TIỀM NĂNG ỨNG DỤNG CỦA CÁC PEPTIDE KHÁNG KHUẨN TRONG VIỆC KIỂM SOÁT NHIỄM KHUẨN VẾT THƯƠNG

POTENTIAL APPLICATION OF ANTIMICROBIAL PEPTIDE IN THE MANAGEMENT OF WOUND INFECTION

Đoàn Ngân Hoa[1,*], Lương Xuân Huy[2]

DOI: https://doi.org/10.57001/huih5804.2023.153

TÓM TẮT

Các vết thương da và phần mềm luôn chiếm một tỷ lệ đáng kể trong mô hình bệnh tật ở các nước , trong đó có Việt Nam, và ngày càng có xu hướng gia tăng. Các tổn thương da thường đi kèm bội nhiễm nấm và vi khuẩn. Do đó, việc phòng và điều trị gặp nhiều khó khăn, đặc biệt trong tình trạng kháng thuốc kháng sinh, tác dụng không mong muốn của thuốc và ảnh hưởng của bệnh nền dẫn đến vết thương khó lành. Gần đây các peptid kháng khuẩn (antimicrobial peptides, viết tắt là AMPs) đang thu hút được nhiều quan tâm trong phát triển giải pháp phục hồi vết thương mới với nhiều ưu điểm so với việc sử dụng các kháng sinh hiện nay. Trên thực tế đã có nhiều peptid kháng khuẩn đang được đưa vào thử nghiệm lâm sàng ở các pha khác nhau. Nghiên cứu này tập trung vào đánh giá tiềm năng ứng dụng của các peptid kháng khuẩn trong việc hỗ trợ điều trị phục hồi vết thương.

Từ khoá: *Nhiễm khuẩn da, điều trị nhiễm khuẩn, phục hồi vết thương, peptid kháng khuẩn, kháng sinh mới.*

ABSTRACT

Skin and soft tissue wounds usually account for a significant proportion of disease patterns in most countries, including Vietnam, and tend to increase. Skin lesions are often accompanied by fungal and bacterial superinfections. Therefore, prevention and treatment face many difficulties, especially in the situation of antibiotic resistance, unwanted effects of drugs and the influence of underlying diseases leading to difficult wound healing. Recently, antimicrobial peptides (AMPs for short) have been attracting much attention in developing new wound-healing solutions with many advantages compared to conventional antibiotics. In fact, many antibacterial peptides are already being put into clinical trials at different phases. This review focuses on the potential application of antimicrobial peptides in supporting wound healing management.

Keywords: *Skin infection, infectious treatment, wound healing, antimicrobial peptides, new antibiotics.*

[1]Khoa Kỹ thuật Y học, Trường Đại học Phenikaa
[2]Khoa Dược, Trường Đại học Phenikaa
*Email: hoa.doanngan@phenikaa-uni.edu.vn;
Ngày nhận bài: 12/6/2023
Ngày nhận bài sửa sau phản biện: 15/7/2023
Ngày chấp nhận đăng: 25/8/2023

1. GIỚI THIỆU

Quá trình viêm và liền vết thương là các phản ứng quan trọng trong các bệnh lý và tổn thương ngoài da. Trong cuộc sống hàng ngày, vết thương da, phần mềm luôn chiếm một tỷ lệ đáng kể do tai nạn giao thông, tai nạn lao động và tai nạn sinh hoạt. Ngoài ra, vết thương mạn tính cũng ngày càng nhiều do các bệnh lý mạn tính như tiểu đường, béo phì phát sinh cùng với sự phát triển của kinh tế xã hội, tuổi thọ trung bình của người dân được cải thiện rõ rệt. Tại Mỹ mỗi năm chi phí cho việc chăm sóc và điều trị vết thương mạn tính là trên 25 tỉ đô la [1]. Tình hình vết thương mạn tính tại Việt Nam cũng tăng nhanh chóng, năm 2014, trong số các bệnh nhân điều trị tại Trung tâm Liền vết thương - Viện bỏng Quốc gia có tới 87,67% bệnh nhân có vết thương mạn tính do các nguyên nhân khác nhau [2]. Việc điều trị vết thương mạn tính thường khó khăn, phương pháp điều trị lại phức tạp và kéo dài làm gia tăng gánh nặng cho chi phí chăm sóc sức khỏe [3].

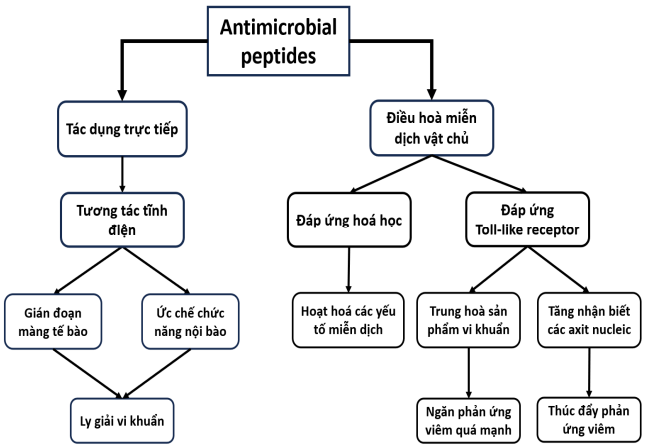
Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn đang ngày càng trầm trọng [4, 5] và đang trở thành vấn đề quan ngại hàng đầu của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), trong đó Việt Nam được xếp vào "một trong những nước có tỷ lệ kháng kháng sinh cao nhất" [6, 7]. Thống kê tại Viện Bỏng Quốc gia năm 2017 cho thấy các vi khuẩn thường gặp tại chỗ vết thương vết bỏng như *P. aeruginosa* hay *S. aureus* đã kháng với hầu hết các loại kháng sinh [8]. Việc ứng dụng các hoạt chất mới đa tác dụng đáp ứng được nhiều yêu cầu điều trị là là đòi hỏi cấp thiết trong điều trị bệnh lý và vết thương ngoài da.

Thế giới hiện nay đang có xu hướng khai thác các peptide kháng khuẩn dùng điều trị các vết thương cấp và mãn tính với độ an toàn cao [9]. Trên thực tế, nhiều AMPs đang được thử nghiệm trên lâm sàng ở các cấp độ khác nhau, ví dụ như **Omiganan** cho điều trị rosacea và viêm mụn trứng cá thể nặng; **XMP629** cho viêm mụn trứng cá (pha III); **LL-37** cho vết loét tĩnh mạch chân khó lành; **Pexiganan** và **Magainin** cho nhiễm trùng bàn chân ở bệnh nhân đái tháo đường (pha III) [10]. Đặc biệt, gần đây nhóm nghiên cứu ở Mỹ dẫn đầu bởi GS.TS. Louis Edward Clemens đã nhận được giải thưởng trị giá 1,5 triệu đô la từ ngân sách quốc phòng Mỹ cho công trình nghiên cứu ứng dụng, trong đó tìm ra các peptid kháng khuẩn mới giúp điều trị các nhiễm khuẩn và vết thương do bom đạn (Ballistic Wound Infections - BWIs) [11]. Việc nhanh chóng kiểm soát nhiễm khuẩn tại vết thương cũng giúp

giảm nguy cơ tiến triển nhiễm khuẩn toàn thân và rủi ro cho các bệnh nhân bị chấn thương do bom đạn.

2. NGUỒN GỐC VÀ CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA CÁC PEPTID KHÁNG KHUẨN

Khái niệm peptide kháng khuẩn AMPs (Antimicrobial Peptides, viết tắt là AMPs) dùng để chỉ các đoạn protein ngắn được tổng hợp trực tiếp từ bộ gen của hầu hết các sinh vật thông qua ribosome và đóng vai trò tuyến đầu trong hệ miễn dịch của vật chủ [9, 12] Các AMPs thể hiện phổ hoạt tính rộng trên cả hai loại vi khuẩn là Gram âm và Gram dương và nấm. Cơ chế kháng khuẩn, kháng nấm của peptide kháng khuẩn đã được khám phá và mô tả trong rất nhiều tài liệu chuyên ngành. Chúng thể hiện tác dụng trực tiếp thông qua việc làm xáo trộn màng tế bào vi khuẩn hoặc ức chế các chức năng nội bào [10, 13]. Nhìn chung, phần tích điện dương của AMP được cho là một yếu tố quan trọng cho tương tác chọn lọc với các thành phần tích điện âm trên màng tế bào vi khuẩn và nấm thay vì màng tế bào người [14, 15]. Bên cạnh đó, phần thân dầu của AMP được cho là có vai trò quan trọng trong việc tương tác với phần thân dầu trên màng tế bào vi khuẩn [16-18]. Sau khi tiếp cận đích với một nồng độ nhất định, các AMPs có thể tạo ra các lỗ hổng và phá hủy màng tế bào vi khuẩn hoặc màng các bào quan khi nó đi vào trong tế bào [9]. Một số mô hình phá màng phổ biến được đưa ra bao gồm barrel-stave, carpet-stave, toroidal or disordered toroidal pores [19-21]. Thêm nữa, nhiều AMPs cũng có khả năng ức chế quá trình tổng hợp protein và acid nucleic, ngăn cản hoạt động của enzyme hay kích hoạt quá trình chết của tế bào vi khuẩn như là NK-18 [22], buferin II [23], lactoferricin B [24].



Hình 1. Tóm tắt cơ chế tác dụng của các AMPs [25]

Bên cạnh đó, khả năng tạo ra tác dụng kháng vi sinh vật (bao gồm cả vi khuẩn và nấm) nhanh chóng của các AMP còn được biết đến nhiều [26-28]. Ví dụ, một peptide có tên mBjAMP1 có thể tiêu diệt hoàn toàn *Staphylococcus aureus (S. aureus)* trong vòng 30 phút và *Escherichia coli (E. coli)* trong vòng 3 giờ [29]; Một peptide kháng khuẩn khác ở nồng độ 6,25µM thậm chí có thể tiêu diệt *S. aureus* sau 30 phút và *E. coli* sau 5 phút [30]. Liên quan đến tác dụng kháng nấm, cơ chế phổ biến nhất của các AMPs là việc tương tác chọn lọc và gây ra xáo trộn màng tế bào nấm với nhiều thành phần tích điện âm [31]. Ngoài ra một số cơ chế tương tác nội bào được đề xuất, ví dụ như Dermaseptin S3 và Magainin 2 MAG-2 tương tác và phá hủy ADN [32] hoặc nhắm mục tiêu là ty thể như trong trường hợp của histatin 5 [33].

3. ƯU ĐIỂM CỦA CÁC PEPTIDE KHÁNG KHUẨN SO VỚI KHÁNG SINH HIỆN NAY

Các ưu điểm của AMPs so với các thuốc kháng khuẩn kháng nấm được tóm tắt dưới đây:

Thứ nhất, các AMPs có tác dụng nhanh và phổ rộng bao gồm không chỉ các chủng Gram âm, Gram dương còn có hoạt tính trên cả nấm và virus [10, 30, 34].

Thứ hai, các AMPs có cơ chế tác dụng đa dạng (xem thêm hình 1). Một trong những cơ chế được biết đến nhiều là khả năng gây ra các lỗ thủng và phá hủy chọn lọc màng tế bào vi khuẩn. Ngoài ra các AMPs còn có thể tương tác với các thành phần nội bào của vi khuẩn, kích hoạt hệ thống miễn dịch của cơ thể, ngăn chặn sự hình thành và phát triển các ổ biofilm [35, 36].

Thứ ba, các AMPs cũng có khả năng bị kháng thấp. Trên thực tế, peptid kháng khuẩn có cơ chế đa dạng nên khó bị kháng lại bởi vi khuẩn hơn các kháng sinh thông thường và hiện chưa có nghiên cứu nào chỉ ra hiện tượng kháng trên *in vivo*. Nghiên cứu gần đây trên tạp chí hàng đầu *Nature Communication* đã cho thấy khả năng kháng lại AMPs của vi khuẩn bằng các đột biến gen là rất thấp trong khi các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh thông thường không cho thấy khả năng kháng chéo với AMPs [28, 37].

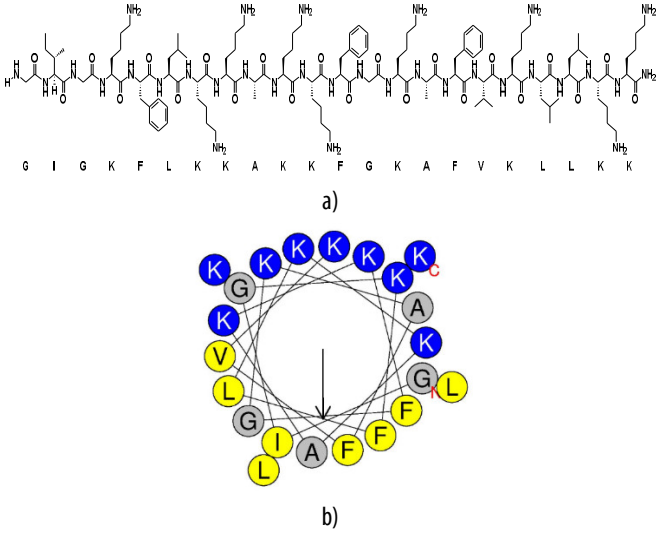
Thứ tư, các AMPs có tác dụng chọn lọc cao và ít tác dụng phụ. Peptid kháng khuẩn được chứng minh là có khả năng nhận biết và tương tác chọn lọc với tế bào vi khuẩn, vi nấm so với tế bào thường [38-40]. Hiện chưa có báo cáo nào về tác dụng phụ nghiêm trọng của AMPs đối với cơ thể người và động vật thử nghiệm. Ngoài ra do kích thước phân tử lớn nên khi sử dụng đường tiêu hóa hay dùng ngoài AMPs rất ít có khả năng thấm được vào máu và gây ra tác dụng toàn thân như nhiều kháng sinh thường dùng [10].

Thứ năm, khả năng thúc đẩy lành vết thương cũng được quan sát ở nhiều peptide kháng khuẩn khác nhau. Ngoài việc ngăn cản việc nhiễm trùng tại các vết thương hở do vi khuẩn, virus hay nấm gây ra, AMPs còn có khả năng hỗ trợ vết thương mau lành [12, 41].

4. MỘT SỐ PEPTID ĐANG ĐƯỢC THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Một trong những peptide kháng khuẩn đầu tiên được đưa vào thử nghiệm lâm sàng pha III là Pexiganan (MSI 78). Đây là một peptide kháng khuẩn tổng hợp peptid có 22 axit amin. Pexiganan được phát triển từ Magainin 2 - một peptide kháng khuẩn tự nhiên phân lập từ da cóc. Thuốc này có cơ chế hoạt động bằng cách làm rối loạn tính thấm của màng hoặc thành tế bào vi khuẩn hoặc nấm [42]. Pexiganan có phổ hoạt tính rộng trên cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm với đa số các chủng nhạy cảm khi sử dụng nồng độ 64 mg/L. Đáng chú ý, sau 7 vòng thử nghiệm *in vitro* (passages), không có bằng chứng về khả năng đề kháng Pexiganan của *Staphylococcus aureus* [42]. Trong hai nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III mù đôi ngẫu nhiên đa trung tâm

trên bệnh nhân tiểu đường bị loét chân nhiễm trùng, cả Pexiganan 1% (dùng tại chỗ) và ofloxacin 800 mg/ngày (đường uống) đều đạt được hiệu quả chữa khỏi lâm sàng hoặc cải thiện ở khoảng 90% bệnh nhân. Trong cả hai nghiên cứu này, tỉ lệ loại bỏ mầm bệnh đạt được của Oxfloxacin và Pexiganan lần lượt là 82% và 66% khi kết thúc điều trị. Đánh giá về độ an toàn, không có tác dụng phụ nào được báo cáo từ 45 người tình nguyện sau khi sử dụng liều đơn Pexiganan ở các nồng độ 0,5%, 1% hay 2% [42].



Hình 2. Cấu trúc Pexiganan (a) và hình ảnh cấu trúc xoắn α-helix của Pexiganan khi mô phỏng bằng vòng tròn Helical Wheel (b)

Cấu trúc được xây dựng nhờ ứng dụng Web http://lbqp.unb.br/NetWheels/ [43]. Đây là hình ảnh của chuỗi peptide khi nhìn xuyên qua vòng xoắn bắt đầu từ đầu N (Glycine số 1) đến đầu C (Lysine số 22).

Ngoài ra còn nhiều peptide kháng khuẩn đang được thử nghiệm lâm sàng ở các pha khác nhau có liên quan đến kiểm soát nhiễm khuẩn và hỗ trợ phục hồi vết thương (bảng 1).

Bảng 1. Một số peptid kháng khuẩn đang thử nghiệm lâm sàng với chỉ định sử dụng tại chỗ [12, 21, 44, 45]

Peptid	Nguồn gốc	Chỉ định	Trạng thái
Pexiganan (Locilex, MSI-78)	Dẫn chất của magainin, phân lập từ loài ếch có vuốt châu Phi *Xenopus laevis*	Nhiễm trùng vết loét ở bàn chân do đái tháo đường	Hoàn tất pha III
D2A21, Demegel	Peptid tổng hợp cecropin	Nhiễm trùng vết bỏng	Pha III
CLS001 (omiganan, MBI-226)	Omiganan pentahydroclorid, dẫn xuất indolicidin tổng hợp tích điện dương	Thuốc sát trùng ngoài da	Hoàn tất pha II (ngừng nghiên cứu)
		Sần mụn mủ	Hoàn tất pha III
		Mụn trứng cá	Đang ở pha III
		Viêm da cơ địa	Hoàn tất pha II
		Tân sinh trong biểu mô âm đạo	Hoàn tất pha II
		Sùi mào gà	Hoàn tất pha II
Iseganan (IB-367)	Dẫn chất của protegrin 1	Viêm phổi liên quan đến thở máy	Hoàn tất pha II/III; bị từ chối, không có hiệu quả
PXL01	Peptid tổng hợp 25 amino acid vòng macrocyclic từ lactoferricin ở người	Ngăn ngừa kết dính sau phẫu thuật và ngừa sẹo	Hoàn tất pha IIb, thử nghiệm pha III đã được lên kế hoạch
NVXT (Novexatin NP213)	Heptamer dựa trên arginine dạng vòng	Nhiễm nấm móng tay	Hoàn tất pha IIb
PAC-113, P-113	Dẫn chất Histatin 5 (12 amino acid)	Nấm miệng	Hoàn tất pha IIb
LL-37	Phân nhóm cathelicidin ở người	Loét tĩnh mạch chân	Đang ở pha IIb
HXP124	Defensin ở thực vật	Nhiễm nấm móng tay	Hoàn tất pha IIa
Brilacidin (PMX-30063)	Mô phỏng defensin tổng hợp	Viêm loét đại tràng	Hoàn tất pha II, pha III đã được lên kế hoạch
		Viêm niêm mạc miệng ở bệnh nhân bị ung thư đầu và cổ	Hoàn tất pha II; chỉ định theo dõi nhanh của FDA
LTX-109 (Lytixar)	Tripeptide tổng hợp tích điện dương	Viêm da cơ địa, nhiễm trùng da	Hoàn tất pha II
		Chốc lở	Hoàn tất pha II
		Nhiễm khuẩn mũi do tụ cầu vàng kháng methicillin/ nhạy cảm với methicillin	Hoàn tất pha I/II
(CKPV)2, CZEN-002	Dẫn xuất của hormon kích thích α-melanocyte	Viêm âm đạo do nấm *Candida*	Hoàn tất pha II
OP-145 (AMP60.4Ac)	Họ Cathelicidin (Dẫn chất của LL-III)	Viêm tai giữa mủ mạn tính	Hoàn tất pha II
C16G2	Peptid tổng hợp	Phòng ngừa sâu răng do biến thể của Liên cầu khuẩn	Hoàn tất pha II
DPK 060	Có nguồn gốc từ kininogen, peptid xoắn ngẫu nhiên tích điện dương	Viêm tai ngoài	Hoàn tất pha II
		Viêm da cơ địa	Hoàn tất pha I/II
Lotilibcin (WAP-8294A$_2$)	Lipodepsipeptide	Tụ cầu vàng kháng methicillin	Hoàn tất pha I
PL-5	α-Helical peptide	Nhiễm khuẩn da	Được phê duyệt bởi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Nhà nước Trung Quốc cho thử nghiệm lâm sàng

5. PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT PEPTID KHÁNG KHUẨN PHỔ BIẾN HIỆN NAY

Do peptid tự nhiên chiết xuất rất khó khăn và tốn kém (khó thu mẫu, lượng mẫu thu được nhỏ trong khi hàm lượng

peptide trong đó không lớn dẫn đến tinh chế không hiệu quả). Vì vậy việc sản xuất peptide tự nhiên với lượng lớn hơn và chủ động hơn với kĩ thuật tổng hợp peptide pha rắn (Peptide Solid Phase Synthesis) rất cần được áp dụng. Trên thế giới hiện nay, các AMPs dùng cho các nghiên cứu thử nghiệm sử dụng hai phương pháp sản xuất peptid chính:

Tổng hợp peptide pha rắn: Đây là phương pháp phổ biến cho nghiên cứu khoa học và sản xuất peptide dùng cho người; biện pháp này có thể thực hiện ở quy mô phòng thí nghiệm cũng như quy mô lớn trong nhà máy sản xuất peptide GMP (Good Manufacturing Practice) [46, 47]. AMPs sau khi tổng hợp sẽ được cắt ra từ pha rắn và tính chế bằng hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) để đạt đến độ tinh khiết cần thiết (thường từ 95% trở lên). Biện pháp này có thể tổng hợp được cả AMPs thường và các loại AMPs biến đổi.

Sinh tổng hợp: Chuyển đoạn gen mã hóa AMPs tự nhiên vào trong chủng vi sinh vật phù hợp. Các vi sinh vật này sẽ sinh trưởng và tổng hợp ra các AMPs. Sau đó thu lấy dịch nuôi cấy có chứa AMPs. Đối với mục đích làm thức ăn chăn nuôi, dịch nuôi cấy thường sẽ được sơ chế qua và làm khô dùng để trộn vào thức ăn.

Ở Việt Nam, do hạn chế về kĩ thuật tổng hợp peptide pha rắn nên chỉ có biện pháp sinh tổng hợp được thực hiện. Biện pháp này gặp phải các nhược điểm lớn như sau:

Thứ nhất, mỗi quy trình chỉ sản xuất được một peptide; chưa kể phải lựa chọn chủng vi sinh vật, môi trường nuôi cấy và thời điểm thu hoạch thích hợp và nhiều yếu tố khác liên quan đến quá trình sinh trưởng của vi sinh vật nên rất tốn kém và mất thời gian. Chưa kể việc khi muốn thay đổi sang sản xuất peptide khác sẽ phải thực hiện nghiên cứu sản xuất lại từ đầu.

Thứ hai, hàm lượng peptide trong dịch nuôi cấy thu được thường chỉ vào khoảng 0,3 - 0,5%, chi phí tinh sạch để đạt đến 90 - 95% là rất tốn kém.

Thứ ba, hay gặp vấn đề về tương tác giữa peptid với các thành phần khác của dịch sinh khối (ví dụ như vi khuẩn/nấm nuôi cấy, mảnh vỡ tế bào, các chất thải ra trong quá trình sinh trưởng của vi sinh vật nuôi cấy) dẫn đến giảm tác dụng của peptide, mặc dù không ảnh hưởng đến hàm lượng.

Thứ tư, ngoài ra dạng dùng này cũng gặp vấn đề về độ tan trong nước, sự khác biệt về hàm lượng và chất lượng giữa các mẻ sản xuất.

Các nhược điểm trên khiến cho việc nghiên cứu phát triển các sản phẩm peptide phục vụ nhu cầu điều trị vết thương cho người gặp rất nhiều khó khăn.

6. KẾT LUẬN

Các AMPs có nhiều ưu điểm vượt trội so với kháng sinh thông thường trong việc kiểm soát nhiễm khuẩn như phổ rộng, tác dụng nhanh, ít nguy cơ gây ra tác dụng phụ hay bị kháng. Chính vì vậy, các peptide này được nghiên cứu rộng rãi với nhiều ứng dụng khác nhau. Trong đó ứng dụng kiểm soát nhiễm khuẩn vết thương là một trong những hướng đi tiềm năng nhất với nhiều sản phẩm đang được thử nghiệm lâm sàng ở các giai đoạn khác nhau. Tuy nhiên, hiện nay các nghiên cứu về dòng sản phẩm này ở Việt Nam còn hạn chế. Do vậy bên cạnh việc làm rõ hơn tiềm năng ứng dụng của các peptid kháng khuẩn trong kiểm soát nhiễm khuẩn và hỗ trợ điều trị vết thương, nghiên cứu này cũng giúp thúc đẩy các nghiên cứu về các sản phẩm chứa AMPs tại Việt Nam trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. King A, Balaji S, Keswani SG, Crombleholme TM., 2014. *The Role of Stem Cells in Wound Angiogenesis*. Advances in Wound Care 3(10), 614–625.

[2]. Nguyen Tien Dzung, Bui Thi Dzung, 2015. *Research on some epidemiological characteristics of acute and chronic wounds at the Department of Wound Healing - National Institute of Burns in 2014.* Journal of Disaster Medicine and Burn Injuries 5 (2015) 35-42.

[3]. Nuutila K, Katayama S, Vuola J, Kankuri E., 2015. *Human Wound-Healing Research: Issues and Perspectives for Studies Using Wide-Scale Analytic Platforms*. Advances in Wound Care 3(3), 264–271.

[4]. Song JH, et al., 2004. *High Prevalence of Antimicrobial Resistance among Clinical Streptococcus pneumoniae Isolates in Asia (an ANSORP Study)*. Antimicrobial Agents And Chemotherapy 48(6), 2101–2107.

[5]. Lee K, et al., 2010. *Increase of ceftazidime and fluoroquinolone resistant Klebsiella pneumoniae and imipenem-resistant Acinetobacter spp. in Korea: analysis of KONSAR study data from 2005 and 2007*. Yonsei Med J 51(6), 901-911.

[6]. G.M. Tran, T.P. Ho-Le, D.T. Ha, C.H. Tran-Nguyen, T.S. Nguyen, T.T. Pham, T.A. Nguyen, D.A. Nguyen, H.Q. Hoang, N.V. Tran, 2017. *Patterns of antimicrobial resistance in intensive care unit patients: a study in Vietnam.* BMC infectious diseases 17, 1-7.

[7]. M.E. Mitchell, R. Alders, F. Unger, H. Nguyen-Viet, T.T.H. Le, J.A. Toribio, 2020. *The challenges of investigating antimicrobial resistance in Vietnam-what benefits does a One Health approach offer the animal and human health sectors?*. BMC Public Health 20(1),1-12.

[8]. Le Quoc Chieu, 2017. *The cause and extent of antibiotic resistance of common pathogenic bacteria strains at the National Institute of Burns in 2017*. Journal of Disaster Medicine and Burn Injuries 2, 57-67.

[9]. H.X. Luong, H.D. Ngan, H.B. Thi Phuong, T.N. Quoc, T.T. Tung, 2022. *Multiple roles of ribosomal antimicrobial peptides in tackling global antimicrobial resistance.* Royal Society Open Science 9(1), 211583.

[10]. H.X. Luong, T.T. Thanh, T.H. Tran, 2020. *Antimicrobial peptides - Advances in development of therapeutic applications.* Life Sciences 260, 118407.

[11]. P.A. Reilly, 2018. *The 2016 Military Health System Research Symposium Awards.* Military Medicine 183(suppl_1), 3-8.

[12]. N. Mookherjee, M.A. Anderson, H.P. Haagsman, D.J. Davidson, 2020. *Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential*. Nature Reviews Drug Discovery 19(5), 311-332.

[13]. H.X. Luong, H.T.P. Bui, T.T. Tung, 2022. *Application of the All-Hydrocarbon Stapling Technique in the Design of Membrane-Active Peptides*. Journal of Medicinal Chemistry 65(4), 3026-3045.

[14]. B. Thi Phuong Hai, T. Thi Kim Anh, T. Thi Khanh Huyen, L. Xuan Huy, D. Thi Ngan, B. Thi Thuong, N. Van Khanh, N. Thanh Hai, N. Thi Thanh Binh, 2023. *Potentialities of Antimicrobial Peptide Mastoparan C Isolated the European Hornet Vespa Crabro in Drug Discovery*. VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences 39(1).

[15]. V.A.T. Hai, Bui Thi Phuong, Khoa Nguyen Ngoc, Viet Nguyen Huu, Hang Ngo Thi, Mao Can Van, Hue Pham Thi, Minh Nguyen Hong, Hiep Tuan Tran, Huy

Luong Xuan, 2023. *Effect of Substituting Glutamine with Lysine on Structural and Biological Properties of Antimicrobial Peptide Polybia-MP1.* Amino Acids.

[16]. Y. Shai, 2002. *Mode of action of membrane active antimicrobial peptides.* Peptide Science 66(4), 236-248.

[17]. Y. Huang, J. Huang, Y. Chen, 2010. *Alpha-helical cationic antimicrobial peptides: relationships of structure and function.* Protein & Cell 1(2), 143-152.

[18]. Z. Jiang, A.I. Vasil, J.D. Hale, R.E.W. Hancock, M.L. Vasil, R.S. Hodges, 2008. *Effects of net charge and the number of positively charged residues on the biological activity of amphipathic α-helical cationic antimicrobial peptides.* Peptide Science 90(3), 369-383.

[19]. M. Mahlapuu, J. Håkansson, L. Ringstad, C. Björn, 2016. *Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents*. Front Cell Infect Microbiol 6, 194-194.

[20]. L.T. Nguyen, E.F. Haney, H.J. Vogel, 2011. *The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action*. Trends Biotechnol 29(9), 464-72.

[21]. M. Magana, M. Pushpanathan, A.L. Santos, L. Leanse, M. Fernandez, A. Ioannidis, M.A. Giulianotti, Y. Apidianakis, S. Bradfute, A.L. Ferguson, A. Cherkasov, M.N. Seleem, C. Pinilla, C. de la Fuente-Nunez, T. Lazaridis, T. Dai, R.A. Houghten, R.E.W. Hancock, G.P. Tegos, 2020. *The value of antimicrobial peptides in the age of resistance*. The Lancet Infectious Diseases, 20(9):e216-e230

[22]. J. Yan, K. Wang, W. Dang, R. Chen, J. Xie, B. Zhang, J. Song, R. Wang, 2013. *Two Hits Are Better than One: Membrane-Active and DNA Binding-Related Double-Action Mechanism of NK-18, a Novel Antimicrobial Peptide Derived from Mammalian NK-Lysin*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 57(1), 220-228.

[23]. C.B. Park, H.S. Kim, S.C. Kim, 1998. *Mechanism of action of the antimicrobial peptide buforin II: buforin II kills microorganisms by penetrating the cell membrane and inhibiting cellular functions*. Biochemical and biophysical research communications 244(1), 253-257.

[24]. B. Lee, J.S. Hwang, D.G. Lee, 2020. *Antibacterial action of lactoferricin B like peptide against Escherichia coli: Reactive oxygen species-induced apoptosis-like death*. Journal of Applied Microbiology 129(2):287-295.

[25]. L.J. Zhang, R.L. Gallo, 2016. *Antimicrobial peptides*. Current Biology 26(1), R14-R19.

[26]. J. Li, J.-J. Koh, S. Liu, R. Lakshminarayanan, C.S. Verma, R.W. Beuerman, 2017. *Membrane Active Antimicrobial Peptides: Translating Mechanistic Insights to Design*. Frontiers in Neuroscience 11(73).

[27]. N. Raheem, S.K. Straus, 2019. *Mechanisms of Action for Antimicrobial Peptides With Antibacterial and Antibiofilm Functions.* Front Microbiol 10, 2866-2866.

[28]. B.P. Lazzaro, M. Zasloff, J. Rolff, 2020. *Antimicrobial peptides: Application informed by evolution*. Science 368(6490), eaau5480.

[29]. J. Nam, H. Yun, G. Rajasekaran, S.D. Kumar, J.I. Kim, H.J. Min, S.Y. Shin, C.W. Lee, 2018. *Structural and Functional Assessment of mBjAMP1, an Antimicrobial Peptide from Branchiostoma japonicum, Revealed a Novel α-Hairpinin-like Scaffold with Membrane Permeable and DNA Binding Activity*. Journal of Medicinal Chemistry 61(24), 11101-11113.

[30]. L.N. Irazazabal, W.F. Porto, I.C.M. Fensterseifer, E.S.F. Alves, C.O. Matos, A.C.S. Menezes, M.R. Felício, S. Gonçalves, N.C. Santos, S.M. Ribeiro, V. Humblot, L.M. Lião, A. Ladram, O.L. Franco, 2019. *Fast and potent bactericidal membrane lytic activity of PaDBS1R1, a novel cationic antimicrobial peptide*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes 1861(1),178-190.

[31]. A. Matejuk, Q. Leng, M.D. Begum, M.C. Woodle, P. Scaria, S.T. Chou, A.J. Mixson, 2010. *Peptide-based Antifungal Therapies against Emerging Infections*. Drugs of the future 35(3), 197-197.

[32]. C.O. Morton, A. Hayes, M. Wilson, B.M. Rash, S.G. Oliver, P. Coote, 2007. *Global Phenotype Screening and Transcript Analysis Outlines the Inhibitory Mode(s) of Action of Two Amphibian-Derived, α-Helical, Cationic Peptides on Saccharomyces cerevisiae*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 51(11), 3948-3959.

[33]. E.J. Helmerhorst, P. Breeuwer, W. van 't Hof, E. Walgreen-Weterings, L.C.J.M. Oomen, E.C.I. Veerman, A.V.N. Amerongen, T. Abee, 1999. *The Cellular Target of Histatin 5 on Candida albicans Is the Energized Mitochondrion*. Journal of Biological Chemistry 274(11), 7286-7291.

[34]. H.L. Xuan, T.D. Duc, A.M. Thuy, P.M. Chau, T.T. Tung, 2021. *Chemical approaches in the development of natural nontoxic peptide Polybia-MP1 as a potential dual antimicrobial and antitumor agent*. Amino Acids 53(6), 843-852.

[35]. B. Jaspreet Kaur, S. Pushpender Kumar, 2020. *Mini Review on Antimicrobial Peptides, Sources, Mechanism and Recent Applications*. Protein & Peptide Letters 27(1), 4-16.

[36]. M.R. Scheenstra, M. van den Belt, J.L.M. Tjeerdsma-van Bokhoven, V.A.F. Schneider, S.R. Ordonez, A. van Dijk, E.J.A. Veldhuizen, H.P. Haagsman, 2019. *Cathelicidins PMAP-36, LL-37 and CATH-2 are similar peptides with different modes of action*. Scientific Reports 9(1), 4780.

[37]. R. Spohn, L. Daruka, V. Lázár, A. Martins, F. Vidovics, G. Grézal, O. Méhi, B. Kintses, M. Számel, P.K. Jangir, B. Csörgő, Á. Györkei, Z. Bódi, A. Faragó, L. Bodai, I. Földesi, D. Kata, G. Maróti, B. Pap, R. Wirth, B. Papp, C. Pál, 2019. *Integrated evolutionary analysis reveals antimicrobial peptides with limited resistance*. Nature Communications 10(1), 4538.

[38]. J. Mwangi, X. Hao, R. Lai, Z.Y. Zhang, 2019. *Antimicrobial peptides: new hope in the war against multidrug resistance.* Zool Res 40(6), 488-505.

[39]. R. Abdulhussain Kareem, S.H. Razavi, 2020. *Plantaricin bacteriocins: As safe alternative antimicrobial peptides in food preservation - A review*. Journal of Food Safety 40(1), e12735.

[40]. Y. Liu, D. Shi, J. Wang, X. Chen, M. Zhou, X. Xi, J. Cheng, C. Ma, T. Chen, C. Shaw, L. Wang, 2020. *A Novel Amphibian Antimicrobial Peptide, Phylloseptin-PV1, Exhibits Effective Anti-staphylococcal Activity Without Inducing Either Hepatic or Renal Toxicity in Mice*. Front Microbiol 11(2713).

[41]. M. Yang, C. Zhang, S.A. Hansen, W.J. Mitchell, M.Z. Zhang, S. Zhang, 2019. *Antimicrobial efficacy and toxicity of novel CAMPs against P. aeruginosa infection in a murine skin wound infection model*. BMC Microbiology 19(1), 293.

[42]. H.M. Lamb, L.R. Wiseman, 1998. *Pexiganan Acetate.* Drugs 56(6), 1047-1052.

[43]. A.R. Mól, M.S. Castro, W. Fontes, 2018. *NetWheels: A web application to create high quality peptide helical wheel and net projections.* bioRxiv, 416347.

[44]. F. Costa, C. Teixeira, P. Gomes, M.C.L. Martins, 2019. *Clinical Application of AMPs, in: K. Matsuzaki (Ed.), Antimicrobial Peptides: Basics for Clinical Application.* Springer Singapore, Singapore, pp. 281-298.

[45]. C. Wang, T. Hong, P. Cui, J. Wang, J. Xia, 2021. *Antimicrobial peptides towards clinical application: Delivery and formulation.* Advanced Drug Delivery Reviews 175, 113818.

[46]. N. Hartrampf, A. Saebi, M. Poskus, Z.P. Gates, A.J. Callahan, A.E. Cowfer, S. Hanna, S. Antilla, C.K. Schissel, A.J. Quartararo, X. Ye, A.J. Mijalis, M.D. Simon, A. Loas, S. Liu, C. Jessen, T.E. Nielsen, B.L. Pentelute, 2020. *Synthesis of proteins by automated flow chemistry.* Science 368(6494), 980.

[47]. M.W. Pennington, B. Zell, C.J. Bai, 2021. *Commercial manufacturing of current good manufacturing practice peptides spanning the gamut from neoantigen to commercial large-scale products*. Medicine in Drug Discovery 9, 100071.

AUTHORS INFORMATION

Doan Ngan Hoa[1], Luong Xuan Huy[2]

[1]Faculty of Medical Technology, Phenikaa University, Hanoi, Vietnam

[2]Faculty of Pharmacy, Phenikaa University, Hanoi, Vietnam