EKAIA (2026), artikulua prentsan/article in press.
https://doi.org/10.1387/ekaia.28529
Behin-behineko bertsioa (euskara-orrazketaren faltan).

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN: 0214-9001
e-ISSN: 2444-3255
©UPV/EHU Press

Nola lagun gaitzakete erleek kandidiasiari aurre egiten?

(How can bees help us fight candidiasis?)

Aitzol Perez-Rodriguez, Marta Bregón-Villahoz*

Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU).

LABURPENA: Onddoek talde dibertsoa osatzen dute, eta funtsezko eginkizunak dituzte ekosistemetan eta gizakiaren bizitzan. Hala ere, garrantzi handiko infekzioak ere eragin ditzakete gizakiarengan. Onddo patogenoen artean *Candida* generoa ohikoenetarikoa da, eta bai azaleko infekzioak bai kandidiasi inbaditzaileak eragin ditzakete, azken horiek hilgarriak izan daitezkeelarik. Kandidiasi izeneko infekzio horiek gero eta kezka handiagoa sortzen dute, intzidentzia handia dutelako eta diagnostikorako zein tratamendurako aurkezten dituzten erronkengatik. Infekzioen kudeaketa terapeutikoa bereziki zaila da, bakterioek sortutako infekzioak tratatzeko sendagaiak ez bezala, eskuragai dauden sendagai antifungikoen kopurua oso mugatuta delako. Gainera, *Candida* espezieen ohiko tratamenduekiko erresistentziak gero eta ugariagoak dira, eta horrekin batera, normalean erabiltzen diren antifungikoekiko sentikortasun murriztua duten espezie berriak agertzen ari dira; hori dela eta, sendagai berriak bilatzea lehentasunezkoa da. Testuinguru honetan mikroorganismoen aurkako peptidoak (*AMP*ak ingelesezko sigletan) bezalako molekula naturalak nabarmentzen dira. *AMP*ak izaki bizidun gehienen berezko immunitate-sistemak ekoizten dituen aminoazidoen kate laburreko molekulak dira eta bakterioen, birusen eta onddoen aurkako jarduera dute. Animalia-jatorria dutenen artean erleek sortzen dituztenak aipagarriak dira; gutxi ezagutzen diren adibide bat erregina-jelean aurkitzen diren jeleinak dira, *Candida*ren aurkako jarduera antifungiko itxaropentsua aurkeztu dutenak. Haien ezaugarriei esker jeleinak eta beste *AMP* batzuk hautagai baliotsu gisa aurkezten dira sendagai berriak garatzeko, etorkizunean, antifungikoen errepertorio mugatua zabaltzen lagundu dezaketelarik, eta mikroorganismo erresistenteak kontrolatzen lagun diezaguketelarik.

HITZ GAKOAK: Kandidiasia, mikrobioen aurkako peptidoak, onddoen aurkako jarduera, erleak.

ABSTRACT: *Fungi are a diverse group that play essential roles in ecosystems and in human life. However, they can also be responsible for infections of great medical importance. Among the pathogenic fungi, the genus* Candida *is one of the most common, causing both superficial and invasive infections, the latter being potentially life-threatening. These infections, known as candidiasis, are a growing concern due to their high incidence and the challenges they present for both diagnosis and treatment. Therapeutic management is particularly challenging because, unlike bacterial infections, the number of antifungal drugs available is very limited. In addition, resistance of* Candida *to standard treatments is on the rise, along with the emergence of new species that have reduced susceptibility to the commonly used antifungal drugs; therefore, the search for innovative alternatives constitutes a high priority. In this context, natural molecules such as the antimicrobial peptides (AMPs) stand out. They are molecules composed of short amino acid chains found in the innate immunity of most organisms and possess activity against bacteria, viruses, and fungi. Among those of animal origin, the peptides produced by bees are noteworthy. A remarkable but still little-known example of those are the jelleines, found in the royal jelly, which are peptides that have shown promising antifungal activity against* Candida*. Thanks to their properties, jelleines and other* AMPs *are emerging as valuable candidates for the development of new therapeutic agents, with the potential to expand the limited antifungal repertoire and contribute to the control of resistant microorganisms in the future.*

KEYWORDS: Candidiasis, antimicrobial peptides, antifungal activity, bees.

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author**: Aitzol Perez-Rodriguez, Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (EHU), Sarriena auzoa z/g 48940 Leioa. https://orcid.org/0000-0001-6472-9747 , aitzol.perez@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite: Perez-Rodriguez, Aitzol; Bregón-Villahoz, Marta (2026). << Nola lagun gaitzakete erleek kandidiasiari aurre egiten?>>, Ekaia, 50, xx-xx. (https://doi.org/10.1387/ekaia.28529)

Jasoa: apirilak 22, 2026; Onartua: irailak 16, 2026

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2026 UPV/EHU

Obra *Creative Commons Atribución 4.0 Internacional*-en lizentziapean dago

1. SARRERA

Onddoen erreinua 3.8 miloi espezie inguruz osaturik dago [1], eta, ziurrenik, Eukarya domeinuaren barnean dibertsitate altuena aurkezten duen erreinua da [2]. Erreinu horrek oso garrantzi handia du ziklo biogeokimikoetan eta materia berreskuratzeko zikloetan. Onddoek, gainera, sinbiosi harremanak ere gara ditzakete hainbat organismoekin, beste izaki bizidunei hazten eta bizirauten lagunduz [3]; hauen artean ezagunenak landareekin osatutako mikorrizak eta algekin batera sortutako likenak dira. Onddoek erlazio sinbiotikoak gara ditzakete gizakiekin ere, izan ere, badira 600 onddo espezie baino gehiago gizakiarekin erlazionatuta daudenak, komentsal edo patogeno gisa jokatuz [4].

Onddoek gizakiarengan duten eragina gutxietsi egin da historikoki, nahiz eta onddoek eragindako infekzioak, edo mikosiak, azken hamarkadetan ugaritu eta osasun publikoarentzat mehatxu garrantzitsua bilakatu diren [5]. Urtero, munduan, bilioi bat mikosi baino gehiago ematen direla eta 1.5 milioi pertsona inguru hiltzen dituztela estimatzen da [6]. Heriotza-tasa altua izateagatik eta ohiko tratamenduekiko gero eta erresistentzia altuagoa adierazteagatik, Munduko Osasun Erakundeak (ingeleraz *World Health Organization, WHO*) 2022an lehentasunezko onddo patogenoei buruzko dokumentu bat argitaratu zuen, non 19 onddo, lehentasunaren arabera, hiru arrisku taldetan sailkatzen diren (1. Taula) [7]. Dokumentu honen helburua onddoek eragindako infekzioen gorakadari eta antifungikoekiko erresistentziari aurre egiten laguntzea da, ikerketa eta osasun publiko politikak bultzatuz.

1. Taula. Lehentasunezko onddo patogenoen zerrenda. [7]tik egokitua.

Lehentasun kritikoa	*Cryptococcus neoformans*, *Candida auris* (gaur egun *Candidozyma auris*,), *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*
Lehentasun altua	*Candida glabrata* (gaur egun *Nakaseomyces glabratus*), *Histoplasma* spp., eumizetoma eragiten duten onddoak, Mucorales, *Fusarium* spp., *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*
Lehentasun ertaina	*Scedosporium* spp., *Lomentospora prolificans*, *Coccidioides* spp., *Candida krusei* (gaur egun *Pichia kudriavzevii*), *Cryptococcus gattii*, *Talaromyces marneffei*, *Pneumocystis jirovecii*, *Paracoccidioides* spp.

Bi mikosi mota existitzen dira, azalekoak eta inbaditzaileak, lehenengoak ohikoenak izanik. Infekzio inbaditzaileak, bestalde, erikortasun eta hilkortasun tasa altu batekin erlazionatuak izan dira banako immunogutxituetan bereziki, minbizia, diabetesa edota IHESa duten edo ebakuntza batetik berreskuratzen ari diren banakoetan esaterako [8]. Infekzio fungikoaren bi aurkezpen posibleen eragile

nagusiak *Candida* generoko espezieak dira, eta hori dela eta, *WHO*aren zerrendan 19 onddotik sei *Candida* generokoak dira, horietatik bi lehentasun kritikoan sailkatuta daudelarik [7].

Guztira 350 *Candida* espezie baino gehiago deskribatu dira, eta hauetatik 20 espezie baino gehiagok eragin dezakete gaixotasuna gizakiengan [9]. *Candida*k giza gorputzarekin erlazio komentsal bat gara dezake, gure gernu-hodietan, traktu gastrointestinalean, azalean eta baginako eta ahoko mukosetan ezarriz [10]. Gure gorputzean egoteak immunitate-sistemaren garapenean onurak dakarzkigu eta mikroorganismo patogenoen inbasioaren aurkako babesa eman diezaguke [11], baina patogeno oportunista gisa ere joka dezake, gure immunitate-sisteman, mikrobiotan eta/edo hesi naturaletan alterazio bat gertatzen denean *Candida*ren gehiegizko hazkuntza edo kokapen aldaketa baldin badago.

Kandidiasia *Candida* generoko mikroorganismoek eragindako infekzioa da. Kandidiasi oral eta bulbobaginala azaleko kandidiasi ohikoenak dira; kandidiasi inbaditzailea, bestalde, hiru agerpen kliniko desberdinetan sailkatzen da: kandidemia, kandidiasi sakona eta kandidemiarekin asoziaturiko kandidiasi sakona; hiru horien artean ohikoena kandidemia delarik [12-15]. Kandidiasi inbaditzaileak mehatxu handia dira, gaixotasunaren garapen mailaren eta pazientearen profilaren arabera % 30-50eko hilkortasuna eduki baitezakete [16]. Infekzio hauek infekzio endogenoak dira nagusiki, hau da, gorputzean jada dauden mikroorganismoek eragindakoak. Gainera, *Candida*rekin kutsatutako materialen edo/eta pazienteen edo osasun-langileen bidez ere transmititu daiteke [17]. Izatez, infekzio nosokomialen artean *Candida* laugarren patogeno-talde ohikoena da, gainontzeko guztiak bakterioak direlarik, nahiz eta herrialdeen garapen mailaren arabera, maiztasunari dagokionez, desberdintasunak dokumentatu diren. Izan ere, herrialde garatuetan ospitaleratutako pazienteen artean intzidentzia % 7koa izan daitekeela, , eta garapen bidean dauden herrialdeetan, berriz, intzidentzia % 10ekoa izan daitekeela estimatu da [18].

Candida generoko espezie guztietatik, bost espezie dira kandidiasi guztien % 95-97aren eragileak: *Candida albicans, Candida parapsilosis, Candida glabrata (*gaur egun *Nakaseomyces glabratus), Candida tropicalis* eta *Candida krusei (*gaur egun *Pichia kudriavzevii)* [17]. *C. albicans* eragile nagusia da, baina bestelako *Candida* espezieek eragindako infekzio kopurua handitu egin da. Besteak beste, duela gutxi aurkitutako *Candida auris* (gaur egun *Candidozyma auris*) espezieak garrantzi handia bereganatu du mundu osoan. Azken patogeno honek interesa eskuratu du ohiko antifungikoekiko duen sentikortasun baxuagatik, multierresistentzia aurkezteagatik, hilkortasun-tasa altuekin erlazionatzeagatik edota agerraldi nosokomialak eragiteagatik, besteak beste [19]. Era berean, beste espezietan behatutako erresistentziak arazo eta kezka handi bat bihurtzen ari dira [20-22].

2. KANDIDIASIEN AURKAKO TRATAMENDU ANTIFUNGIKOAK ETA HAUEKIKO ERRESISTENTZIAK

Sendagai antifungikoak jatorriaren (sintetiko edo naturala), egitura kimikoaren eta jarduteko moduaren arabera sailka daitezke. Antifungikoak urriak dira bakterioen aurkako molekula kopuruarekin alderatuta, eta bost talde nagusitan sailkatzen dira irizpide kliniko, mikrobiologiko eta farmakologikoen arabera erabiltzen direnak: azolak, polienoak, ekinokandinak, antimetabolitoak (pirimidinaren analogoak) eta alilaminak.

1.1. Azolak

Azolak dira *Candida*ren aurkako sendagai antifungiko erabilienetarikoak dira, eta modu oral, topiko edo intrabenosoan eman daitezke. Azolek ergosterolaren biosintesia oztopatzen dute. Ergosterola onddoaren mintz plasmatikoan dagoen konposatu garrantzitsua da eta mintz plasmatikoaren egonkortasuna, simetria eta jariakortasunarentzat funtsezkoa da; beraz, inhibizio honen ondorioz, mintzaren iragazkortasuna aldatu egiten da eta ergosterolaren aitzindariak onddoaren zelulan pilatzen dira, haren hazkuntza eragotziz [23, 24]. Azolak fungistatikoak dira, eta, hortaz, onddoaren hazkuntza eta ugalketa eragozten dituzte; gainera, gizakiek ondo jasaten dituzte oro har, eta albo-ondorioak oso urriak dira beste antifungikoekin alderatuta, nahiz eta zenbait kasutan hepatotoxizitatea erregistratu den [23-27]. Hala ere *Candida*ren biofilmen aurkako eraginkortasun baxua dute [28, 29].

1.2. Polienoak

Polienoak garatu ziren lehen sendagai antifungikoak dira, *Streptomyces* espezieetatik eratorriak [30]. Kasu honetan ere ergosterolan eragiten dute, honekin lotzean mintz plasmatikoan poroak eratuz, azkenik zelularen heriotza eraginez [31]. Efektu fungizida izan dezakete onddoaren eta sendagai kontzentrazioaren arabera, hau da, onddoa hiltzera ailega daitezke. Polienoek ergosterolarekiko afinitatea dute, baina giza zelularen mintz plasmatikoan dagoen kolesterolarekin ere elkarreragin dezakete; horren ondorioz, nefrotoxizitatea izan dezakete. Modu topiko edo intrabenosoan ematen dira nagusiki, eta, nahiz eta albo-ondorioak izan, B-anfoterizina, polienorik aipagarrienetariko bat, barreiatutako *Candida* infekzioen aurka gehien erabiltzen den sendagai antifungikoa da.

1.3. Ekinokandinak

Ekinokandinak sendagai antifungikoen familiarik berriena dira eta onddoen horma zelularraren osagai nagusia den 1,3-β-D-glukano polisakaridoaren sintesia galarazten dute. Hori dela eta, onddoaren

hazkundea eta ugalketan eragiten dute, eta baita zelularen morfologia eta hormak ematen duen babes osmotikoan ere [32]. Nahiz eta garestiak izan eta modu intrabenosoan hartu behar diren, fungizidak dira eta segurtasun-profil ona dute, gizakiek hauen itu molekularik ez dutelako [33].

1.4. Pirimidinaren analogoak

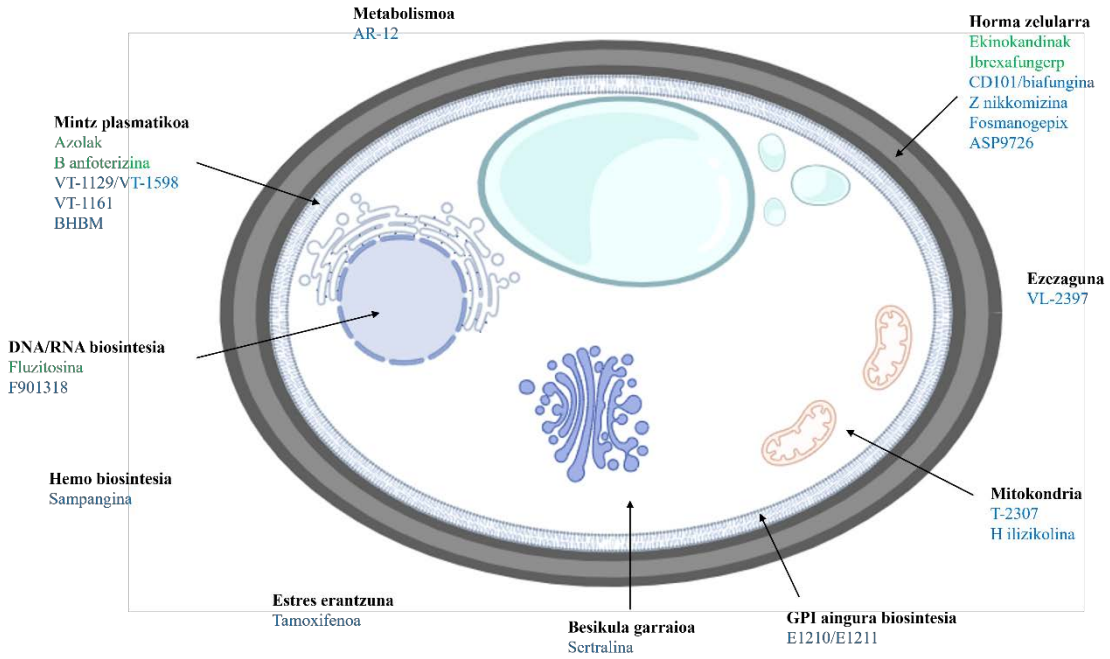
Fluzitosina, edo 5-fluorozitosina, *C. krusei* ez diren *Candida* espezieen aurkako aktibitate fungistatikoa duen pirimidina fluoratua da. Zelulak konposatu hau barneratzen du eta, bertan, 5-fluorourazilo edo 5-fluordeoxiuridina bihurtzen denean RNA eta DNAra lotzen da, hurrenez hurren. Sendagai hau modu oral edo intrabenosoan ematen da eta hezur-muinarekiko eta gibelarekiko toxizitatea aurkeztu dezake [34, 35].

1.5. Alilaminak

Alilaminak, azolen antzera, ergosterolaren biosintesia galarazten dute. Alabaina, modu topikoan administratzen direnez, azaleko mikosien tratamenduan soilik erabiltzen dira. Alilaminek jarduera fungizida aurkezten dute dermatofitoen aurka, eta fungistatiko gisa dihardute *C. albicans*en infekzioak tratatzerako orduan [36]. Talde honetako sendagairik erabiliena terbinafina da eta dermatofitoen infekzioen aurka erabili ohi da. Hala ere, kandidiasien tratamenduan, azaleko kandidiasiaren aurka jarduera erakusten badu ere, azolak lehen lerroko aukeratzat hartzen dira oraindik.

1.6. Beste sendagai antifungikoak

Antifungikoekiko erresistentzia azkar ari da agertzen eta molekula berriak aurkitu behar dira arazo hau gainditzeko. Sendagai antifungiko berriak lortzeko ahaleginak egin dira itu berri zein ezagunetan oinarrituz eta hainbat garapen fase desberdinetan daude. Ikerketa bidean dauden molekula horiek hainbat itu desberdin izan ditzakete onddoaren zelulan (1. Irudia), zelula-hormaren proteinen ainguraleku nagusia den glikosilfosfatidilinositola (E1210 molekula) edo mitokondrioaren mintza (T-2307 molekula) esaterako. Beste molekula batzuek jada erabiliak diren sendagai antifungikoen antzeko funtzioak dituzte; adibidez, VT-1161 eta VT-1129 molekulak, zeintzuk azolen antzekoak diren, eta ASP9726 edo SCY-078 (ibrexafungerp) molekulak ekinokandinen pareko funtzioa dutenak [37, 38]. Elikagaien eta Medikamentuen Administrazioak (ingeleraz *Food and Drug Administration, FDA*) kandidiasi bulbobaginal errepikakorraren tratamendurako onartu zuen ibrexafungerpa 2022an [39]. Bi sendagai antifungikoen hibridoak egiten ere saiatzen ari dira, adibidez 5-fluzitosina eta flukonazola konbinatuz [40].



1. Irudia. Onarturiko antifungikoen (berdez) eta garapen fasean dauden bestelako antifungikoen (urdinez) ituen irudikapena onddo zelula batean. [41]tik egokitua.

1.7. Antifungikoekiko erresistentziak

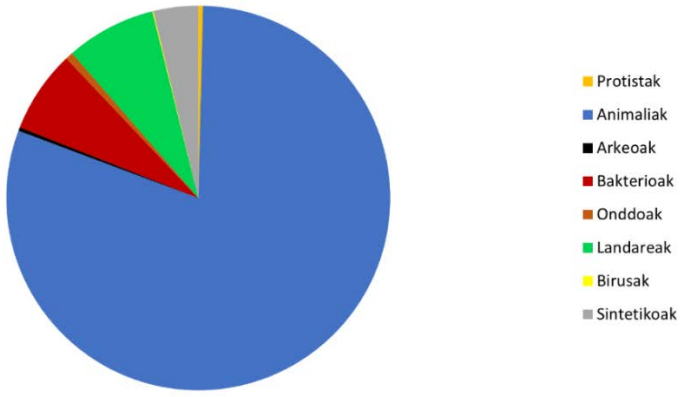
Infekzio fungikoen intzidentziaren handipena, dakarren erikortasun- eta hilkortasun-tasen igoerarekin, sendagai antifungikoen aniztasun mugatuagatik eta andui erresistenteen ugaritzeagatik eman da neurri batean [42]. Sendagai antifungikoekiko erresistentzia bi motatan sailka daiteke, intrintsekoa edo eskuratutakoa. Lehenengoan onddoak erresistentzia du jatorriz, antifungikoaren eraginpean jarri aurretik, adibidez, molekula horrekiko iturik aurkezten ez duelako; bigarren motan, bestalde, erresistentzia antifungikoarekiko esposizioa izan ostean agertzen da [43, 44]. Ikuspuntu kliniko batetik, eskuratutako erresistentzia kezkagarriagoa da gaixotasun bat tratatzerako orduan sor ditzakeen arazoengatik. Gaur egun, eskura dauden antifungiko gehienen aurkako andui erresistenteak behatu egin dira [45]. Mikroorganismoek mekanismo desberdinak izan ditzakete erresistenteak bihurtzeko, adibidez, bide metabolikoa moldatuz, sendagaiaren zelula barneko kontzentrazioa murriztuz edo itua eraldatuz [43]. Adibidez, flukonazolaren kasuan, hau da, gehien erabiltzen den azolaren kasuan, *C. albicans*en erresistentzia-tasa, nahiz eta baxua izan, % 2ra heldu daiteke. Bestalde, *C. glabrata, C. tropicalis eta C. parapsilosis* espezieen erresistentzia-tasak % 2 eta % 13 artekoak dira, eta kasu guztiek goranzko joera erakusten dute. Alabaina, kezkagarriena *C. auris*en kasua izango litzateke, izan ere, isolamenduen % 10ek baino gutxiagok flukonazolarekiko sentikortasuna erakusten dute. Azkenik, *C. krusei*k eragindako

infekzioak ezin daitezke sendagai antifungiko honekin tratatu, espezie horrek erresistentzia intrintsekoa aurkezten baitu [46].

Gainera, simultaneoki hainbat antifungikoen aurkako erresistentziak aurkitu dira andui batzuetan, ingeleraz *MultiDrug Resistant* edo *MDR* mikroorganismoak deritzenetan, eta hauek, gutxienez, bi sendagai antifungikoekiko erresistenteak dira. Kasu hauetan, normalean, erresistentzia intrintseko bat duen mikroorganismoak bigarren erresistentzia bat eskuratzen du, baina espezie sentikorretan ere gerta daiteke [47, 48]. Are gehiago, Ameriketako Estatu Batuetan *C. auris* pan-erresistenteak isolatu egin dira berriki [49], hauek ezagunak diren antifungiko guztiekiko erresistenteak izanik.

3. MIKOSIAK TRATATZEKO ALTERNATIBA BERRIAK: PEPTIDO ANTIMIKROBIANOAK

Ikerlari asko mikroorganismoek eragindako infekzioei aurre egiteko molekula berriak ikertzen ari dira eta, ildo horretan, naturan topa dezakegu behar dugun laguntza; alde horretatik, mikrobioen aurkako peptidoak diren (ingelesetik *Antimicrobial peptides* edo *AMPs*) tamaina txikiko proteinak aipatu beharra dago. Hamar eta 50 aminoazido arteko molekula txiki hauek erreinu guztietan topa ditzakegu, baina gehien aztertutakoak eukariotoetatik datoz [50]. Izaki bizidunen berezko immunitate-sisteman garrantzi handia dute, baina txoko ekologikoetan lehiakideak ezabatzeko ere erabiltzen dira; azken horien adibide bat dira *Bacillus* edo *Streptomyces* bakterioek sortutako peptidoak. Bi bakterio genero horiek oso aztertuak izan dira antibiotiko berrien bila, eta, horiei esker, bazitrazina eta daptomizina bezalako antibiotikoak ditugu gaur egun [51, 52]. Gizakiok ere peptido antimikrobianoak ekoizten ditugu, hauetatik ezagunenetako eta aztertuenetako batzuk giza laktoferrizina eta defensinak direlarik. Molekula hauei buruzko informazioa biltzen duten hainbat datu-base existitzen dira, adibidez, "*the Collection of Antimicrobial Peptides*", non 2336 peptido dauden sartuta [53]. Jatorriaren araberako *AMP*en banaketa 2. Irudian ikus daiteke.

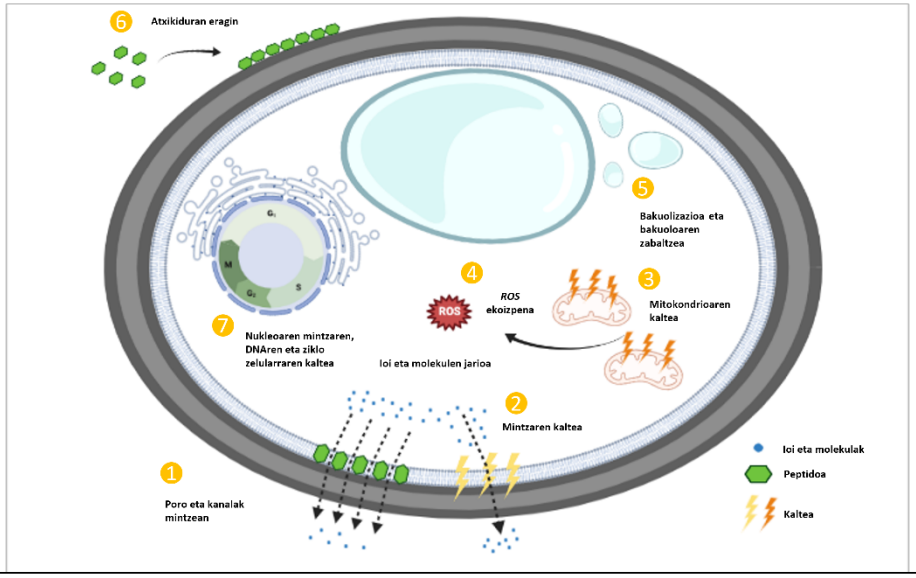


2. Irudia. Jatorriaren araberako *AMP*en banaketa, "*the Collection of Antimicrobial Peptides*" datu-basearen datuak kontuan harturik.

Molekula horiek, normalean, karga positiboa, izaera anfipatikoa eta hondakin hidrofobikoen proportzio altua izaten dute, eta ezaugarri horiek beraien jarduera errazten laguntzen diete. Peptidoak bakterioen mintzetara hurbildu daitezke hauek karga neto negatiboa dutelako, gero peptidoak mintzaren fosfolipidoekin elkartzen dira eta, horren ondorioz, mintzak ezegonkortzen edo hautsi egiten dira, mikroorganismoaren heriotza eraginez [54, 55]. Bestalde, ugaztunen mintzek karga neutroa dutenez, peptidoek ez dute gure zeluletan eraginik [54]. Gainera, bakterio-zelula barnean itu desberdinak izan ditzakete, eta, horrela, zelula-hormaren edo material genetikoaren sintesian eragin dezakete adibidez [56]. Izan ere, peptido hauek aldi berean itu desberdin askotan eragin dezaketela uste da, horrek mikroorganismoek erresistentziak garatzea zailduko lukeelarik [57, 58].

Nahiz eta onura argiak aurkeztu, oso *AMP* gutxi iritsi dira saiakuntza klinikoetara desabantailak ere dituztelako, hala nola, toxizitatea aurkeztu dezaketelako, ekoizpen edota sintesirako garestiak direlako edo egonkortasun baxua izan dezaketelako [59, 60]. Ikertzaileak sekuentziak eraldatzen saiatu dira eragozpen horiek gainditzeko, onurak bultzatzeko eta albo-ondorio kaltegarriei aurre egiteko; sekuentzien eraldaketa honen adibide dira peptidoen ziklizazioa edo D aminoazidoen erabilera [61, 62].

Kandidiasien testuinguruan, nabarmentzekoa da *Candida*ren aurkako peptidoen existentzia. Azken urteetan argitaratutako berrikuspen bibliografiko batean [63] *Candida*ren aurkako 20 *AMP* bildu egin ziren. Peptido horiek hainbat jatorritatik datoz, hala nola, landareetatik, intsektuetatik edo gizakietatik, besteak beste, ekintza-mekanismo desberdinak aurkezten dituztelarik (3. Irudia).



3. Irudia. Legamien aurkako *AMP*en ekintza-mekanismo nagusien irudikapen eskematikoa. [63]tik egokituta.

3.1. Erleak eta erregina-jelea

Erleek, polinizazioa burutzeaz eta eztia ekoizteaz gain, *AMP* ugari sortzen dituzte. Peptido horien ekoizpena funtsezkoa da erleen berezko immunitaterako, izan ere, erlauntza osoa kanpotik etor daitezkeen patogenoetatik babesten laguntzen dute. Peptido horiek erleen odola den hemolinfan, pozoian edo erregina-jelean aurki ditzakegu nagusiki [64].

Hemolinfaren peptidoen artean apidaezina, abaezina, himenoptaezina edo defensinak aurki ditzakegu. Bestalde, pozoian topa daitezkeen nabarmenenak melitina, melektina edo apamina dira. Azkenik, jeleinak, royalisina, apisimina eta apalbumina erregina-jelean topa daitezke. Horiek guztiak helburu medikoekin aztertuak izaten ari dira, infekzioei, minbiziari, inflamazioari edo artritisari aurre egiteko erabilgarriak izan daitezkeela uste baita, besteak beste [64-67]. Jarraian *Candida*ren aurkako jarduera duten peptido batzuk xehetasun handiagoz deskribatzen dira.

3.1.1. Melektina

Melektina izeneko peptidoa udaberriko erlearen (*Melecta albifrons*) pozoiaren osagai nagusia da. Hemezortzi aminoazidoko peptido honek toxikotasun baxua aurkezten du ugaztunen zelulekiko. Hala

ere, mikroorganismoen aurkako jarduera zabala du, *Candida* eta bakterioen aurrean eraginkorra izanik, izan ere, *Candida* minutu gutxi batzuetan hil dezakeela frogatu da [64, 68].

3.1.2. Melitina

Melitina, bestalde, ezti-erle europarraren (*Apis mellifera)* pozoian topa daiteke, eta melektinaren kasuan bezala, pozoiaren osagai nagusia da. Hogeita sei aminoazidoko peptido hau gehien aztertuenetariko bat da, mikroorganismoen aurkako jarduera esanguratsuak aurkezten dituelako; izan ere, kontrol positibo gisa erabiltzen da *AMP*ak ikertzen direnean [63, 69, 70]. Melitinaren *Candida*ren aurkako eraginkortasuna merkaturatutako sendagai antifungikoen parekoa da; izan ere, Do eta kolaboratzaileek [71] egindako ikerketan, melitinak B anfoterizinak baino modu eraginkorragoan hil zuen *Candida*. Melitinak gaitasun zitolitiko handia du, eta hainbat mekanismo erabiltzen ditu mikroorganismoak akabatzeko: peptido gehienek bezala poroak eratzen ditu mintzean, oxigeno-espezie erreaktiboen sorrera sustatzen du, eta zelularen apoptosia eragiten du [70, 72]. Zoritxarrez, gaitasun zitolitiko hori giza zeluletan ere behatu da, eta peptidoak hemolisia eragiten du kontzentrazio baxuetan; ondorioz, ezin da erabili infekzioen tratamendurako [73].

3.1.3. Jeleinak

Jeleinak lau kideko *AMP* familia bat dira, eta ezti-erle europarraren erregina-jelean topa daitezke [74]. Lau peptido horiek zortzi eta bederatzi aminoazidoz osaturik daude eta erleek sortutako gainerako peptido guztietatik desberdinak dira; kasu honetan erle-langileek sortzen dituzte eta erregina-jelera jariatzen dituzte, horrela, elikagaietan aberatsa den konposatu horri mikroorganismoen aurkako babesa ematen diotelarik. Peptido horien tamaina txikia abantaila handia da beste *AMP* batzuekin konparatuta, ikerkuntzarako beharrezkoa den ekoizpen-kostuaren prezioa jaisten baita; gainera, laurek gaitasun hemolitiko txikia erakutsi dute eta, beraz, toxizitate baxua dute [74].

Peptido horiek aminoazido gehienak partekatzen dituzten arren, beraien arteko gaitasun antimikrobianoa oso desberdina dela frogatu da; izan ere, jeleina-IVak ez du mikroorganismoen aurkako jarduerarik aurkeztu, eta jeleina-IIIak, berriz, jarduera-espektro mugatua du, *Candida* onddoaren aurkako eraginkortasunik ez duelarik. Bestalde, lauren artean jeleina-I eta jeleina-II aktiboenak direla frogatu da, mikrobioen aurkako jarduera-espektro zabala erakusten dutelarik [74].

Jeleina-Iak, lauetatik gehien aztertu dena, poroak eratzen ditu mintzean [75], eta gainera, zelularentzat toxikoak diren oxigenoaren espezie erreaktiboen ekoizpena areagotzen duela eta mikroorganismoaren

DNArekin elkarreragiten duela baieztatu da [76]. Esan bezala, peptido horrek mikroorganismoen aurkako jarduera-espektro zabala erakutsi du, hala nola, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Escherichia* edo *Klebsiella* genero bakterianoen [77, 78], *Leishmania* parasitoaren [79] edo *Candida* onddoaren aurkako jarduera aurkeztu duelarik [76]. Bere mikroorganismoen aurkako jarduera eta egonkortasuna hobetzeko peptido hau eraldatua izan da ikerketa batzuetan,etorkizun handiko emaitzak argitaratu direlarik [78, 80].

Bestalde, jeleina-IIak, jeleina-Iean behatutakoaren antzeko jarduera-espektroa du, nahiz eta bakterio-espezie batzuen aurkako (*Salmonella paratyphi* edo *Listeria monocytogenes*) jarduera baxuagoa erakutsi duen [74, 81]. Fontana eta kolaboratzaileek [74]jeleina-I eta jeleina-IIak *C. albicans* espeziearen aurkako antzeko jarduera zutela baieztatu zuten [74]. Jeleina-IIarekin burututako azterlan batean [82] peptido horrek *Candida* generoaren bost espezie arruntenen aurkako jarduera duela frogatu zuten, espezieen artean *C. albicans* eta *C. auris* zeudelarik [82]. Gainera, peptidoaren sekuentziaren eraldaketak burutu ziren haren jarduera indartuz, eta, horrela, jelleina-I peptidoarekin lortutako emaitzen emaitza antzekoak lortuz; are gehiago, peptido eraldatu honetan peptido originalean baino segurtasun-profil hobea lortu zuten.

Ondorio gisa, onddo patogeno erresistenteen mehatxua dela kausa, konposatu berriak ikertzea beharrezkoa suertatzen ari da etorkizunean mikosi hauei aurre egiteko, horien artean erleetatik eratorritako peptido antimikrobianoak etorkizun handiko alternatiba gisa aurkezten direrarik.

ESKER ONAK

Aitzol Perez-Rodriguez eta Marta Bregón-Villahoz Euskal Herriko Unibertsitatearen aurre-doktoretza programen finantzaketa jaso dute (PIF17/167 eta PIF19/316). Eusko Jaurlaritzak (IT1607-22) eta Espainiako Zientzia eta Berrikuntza Ministerioak (PID2020-117983RB-I00) ikerketa taldeari emandako finantziazioa eskertu nahi dute egileek.

3. BIBLIOGRAFIA

[1] HAWKSWORTH, D. L. eta LÜCKING, R. 2017. << Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species >>. *Microbiology spectrum***, 5,** DOI: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0052-2016.

[2] JANBON, G., QUINTIN, J., LANTERNIER, F. eta D'ENFERT, C. 2019. << Studying fungal pathogens of humans and fungal infections: fungal diversity and diversity of approaches >>. *Genes and immunity***, 20,** 403–414. DOI: 10.1038/s41435-019-0071-2.

[3] CASADEVALL, A., HEITMAN, J. eta BUCKLEY, M. 2008. << The Fungal Kingdom: diverse and essential roles in earth's ecosystem >>. *American Society for Microbiology* DOI: 10.1128/AAMCol.2Nov.2007.

[4] American Society for Microbiology. 2019. *One Health, Fungal Pathogens of Humans, Animals, and Plants: Report on an American Academy of Microbiology Colloquium Held in Washington, DC, on October 18, 2017.* American Society for Microbiology, USA.

[5] LASS-FLÖRL, C., KANJ, S. S., GOVENDER, N. P., THOMPSON, G. R., OSTROSKY-ZEICHNER, L. eta GOVRINS, M. A. 2024. << Invasive candidiasis >>. *Nature Reviews Disease Primers***, 10,** 20. DOI: 10.1038/s41572-024-00503-3.

[6] BONGOMIN, F., GAGO, S., OLADELE, R. O. eta DENNING, D. W. 2017. << Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision >>. *Journal of fungi***, 3,** 57. DOI: 10.3390/jof3040057.

[7] SATI, H., BEARDSLEY, J., ALASTRUEY-IZQUIERDO, A., eta kol. 2022. << WHO fungal priority pathogens list to guide research development and public health >>. *World Health Organization* DOI: 10.13140/rg.2.2.31126.63040.

[8] NUCCI, M., QUEIROZ-TELLES, F., TOBÓN, A. M., RESTREPO, A. eta COLOMBO, A. L. 2010. << Epidemiology of Opportunistic Fungal Infections in Latin America >>. *Clinical Infectious Diseases***, 51,** 561–570. DOI: 10.1086/655683.

[9] TAN, G. S. E. eta HSU, L. Y. 2018. << Overview of Fungal Infections >>. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.98320-X.

[10] SARDI, J. C. O., SCORZONI, L., BERNARDI, T., FUSCO-ALMEIDA, A. M. eta MENDES GIANNINI, M. J. S. YR 2013. 2013. << *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options >>. *Journal of Medical Microbiology*, **62,** 10–24. DOI: 10.1099/jmm.0.045054-0.

[11] TSO, G. H. W., REALES-CALDERON, J. A., TAN, A. S. M., eta kol. 2018. << Experimental evolution of a fungal pathogen into a gut symbiont >>. *Science***, 362,** 589–595. DOI: 10.1126/science.aat0537.

[12] LEWIS, M. A. O. eta WILLIAMS, D. W. 2017. << Diagnosis and management of oral candidosis >>. *British dental journal***, 223,** 675–681. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.886.

[13] CLANCY, C. J. eta NGUYEN, M. H. 2018. << Diagnosing invasive candidiasis >>. *Journal of clinical microbiology***, 56,** 1909. DOI: 10.1128/JCM.01909-17.

[14] DENNING, D. W., KNEALE, M., SOBEL, J. D. eta RAUTEMAA-RICHARDSON, R. 2018. << Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review >>. *The Lancet infectious diseases***, 18,** e339–e347. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8.

[15] BARANTSEVICH, N. eta BARANTSEVICH, E. 2022. << Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis >>. *Antibiotics***, 11,** 718. DOI: 10.3390/antibiotics11060718.

[16] PUIG-ASENSIO, M., RUIZ-CAMPS, I., FERNÁNDEZ-RUIZ, M., eta kol. 2015. << Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain >>. *Clinical Microbiology and Infection***, 21,** 491.e1–491.e10. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.12.027.

[17] PEMÁN, J. eta SALAVERT, M. 2013. << Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongos filamentosos y levaduras >>. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica***, 31,** 328–341. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.02.002.

[18] KHAN, H. A., BAIG, F. K. eta MEHBOOB, R. 2017. << Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance >>. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine***, 7,** 478–482. DOI: 10.1016/j.apjtb.2017.01.019.

[19] QUINDÓS, G., MARCOS-ARIAS, C., SAN-MILLÁN, R., MATEO, E. eta ERASO, E. 2018. << The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris* >>. *International Microbiology***, 21,** 107–119. DOI: 10.1007/s10123-018-0014-1.

[20] RAMOS-MARTÍNEZ, A., PINTOS-PASCUAL, I., GUINEA, J., eta kol. 2022. << Impact of the COVID-19 Pandemic on the Clinical Profile of Candidemia and the Incidence of Fungemia Due to Fluconazole-Resistant *Candida parapsilosis* >>. *Journal of Fungi***, 8,** 451. DOI: 10.3390/jof8050451.

[21] ALCOCEBA, E., GÓMEZ, A., LARA-ESBRÍ, P., eta kol. 2022. << Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* clonally related genotypes: first report proving the presence of endemic isolates harbouring the Y132F *ERG11* gene substitution in Spain >>. *Clinical Microbiology and Infection***, 28,** 1113–1119. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.02.025.

[22] BERDIEKE, G., KATRIEN, L., ISABEL, S., MARIJKE, H. eta PIERRE, B. 2018. << Clonal Spread of *Candida glabrata* Bloodstream Isolates and Fluconazole Resistance Affected by Prolonged Exposure: a 12-Year Single-Center Study in Belgium >>. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy***, 62,** 10.1128/aac.00591–18. DOI: 10.1128/aac.00591-18.

[23] ROBERTS, J. K., STOCKMANN, C., CONSTANCE, J. E., eta kol. 2014. << Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterials, Antifungals, and Antivirals Used Most Frequently in Neonates and Infants >>. *Clinical pharmacokinetics***, 53,** 581–610. DOI: 10.1007/s40262-014-0147-0.

[24] ZONIOS, D. I. eta BENNETT, J. E. 2008. << Update on azole antifungals >>. *Seminars in respiratory and critical care medicine***, 29,** 198–210. DOI: 10.1055/s-2008-1063858.

[25] BELLMANN, R. eta SMUSZKIEWICZ, P. 2017. << Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients >>. *Infection***, 45,** 737–779. DOI: 10.1007/s15010-017-1042-z.

[26] ALLEN, D., WILSON, D., DREW, R. eta PERFECT, J. 2015. << Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management >>. *Expert Review of Anti-infective Therapy***, 13,** 787–798. DOI: 10.1586/14787210.2015.1032939.

[27] MAERTENS, J. A. 2004. << History of the development of azole derivatives >>. *Clinical Microbiology and Infection***, 10,** 1–10. DOI: 10.1111/j.1470-9465.2004.00841.x.

[28] KUHN, D. M., George T., Chandra J., MUKHERJEE, P. K. eta GHANNOUM, M. A. 2002. << Antifungal Susceptibility of *Candida* Biofilms: Unique Efficacy of Amphotericin B Lipid Formulations and Echinocandins >>. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy***, 46,** 1773–1780. DOI: 10.1128/aac.46.6.1773-1780.2002.

[29] CHANDRA, J., KUHN, D. M., MUKHERJEE, P. K., HOYER, L. L., MCCORMICK, T. eta GHANNOUM, M. A. 2001. << Biofilm Formation by the Fungal Pathogen *Candida albicans*: Development, Architecture, and Drug Resistance >>. *Journal of Bacteriology***, 183,** 5385–5394. DOI: 10.1128/jb.183.18.5385-5394.2001.

[30] HAZEN, E. L. eta BROWN, R. 1951. << Fungicidin, an antibiotic produced by a soil actinomycete >>. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)***, 76,** 93–97. DOI: 10.3181/00379727-76-18397.

[31] PERLIN, D. S., RAUTEMAA-RICHARDSON, R. eta ALASTRUEY-IZQUIERDO, A. 2017. << The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management >>. *The Lancet Infectious Diseases***, 17,** e383–e392. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30316-X.

[32] PERLIN, D. S. 2014. << Echinocandin Resistance, Susceptibility Testing and Prophylaxis: Implications for Patient Management >>. *Drugs***, 74,** 1573–1585. DOI: 10.1007/s40265-014-0286-5.

[33] PARAMYTHIOTOU, E., FRANTZESKAKI, F., FLEVARI, A., ARMAGANIDIS, A. eta DIMOPOULOS, G. 2014. << Invasive Fungal Infections in the ICU: How to Approach, How to Treat >>. *Molecules***, 19,** 1119. DOI: 10.3390/molecules19011085.

[34] SIGERA, L. S. M. eta DENNING, D. W. 2023. << Flucytosine and its clinical usage >>. *Therapeutic Advances in Infection***, 10,** 20499361231161387. DOI: 10.1177/20499361231161387.

[35] BASSETTI, M., PEGHIN, M. eta TIMSIT, J. 2016. << The current treatment landscape: candidiasis >>. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy***, 71,** ii13–ii22. DOI: 10.1093/jac/dkw392.

[36] RYDER, N. S., WAGNER, S. eta LEITNER, I. 1998. << In vitro activities of terbinafine against cutaneous isolates of *Candida albicans* and other pathogenic yeasts >>. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy***, 42,** 1057–1061. DOI: 10.1128/AAC.42.5.1057.

[37] MOTA, F. C., DEVENEY, D., KRUPANANDAN, H., eta kol. 2021. << The Future of Antifungal Drug Therapy: Novel Compounds and Targets >>. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy***, 65,** 10.1128/aac.01719–20. DOI: 10.1128/aac.01719-20.

[38] WIEDERHOLD, N. P. eta PATTERSON, T. F. 2015. << What's new in antifungals: an update on the in-vitro activity and in-vivo efficacy of new and investigational antifungal agents >>. *Current opinion in infectious diseases***, 28,** 539–545.

[39] PHILLIPS, N. A., ROCKTASHEL, M. eta MERJANIAN, L. 2023. << Ibrexafungerp for the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: Design, Development and Place in Therapy >>. *Drug design, development and therapy***, 17,** 363–367. DOI: 10.2147/DDDT.S339349.

[40] FANG, X., LI, D., TANGADANCHU, V. K. R., GOPALA, L., GAO, W. eta ZHOU, C. 2017. << Novel potentially antifungal hybrids of 5-flucytosine and fluconazole: Design, synthesis and bioactive evaluation >>. *Bioorganic & medicinal chemistry letters***, 27,** 4964–4969. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.10.020.

[41] PIANALTO, K. M. eta ALSPAUGH, J. A. 2016. << New Horizons in Antifungal Therapy >>. *Journal of Fungi***, 2,** 26. DOI: 10.3390/jof2040026.

[42] SARDI, J. C. O., SCORZONI, L., BERNARDI, T., FUSCO-ALMEIDA, A. M. eta MENDES GIANNINI, M. J. S. 2013. << *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options >>. *Journal of Medical Microbiology,* **62,** 10–24. DOI: 10.1099/jmm.0.045054-0.

[43] QUINDÓS G. 2015. *Micología clínica.* Elsevier, España.

[44] TORTORANO, A. M., PRIGITANO, A., MORRONI, G., BRESCINI, L. eta BARCHIESI, F. 2021. << Candidemia: Evolution of Drug Resistance and Novel Therapeutic Approaches >>. *Infection and drug resistance***, 14,** 5543–5553. DOI: 10.2147/IDR.S274872.

[45] PERLIN, D. S., SHOR, E. eta ZHAO, Y. 2015. << Update on Antifungal Drug Resistance >>. *Current Clinical Microbiology Reports***, 2,** 84–95. DOI: 10.1007/s40588-015-0015-1.

[46] BERKOW, E. L. eta LOCKHART, S. R. 2017. << Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective >>. *Infection and drug resistance***, 10,** 237–245. DOI: 10.2147/IDR.S118892.

[47] PAIVA, J. eta PEREIRA, J. M. 2023. << Treatment of invasive candidiasis in the era of *Candida* resistance >>. *Current opinion in critical care***, 29,** 457–462.

[48] ARENDRUP, M. C. eta PATTERSON, T. F. 2017. << Multidrug-Resistant *Candida*: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment >>. *The Journal of infectious diseases***, 216,** S445–S451. DOI: 10.1093/infdis/jix131.

[49] JACOBS, S. E., JACOBS, J. L., DENNIS, E. K., eta kol. 2022. << *Candida auris* Pan-Drug-Resistant to Four Classes of Antifungal Agents >>. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy***, 66,** 53. DOI: 10.1128/aac.00053-22.

[50] KUMAR, P., KIZHAKKEDATHU, J. N. eta STRAUS, S. K. 2018. << Antimicrobial Peptides: Diversity, Mechanism of Action and Strategies to Improve the Activity and Biocompatibility In Vivo >>. *Biomolecules***, 8,** DOI: 10.3390/biom8010004.

[51] GANESAN, N., MISHRA, B., FELIX, L. eta MYLONAKIS, E. 2023. << Antimicrobial Peptides and Small Molecules Targeting the Cell Membrane of *Staphylococcus aureus* >>. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR***, 87,** e0003722–22. Epub 2023 Apr 27. DOI: 10.1128/mmbr.00037-22.

[52] Jaspreet Kaur Boparai eta Pushpender Kumar Sharma. 2020. << Mini Review on Antimicrobial Peptides, Sources, Mechanism and Recent Applications >>. *Protein & Peptide Letters***, 27,** 4–16. DOI: 10.2174/0929866526666190822165812.

[53] WAGHU, F. H. eta IDICULA-THOMAS, S. 2020. << Collection of antimicrobial peptides database and its derivatives: Applications and beyond >>. *Protein Science***, 29,** 36–42. DOI: 10.1002/pro.3714.

[54] EBENHAN, T., GHEYSENS, O., KRUGER, H. G., ZEEVAART, J. R. eta SATHEKGE, M. M. 2014. << Antimicrobial Peptides: Their Role as Infection-Selective Tracers for Molecular Imaging >>. *BioMed Research International***, 2014,** 867381. DOI: 10.1155/2014/867381.

[55] YEUNG, A. T. Y., GELLATLY, S. L. eta HANCOCK, R. E. W. 2011. << Multifunctional cationic host defence peptides and their clinical applications >>. *Cellular and Molecular Life Sciences***, 68,** 2161–2176. DOI: 10.1007/s00018-011-0710-x.

[56] NGUYEN, L. T., HANEY, E. F. eta VOGEL, H. J. 2011. << The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action >>. *Trends in biotechnology***, 29,** 464–472. DOI: 10.1016/j.tibtech.2011.05.001.

[57] FJELL, C. D., HISS, J. A., HANCOCK, R. E. W. eta SCHNEIDER, G. 2012. << Designing antimicrobial peptides: form follows function >>. *Nature Reviews Drug Discovery***, 11,** 37–51. DOI: 10.1038/nrd3591.

[58] PESCHEL, A. eta SAHL, H. 2006. << The co-evolution of host cationic antimicrobial peptides and microbial resistance >>. *Nature Reviews Microbiology***, 4,** 529–536. DOI: 10.1038/nrmicro1441.

[59] BRAY, B. L. 2003. << Large-scale manufacture of peptide therapeutics by chemical synthesis >>. *Nature Reviews Drug Discovery***, 2,** 587–593. DOI: 10.1038/nrd1133.

[60] MA, T., LIU, Y., YU, B., eta kol. 2024. << DRAMP 4.0: an open-access data repository dedicated to the clinical translation of antimicrobial peptides >>. *Nucleic acids research***, 53,** D403–D410. DOI: 10.1093/nar/gkae1046.

[61] ZAET, A., DARTEVELLE, P., DAOUAD, F., eta kol. 2017. << D-Cateslytin, a new antimicrobial peptide with therapeutic potential >>. *Scientific Reports***, 7,** 15199. DOI: 10.1038/s41598-017-15436-z.

[62] TROEIRA HENRIQUES, S., LAWRENCE, N., CHAOUSIS, S., eta kol. 2017. << Redesigned Spider Peptide with Improved Antimicrobial and Anticancer Properties >>. *ACS Chemical Biology***, 12,** 2324–2334. DOI: 10.1021/acschembio.7b00459.

[63] PEREZ-RODRIGUEZ, A., ERASO, E., QUINDÓS, G. eta MATEO, E. 2022. << Antimicrobial Peptides with Anti-*Candida* Activity >>. *International Journal of Molecular Sciences***, 23,** 9264. DOI: 10.3390/ijms23169264.

[64] ROY, D., CHETTRI, A., BOSE, M., eta kol. 2023. << Pharmacological and therapeutic potential of honey bee antimicrobial peptides: bee antimicrobial peptides >>. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB)***, 60,** 365–384.

[65] KO, S. J., PARK, E., ASANDEI, A., eta kol. 2020. << Bee venom-derived antimicrobial peptide melectin has broad-spectrum potency, cell selectivity, and salt-resistant properties >>. *Scientific Reports***, 10,** 10145. DOI: 10.1038/s41598-020-66995-7.

[66] MACHADO, A., TOUBARRO, D., BAPTISTA, J., TEJERA, E. eta ÁLVAREZ-SUÁREZ, J. M. 2025. << Selected honey as a multifaceted antimicrobial agent: review of compounds, mechanisms, and research challenges >>. *Future microbiology***, 20,** 589–610. DOI: 10.1080/17460913.2025.2498233.

[67] YANAN, W., WENJIE, J., YANYING, S., eta kol. 2025. << Investigating the immunomodulatory effects of honeybee venom peptide apamin in *Drosophila* platforms >>. *Infection and immunity***, 93,** 131. DOI: 10.1128/iai.00131-25.

[68] SLANINOVÁ, J., PUTNOVÁ, H., BOROVIČKOVÁ, L., eta kol. 2011. << The antifungal effect of peptides from hymenoptera venom and their analogs >>. *Central European Journal of Biology***, 6,** 150–159. DOI: 10.2478/s11535-010-0111-4.

[69] AZKARGORTA, M., BREGÓN-VILLAHOZ, M., ESCOBES, I., eta kol. 2020. << In-depth proteomics and natural peptidomics analyses reveal antibacterial peptides in human endometrial fluid >>. *Journal of Proteomics***, 216,** 103652. DOI: 10.1016/j.jprot.2020.103652.

[70] LEE, J. eta LEE, D. G. 2014. << Melittin triggers apoptosis in *Candida albicans* through the reactive oxygen species-mediated mitochondria/caspase-dependent pathway >>. *FEMS microbiology letters***, 355,** 36–42. DOI: 10.1111/1574-6968.12450.

[71] DO, N., WEINDL, G., GROHMANN, L., eta kol. 2014. << Cationic membrane-active peptides – anticancer and antifungal activity as well as penetration into human skin >>. *Experimental dermatology***, 23,** 326–331. DOI: 10.1111/exd.12384.

[72] MATSUZAKI, K., YONEYAMA, S. eta MIYAJIMA, K. 1997. << Pore formation and translocation of melittin >>. *Biophysical journal***, 73,** 831–838. DOI: 10.1016/S0006-3495(97)78115-3.

[73] ASKARI, P., NAMAEI, M. H., GHAZVINI, K. eta HOSSEINI, M. 2021. << In vitro and in vivo toxicity and antibacterial efficacy of melittin against clinical extensively drug-resistant bacteria >>. *BMC pharmacology & toxicology***, 22,** 42. DOI: 10.1186/s40360-021-00503-z.

[74] FONTANA, R., MENDES, M. A., SOUZA, B. M. d., eta kol. 2004. << Jelleines: a family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (*Apis mellifera*) >>. *Peptides***, 25,** 919–928. DOI: 10.1016/j.peptides.2004.03.016.

[75] DOS SANTOS CABRERA, M. P., BALDISSERA, G., SILVA-GONÇALVES, L.,da Costa, eta kol. 2014. << Combining Experimental Evidence and Molecular Dynamic Simulations To Understand

the Mechanism of Action of the Antimicrobial Octapeptide Jelleine-I >>. *Biochemistry***, 53,** 4857–4868. DOI: 10.1021/bi5003585.

[76] JIA, F., WANG, J., PENG, J., eta kol. 2018. << The in vitro, in vivo antifungal activity and the action mode of Jelleine-I against *Candida* species >>. *Amino acids***, 50,** 229–239. DOI: 10.1007/s00726-017-2507-1.

[77] SHEN, P., DING, K., WANG, L., eta kol. 2023. << In vitro and in vivo antimicrobial activity of antimicrobial peptide Jelleine-I against foodborne pathogen *Listeria monocytogenes* >>. *International journal of food microbiology***, 387,** 110050. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2022.110050.

[78] JIA, F., ZHANG, Y., WANG, J., eta kol. 2019. << The effect of halogenation on the antimicrobial activity, antibiofilm activity, cytotoxicity and proteolytic stability of the antimicrobial peptide Jelleine-I >>. *Peptides***, 112,** 56–66. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.11.006.

[79] ZAHEDIFARD, F., LEE, H., NO, J. H., eta kol. 2020. << Comparative study of different forms of Jellein antimicrobial peptide on *Leishmania* parasite >>. *Experimental parasitology***, 209,** 107823. DOI: 10.1016/j.exppara.2019.107823.

[80] JIA, F., YU, Q., WANG, R., eta kol. 2023. << Optimized Antimicrobial Peptide Jelleine-I Derivative Br-J-I Inhibits *Fusobacterium Nucleatum* to Suppress Colorectal Cancer Progression >>. *International Journal of Molecular Sciences***, 24,** 1469. DOI: 10.3390/ijms24021469.

[81] ROMANELLI, A., MOGGIO, L., MONTELLA, R. C., eta kol. 2011. << Peptides from Royal Jelly: studies on the antimicrobial activity of jelleins, jelleins analogs and synergy with temporins >>. *Journal of peptide science : an official publication of the European Peptide Society***, 17,** 348–352. DOI: 10.1002/psc.1316.

[82] PEREZ-RODRIGUEZ, A., LARGO, E., DIAZ-JORGE, A., eta kol. 2025. << Enhanced anti-*Candida* activity and mode of action of JII-R1, a jelleine-II peptide derivative of royal jelly origin >>. *Heliyon***, 11,** e44046. DOI: 10.1016/j.heliyon.2025.e44046.