismar H, Stabi B, Berggren V, Ulfgren AK, Lonne-Rahm S, Agerberth B, Gudmundsson GH. The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1127-1134.

56. Frohm M, Agerberth B, Ahangari G, Stahle-Backdahl M, Linden S, Wigzell H, Gudmundsson GH. The expression of the gene coding for the anti-microbial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem* 1997; 272: 15258-15263.
57. Bals R, Wang X, Zasloff M, Wilson JM. The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad anti-microbial activity at the airway surface. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9541-9546.
58. Birchsler T, Reinhart S, Büchner K, Loeliger S, Reinhard S, Hossle P, Aguzzi A, Launer R. Human Toll-like receptor mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin 2 in response to bacterial lipoprotein. *Eur J Immunol* 2001; 31: 3131-3137.
59. Dathe M, Wieprecht T. Structural features of helical antimicrobial peptides: their potential to modulate activity on model membranes and biological cells. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1462: 71-87.
60. Hancock RE, Rozek A. Role of membranes in the activities of antimicrobial cationic peptides. *FEMS Microbiol Lett* 2002; 206: 143-149.
61. Hancock RE. Antibacterial peptides and the outer membranes of Gram-negative bacilli. *J Med Microbiol* 1997; 46: 1-3.
62. Chen FY, Lee MT, Huang HW. Evidence for membrane thinning effect as the mechanism for peptide induced pore formation. *Biophys J* 2003; 84: 3751-758.
63. Yang L, Harroun TA, Weiss TM, Ding L, Huang HW. Barrel-stave model or toroidal model? A case study on melittin pores. *Biophys J* 2001; 81: 1475-1485.
64. Yamaguchi S, Huster D, Waring A, Lehrer RI, Kearney W, Tack BF, Hong M. Orientation and dynamics of an antimicrobial peptide in the lipid bilayer by solid-state NMR spectroscopy. *Biophys J* 2001; 81: 2203-2214.
65. Pouny Y, Rapaport D, Mor A, Nicolas P, Shai Y. Interaction of antimicrobial dermaseptin and its fluorescently labeled analogues with phospholipid membranes. *Biochemistry* 1992; 31: 12416-12423.
66. Ehrenstein G, Lecar H. Electrically gated ionic channels in lipid bilayers. *Q Rev Biophys* 1977; 10: 1-34.
67. Spaar A, Munster C, Salditt T. Conformation of peptides in lipid membranes studied by X-ray grazing incidence scattering. *Biophys J* 2004; 87: 396-407.
68. Matsuzaki K, Murase O, Fujii N, Miyajima K. An antimicrobial peptide, magainin 2, induced rapid flip-flop of phospholipids coupled with pore formation and peptide translocation. *Biochemistry* 1996; 35: 11361-11368.
69. Hallock KJ, Lee DK, Ramamoorthy A. MSI-78, an analogue of the magainin antimicrobial peptides, disrupts lipid bilayer structure via positive curvature strain. *Biophys J* 2003; 84: 052-3060.
70. Wu M, E Maier R, Benz, Hancock RE. Mechanism of interaction of different classes of cationic antimicrobial peptides with planar bilayers and with the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli*. *Biochemistry* 1999; 38: 7235-7242.
71. Matsuzaki K. Magainins as paradigm for the mode of action of pore forming polypeptides. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1376: 391-400.
72. Chan DI, Prenner EJ, Vogel HJ. Tryptophan-and arginine-rich antimicrobial peptides: structures and mechanisms of action. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1758: 1184-202.
73. Miteva M, Andersson M, Karshikoff A, Otting G. Molecular electroporation: a unifying concept for the description of membrane pore formation by antibacterial peptides, exemplified with NK-lysin. *FEBS Lett* 1999; 462: 155-158.
74. Pokorny A, Almeida PF. Kinetics of dye efflux and lipid flip-flop induced by delta-lysine in phosphatidylcholine vesicles and the mechanism of graded release by amphipathic, alpha-helical peptides. *Biochemistry* 2004; 43: 8846-8857.
75. Boman HG, Agerberth B, Boman A. Mechanisms of action of *Escherichia coli* of cecropin P1 and PR-39, two antibacterial peptides from pig intestine. *Infect Immun* 1993; 61: 2978-2984.
76. Park CB, Yi KS, Matsuzaki K, Kim MS, Kim SC. Structure-activity analysis of buforin II, a histone H2A-derived antimicrobial peptide: the proline hinge is responsible for the cell-penetrating ability of buforin II. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8245-8250.
77. Gryllos I, Tran-Winkler HJ, Cheng MF, Chung H, Bolcome R 3rd, Lu W, Lehrer RI, Wessels MR. Induction of group A *Streptococcus* virulence by a human antimicrobial peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16755-16760.
78. Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. *Respir Res* 2000; 1: 141-50.
79. Kragol GS, Lovas G, Varadi BA, Condie R, Hoffmann L, Otvos. The antibacterial peptide pyrrolicin inhibits the ATPase actions of DnaK and prevents chaperone-assisted protein folding. *Biochemistry* 2001; 40: 3016-3026.
80. Otvos L Jr, Rogers ME, Consolvo PJ, Condie BA, Lovas S, Bulet P, Blaszczyk-Thurin M. Interaction between heat shock proteins and antimicrobial peptides. *Biochemistry* 2000; 39: 14150-14159.
81. De Lucca AJ, Bland JM, Jacks TJ, Grimm C, Walsh TJ. Fungicidal and binding properties of the natural peptides cecropin B and dermaseptin. *Med Mycol* 1998; 36: 291-98.
82. Barbault F, Landon C, Guenneugues M, Meyer JP, Schott V, Dimarçq JL, Vovelle F. Solution structure of Alo-3: a new knot type antifungal peptide from the insect *Acrocis longimanus*. *Biochemistry* 2003; 42: 14434-42.
83. Jenssen H, Hamill P, Hancock REW. Peptide antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 491-511.
84. Lee DG, Hahm KS, Shin SY. Structure and fungicidal activity of a synthetic antimicrobial peptide, P18, and its truncated peptides. *Biotechnol Lett* 2004; 26:337-341.
85. Lee DG, Kim HK, Kim SA, Park Y, Park SC, Jang SC, Hahm KS. Fungicidal effect of indolicidin and its interaction with phospholipid membranes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 305: 305-310.
86. Narasimhan ML, Damsz B, Coca MA, Ibeas JI, Yun DJ, Pardo JM, Hasegawa PM, Bressan RA. A plant defense response effector induces microbial apoptosis. *Mol Cell* 2001; 8: 921-930.
87. Lupetti A, Paulusma-Annema A, Senesi S, Campa M, Van Dissel JT, Nibbering H. Internal thiols and reactive oxygen species in candidacidal activity exerted by an N-terminal peptide of human lactoferrin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1634-1639.
88. Helmerhorst EJ, Troxler RF, Oppenheim FG. The human salivary peptide histatin 5 exerts its antifungal activity through the formation of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1437-1442.
89. Kim DH, Lee YT, Lee YJ, Chung JH, Lee BL, Choi BS, Lee Y. Bacterial expression of tenecin 3, an insect antifungal protein isolated from *Tenebrio molitor*, and its efficient purification. *Mol Cells* 1998; 8: 786-789.
90. Kim DH, Lee DG, Kim KL, Lee Y. Internalization of tenecin 3 by a fungal cellular process is essential for its fungicidal effect on *Candida albicans*. *Eur J Biochem* 2001; 268: 4449-4458.
91. Lee YT, Kim DH, Suh JY, Chung JH, Lee BL, Lee Y, Choi BS. Structural characteristics of tenecin 3, an insect antifungal protein. *Biochem Mol Biol Int* 1999; 47: 369-376.

92. Helmerhorst EJ, van't Hof W, Breeuwer P, Veerman EC, Abee T, Troxler RF, Amerongen AV, Oppenheim FG. The cellular target of histatin 5 on *Candida albicans* is the energized mitochondrion. *J Biol Chem* 2001; 276: 5643-5649.
93. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 39-48.
94. Alberola J, Rodriguez A, Francino O, Roura X, Rivas L, Andreu D. Safety and efficacy of antimicrobial peptides against naturally acquired leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 641-643.
95. Davis AJ, Kedzierski L. Recent advances in antileishmanial drug development. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 163-169.
96. Park Y, Jang SH, Lee DG, Hahn KS. Antinematodal effect of antimicrobial peptide, PMAP-23, isolated from porcine myeloid against *Caenorhabditis elegans*. *J Pept Sci* 2004; 10: 304-11.
97. Roch P, Beschin A, Bernard E. Antiprotozoan and antiviral activities of non-cytotoxic truncated and variant analogues of mussel defensin. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004; 1: 167-174.
98. Guerrero E, Saugar JM, Matsuzaki K, Rivas L. Role of positional hydrophobicity in the leishmanicidal activity of magainin 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2980-2986.
99. Mettenleiter TC. Brief overview on cellular virus receptors. *Virus Res* 2002; 82: 3-8.
100. Spillmann D. Heparan sulfate: anchor for viral intruders? *Biochimie* 2001; 83: 811-817.
101. James S, Gibbs BF, Toney K, Bennett HP. Purification of antimicrobial peptides from an extract of the skin of *Xenopus laevis* using heparin-affinity HPLC: characterization by ion-spray mass spectrometry. *Anal Biochem* 1994; 217: 84-90.
102. Schmidtchen A, Frick IM, Andersson E, Tapper H, Bjorck L. Proteinases of common pathogenic bacteria degrade and inactivate the antibacterial peptide LL-37. *Mol Microbiol* 2002; 46: 157-168.
103. Schmidtchen A, Frick IM, Bjorck L. Dermatan sulphate is released by proteinases of common pathogenic bacteria and inactivates antibacterial alpha-defensin. *Mol Microbiol* 2001; 39: 708-713.
104. Mikloska Z, Cunningham AL. Alpha and gamma interferons inhibit herpes simplex virus type 1 infection and spread in epidermal cells after axonal transmission. *J Virol* 2001; 75: 11821-11826.
105. Tamamura H, Ishihara T, Otaka A, Murakami T, Ibuka T, Waki M, Matsumoto M, Yamamoto N, Fujii N. Analysis of the interaction of an anti-HIV peptide, T22 ([Tyr5, 12, Lys7]-polyphemusin II), with gp120 and CD4 by surface plasmon resonance. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1298: 37-44.
106. Yasin B, Wang W, Pang M, Cheshenko N, Hong T, Waring AJ, Herold BJ, Wagar EA, Lehrer RI. Theta defensins protect cells from infection by herpes simplex virus by inhibiting viral adhesion and entry. *J Virol* 2004; 78: 5147-56.
107. Tamamura H, Otaka A, Murakami T, Ishihara T, Ibuka T, Waki M, Matsumoto A, Yamamoto M, Fujii N. Interaction of an anti-HIV peptide, T22, with gp120 and CD4. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 219: 555-559.
108. Sitaram N, Nagaraj R. Interaction of antimicrobial peptides with biological and model membranes: structural and charge requirements for activity. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1462: 29-54.
109. Andersen JH, Jenssen H, Sandvik K, Gutteberg TJ. Anti-HSV activity of lactoferrin and lactoferricin is dependent on the presence of heparan sulphate at the cell surface. *J Med Virol* 2004; 74: 262-271.
110. Haukland HH, Ulvatne H, Sandvik K, Vorland LH. The antimicrobial peptides lactoferricin B and magainin 2 cross over the bacterial cytoplasmic membrane and reside in the cytoplasm. *FEBS Lett* 2001; 508: 389-393.
111. Wachinger M, Kleinschmidt A, Winder D, von Pechmann N, Ludvigsen A, Neumann M, Holle R, Salmons B, Erfle V, Brack-Werner R. Antimicrobial peptides melittin and cecropin inhibit replication of human immunodeficiency virus 1 by suppressing viral gene expression. *J Gen Virol* 1998; 79: 731-740.
112. Van't Hof W, Veerman EC, Helmerhorst EJ, Amerongen AV. Antimicrobial peptides: properties and applicability. *Biol Chem* 2001; 382: 597-619.
113. Mantovani HC, Russell JB. Nisin resistance of *Streptococcus bovis*. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 808-813.
114. Pálffy R, Gardlik R, Behuliak M, Kadasi L, Turna J, Celec P. On the physiology and pathophysiology of antimicrobial peptides. *Mol Med* 2009; 15: 51-59.
115. Yeaman MR, Yount NY. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol Rev* 2001; 55: 27-55.
116. Peschel A, Otto M, Jack RW, Kalbacher H, Jung G, Götz F. Inactivation of the *dlt* operon in *Staphylococcus aureus* confers sensitivity to defensins, protegrins, and other antimicrobial peptides. *J Biol Chem* 1999; 274: 8405-8410.
117. Kristian SA, Durr M, Van Strijp JA, Neumeister B, Peschel A. MprF-mediated lysinylation of phospholipids in *Staphylococcus aureus* leads to protection against oxygenin dependent neutrophil killing. *Infect Immun* 2003; 71: 546-549.
118. Peschel A, Jack RW, Otto M, Collins LV, Staubitz P, Nicholson G, Kalbacher H, Nieuwenhuizen WF, Jung G, Tarkowski A, Van Kessel KP, van Strijp JA. *Staphylococcus aureus* resistance to human defensins and evasion of neutrophil killing via the novel virulence factor MprF is based on modification of membrane lipids with L-lysine. *J Exp Med* 2001; 193: 1067-1076.
119. Campos MA, Vargas MA, Regueiro V, Llompant CM, Albertí S, Bengoechea JA. Capsule polysaccharide mediates bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Infect Immun* 2004; 72: 7107-7114.
120. Groisman EA, Parra-Lopez C, Salcedo M, Lipps CJ, Heffron F. Resistance to host antimicrobial peptides is necessary for *Salmonella* virulence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11939-11943.
121. McPhee JB, Lewenza S, Hancock REW. Cationic antimicrobial peptides activate a two-component regulatory system, PmrA-PmrB, that regulates resistance to polymyxin B and cationic antimicrobial peptides in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol* 2003; 50: 205-17.
122. Guo L, Lim KB, Gunn JS, Bainbridge B, Darveau RP, Hackett M, Miller SI. Regulation of lipid A modifications by *Salmonella typhimurium* virulence genes *phoP-phoQ*. *Science* 1997; 276: 250-253.
123. Visser LG, Hiemstra PS, Van Den Barselaar MT, Ballieux PA, Van Furth R. Role of *yadA* in resistance to killing of *Yersinia enterocolitica* by antimicrobial polypeptides of human granulocytes. *Infect Immun* 1996; 64: 1653-1658.
124. Parra-Lopez C, Baer M, Groisman EA. Molecular genetic analysis of a locus required for resistance to antimicrobial peptides in *Salmonella typhimurium*. *EMBO J* 1993; 12: 4053-4062.
125. Groisman E. A How bacteria resist killing by host-defense peptides. *Trends Microbiol* 1994; 2: 444-448.
126. Morioka Y, Yamasaki K, Leung D, Gallo R. Cathelicidin antimicrobial peptides inhibit hyaluronan-incubated cytokine relea-

- se and modulate chronic allergic dermatitis. *J Immunol* 2008; 181: 3915-3922.
127. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, Darst MA, Gao B, Boguniewicz M, Travers JB, Leung DY. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003; 171: 3262-3269.
128. Wilson CL, Ouellette AJ, Satchell DP, Ayabe T, López-Boado YS, Stratman JL, Hultgren SJ, Matrisian LM, Parks WC. Regulation of intestinal α -defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. *Science* 1999; 286: 113-117.
129. Matsushita I, Hasegawa K, Nakata K, Yasuda K, Tokunaga K, Keicho N. Genetic variants of human β -defensin-1 and chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 17-22.
130. Jurevic RJ, Bai M, Chadwick RB, White TC, Dale BA. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human β -defensin 1: high-throughput SNP assays and association with *Candida* carriage in type I diabetics and nondiabetic controls. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 90-96.
131. Befus AD, Mowat C, Gilchrist M, Hu J, Solomon S, Bateman A. Neutrophil defensins induce histamine secretion from mast cells: mechanisms of action. *J Immunol* 1999; 163: 947-953.
132. Van Wetering S, Mannesse-Lazeroms SP, Dijkman JH, Hiemstra PS. Effect of neutrophil serine proteinases and defensins on lung epithelial cells: modulation of cytotoxicity and IL-8 production. *J Leukoc Biol* 1997; 62: 217-226.
133. Panyutich AV, Szold O, Poon P H, Tseng Y, Ganz, T. Identification of defensin binding to C1 complement. *FEBS Lett* 1994; 356: 169-173.
134. Prohaszka Z, Nemet K, Csermely P, Hudecs F, Mezo G, Fust G. Defensins purified from human granulocytes bind C1q and activate the classical complement pathway like the transmembrane glycoprotein gp41 of HIV-1. *Mol Immunol* 1997; 34: 809-816.
135. Van den Berg RH, Faber-Krol MC, van Wetering S, Hiemstra PS, Daha MR. Inhibition of activation of classical pathway of complementary human neutrophil defensins. *Blood* 1998; 92: 3898-3903.
136. Solomon S, Hu J, Zhu Q, Belcourt D, Bennett HPJ, Bateman A, Antakly T. Corticostatic peptides. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40: 391-398.
137. Zhu Q, Hu J, Mulay S, Esch F, Shimasaki S, Solomon S. Isolation and structure of corticostatin peptides from rabbit fetal and adult lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 592-596.
138. Tominaga T, Fukata J, Naito Y, Funakoshi S, Fujii N, Imura H. Effects of corticostatin-I on rat adrenal cells *in vitro*. *J Endocrinol* 1990; 125: 287-292.
139. Zhu Q, Solomon S. Isolation and model of action of rabbit corticostatic (antiadrenocorticotropin) peptides. *Endocrinology* 1992; 130: 1413-1423.
140. Lillard Jr W, Boyaka PN, Chertov O, Oppenheim JJ, McGhee JR. Mechanisms for induction of acquired host immunity by neutrophil peptide defensins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 651-656.
141. Bateman A, MacLeod RJ, Lembessis P, Hu J, Esch F, Solomon S. The isolation and characterization of a novel corticostatin/defensin-like peptide from the kidney. *J Biol Chem* 1996; 271: 10654-10659.
142. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389-395.
143. da Silva AP, Unks D, Lyu SC, Ma J, Zbozien-Pacamaj R, Chen X, Krensky AM, Clayberger C. *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activity of granulysin-derived peptides against *Vibrio cholerae*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1103-9.
144. Groot F, Sanders RW, ter Brake O, Nazmi K, Veerman EC, Bolscher JGM, Berhout B. Histatin 5-Derived Peptide with improved fungicidal properties enhances human immunodeficiency virus type 1 replication by promoting viral entry. *J Virol* 2006; 80:9236-9243.
145. Wang G, Li X, Wang Z. APD2: the updated antimicrobial peptide database and its application in peptide design. *Nucleic Acids Res* 2009; 37: D933-D937.
146. Hammami R, Hamida JB, Vergoten G, Fliss I. PhytAMP: a database dedicated to antimicrobial plant peptides. *Nucleic Acids Res* 2009; 37: D963-D968.

Dirección para correspondencia:
Jessica Castañeda-Casimiro
Escuela Nacional de
Ciencias Biológicas, IPN
Prol. de Carpio y Plan de Ayala,
Col. Santo Tomás. México, D.F. 11340