항균코팅제 개발에 대한 최근 연구동향

경상대학교 조주현 교수

1. 개요

최근 들어 노인, 암환자, 장기이식환자, 면역억제제 사용 환자의 증가와 더불어 카테터 삽입 및 기타 시술 등 침습성 처치의 증가, 항생제 내성균의 출현 및 병원의 대형화로 인해 의료감염(Healthcare associated infection, HAI)이 증가하고 있는 추세이며, 미국의 경우 매년 약 200만 명의 의료감염 환자가 발생하고 그 중 10만 여명이 사망하고 있다 [1]. 질병관리본부에 따르면 국내에서도 한해 약 3,700여건의 의료감염이 보고되었으며, 감염 1건당 재원일수는 평균 12일, 치료비용은 65-635만원이 소요되는 것으로 나타났다(2010, 질병관리본부 통계치). 의료감염은 주로 세균 집락형성과 감염에 취약한 의료장비 또는 조직공학 구조물에 의해 유발되는데, 대표적인 예로는 중심정맥관 연관 혈류감염(central line-associated bloodstream infection, CLA-BSI), 카테터 연관 요로감염(catheter-associated urinary tract infection, CA-UTI), 수술부위 감염(surgical site infection, SSI), 인공호흡기 연관 폐렴(ventilator associated Pneumoniae, VAP) 등이 있다.

대부분의 세균은 고체표면에 부착하여 세포외 고분자물질(세포외 DNA, 다당류, 단백질)을 분비, 생물학을 형성하는데 이를 바이오필름(biofilm)이라 한다. 형성된 세균 바이오필름은 중이염, 골수염, 폐렴과 같은 광범한 감염증의 원인이 되며, 특히 인공삽입물이나 카테터와 같은 의료기구를 체내 삽입한 환자와 면역계 이상 환자는 바이오필름을 통한 세균 감염에 따른 합병증 문제가 더욱 심각하다. 바이오필름 내의 세균은 바이오필름 형성으로 인한 약물의 세균 내로의 유체역학적 전단력 저하, 양분 부족, 성장속도 저하, 세균의 스트레스 반응 등의 복합적 원인으로 인해 부유 상태의 세균보다 항생물질에 대한 저항성이 10배에서 1,000배 이상 높다 [2]. 이미 형성된 바이오필름을 제거하려면 고농도의 항생물질을 투여할 수 밖에 없는데, 이 경우 주변 조직에 심각한 손상을 줄 뿐만 아니라 내성균을 출현의 위험성이 커진다. 따라서 의

료감염을 효과적으로 억제하기 위해서는 바이오필름의 형성을 사전에 방지하는 것이 다른 어떤 치료보다 중요하다.

항균코팅제는 기재 표면에 항균성을 부여하고 바이오필름 형성을 방지하기 위한 코팅제로서 주로 기재 표면에 금속 유도체, 폴리암모늄염, 항생제와 같은 항균제를 고정하거나 도포하는 방식으로 사용된다. 하지만 기존의 항균제 코팅은 독성과 염증 유발 같은 생체 내 부작용을 일으킬 수 있으며, 예방적 목적으로 사용되는 항생제의 경우 항생제 내성균에 작용하지 않거나 항생제 내성을 증가 시키는 문제가 존재 한다 [3]. 이러한 문제를 해결하기 위해 최근 들어서는 생체 유래로 독성이 없으며 항생제 내성균에도 강력한 항균력을 지닌 항균펩타이드(antimicrobial peptide)를 이용하여 항균코팅제를 개발하려는 시도가 이루어지고 있다. 본 논고에서는 항균코팅제에 사용되는 항균제의 종류 및 특징과 고정 방법(immobilization strategy) 에 대해 개괄한 다음, 항균펩타이드를 이용한 항균코팅제 개발에 대한 최근 연구 동향에 대해 살펴보고자 한다.

2. 항균코팅제에 사용되는 항균제의 종류 및 특징

많은 항균제들이 병원성 미생물의 부착 및 증식을 방지하기 위해 기재 표면에 고정되어 임상적으로 사용되거나 또는 연구되고 있다. 항균코팅에 사용되는 주요 항균제는 다음과 같다.

2.1. 항생제

Aminoglycoside, quinolone, glycopeptide, tetracycline 계열 등의 다양한 항생제를 표면에 고정 또는 도포함으로써 병원균 감염을 억제하고자 많은 연구가 진행되었으며, 특히 nitrofural, sparfloxacin, rifampin, minocycline이 함침된 카테터의 경우 상용화 되어 카테터 관련 감염을 억제하기 위해 사용되고 있다 [4-6]. 하지만 항생제 코팅은 코팅된 항생제에 저항을 가지는 항생제 내성 병원균에 의한 감염은 억제할 수 없으며, 또한 항생제 내성 문제를 야기 시킬 수 있다는 점에서 사용이 제한적이다.

2.2. 은(silver)

은은 현재까지 가장 많이 사용되고 있는 항균제이다. 금속상태의 은은 수용액 상태에서 산화되어 은 이온을 방출한다. 방출된 은 이온은 단백질과 결합을 통한 불활성화, DNA와 결합을 통한 복제 억제, 활성화산소(ROS) 생성, 막 기능(membrane potential) 손상 등을 유발하여 항균작용을 나타낸다. 은 이온 방출 코팅은 은 코팅, 은 합금 코팅, 은 함유 중합체, 은 나노입자로 나뉘는데 이 중 임상적으로 가장 많이

연구가 되어있는 것은 은 합금 코팅이지만 항균력이 낮아 최근에는 은 나노입자가 주목받고 있다. 은 나노입자는 은의 표면적을 최대화하여 강한 항균효과를 가짐으로써 의료기기 코팅 뿐 만 아니라 다양한 분야에 활용되고 있다. 하지만 최근 은 나노입자에 대한 독성문제가 제기되면서 많은 연구가 필요한 실정이다 [7].

2.3. Quaternary ammonium compounds (QAC)

QAC는 양전하를 띤 양친매성 고분자(NR_4^+, R= alkyl group or aryl group)로서 의료용으로 가장 널리 사용되는 항균제 중 하나이다. QAC는 음전하를 가진 세균 표면 결합하여 세포막을 파괴함으로써 항균력을 나타낸다. 하지만 사차암모늄을 포함하는 합성 중합체의 대다수가 생체적합성(biocompatible) 및 생분해성(biodegradable)이 떨어지는 문제가 있어 이를 보완할 필요가 있으며, 최근에는 chitosan 같은 양전하를 가진 천연 고분자 물질을 대신 사용하려는 시도가 이루어지고 있다 [8].

2.4. Chlorhexidine

Chlorhexidine은 양이온성 bisbiguanide로 QAC와 마찬가지로 음전하를 가진 세균 표면 결합하여 세포막을 파괴함으로써 항균력을 나타낸다. 낮은 농도에서는 bacteriostatic activity, 높은 농도에서는 bactericidal activity를 가지며, 포유동물 세포에 대한 독성은 상대적으로 낮다. 주로 치과용 소비재에 사용 되어 왔으며, 최근 들어 나노입자 형태로 카테터 코팅에 이용하려는 시도가 이루어지고 있다 [9,10].

2.5. Triclosan

Triclosan은 광범위한 항균활성을 나타내는 유기화합물로 세균 효소(enoyl-acyl carrier protein reductase)와 결합하여 지방산 합성을 저해한다. 하지만 환경독성 야기와 내분비계 교란물질(endocrine disrupter)로의 작용 가능성으로 인해 최근 들어 몇몇 국가에서는 사용을 금지하였다 [11,12].

2.6. 효소

항균코팅에 주로 사용되는 효소는 hydrolytic enzyme과 quorum quenching enzyme이다. Hydrolytic enzyme은 세균의 주요 구성물이나 바이오필름 형성 과정에 관여하는 세포외 고분자물질을 분해하는 효소로서, 대표적으로 세균 세포벽의 구성물질인 펩티도글리칸을 분해하는 lysozyme을 들 수 있다 [13,14]. Quorum quenching enzyme은 세균의 정족수 인식(quorum sensing)에 신호전달물질로 사용되는 acylhomoserine lactone(AHL)을 분해함으로써 병원성 화합물(virulence

compound) 생성 및 바이오필름 형성을 억제하며, 대표적으로 AHL acylase를 들 수 있다 [15]. 효소는 항균코팅에 사용되는 은이나 항생제 등 다른 항균제에 비해 안전하고 내성유발 가능성이 적다는 장점이 있으나, 생산비용이 비싸고 극한 조건(예를 들어 코팅된 의료기기의 멸균, 보관 및 운반 과정)에서 불활성화 되는 단점이 있어 실용화에 문제점이 있다.

2.7. Nitric oxide (NO)

Nitric oxide는 질산화 스트레스(nitrosative stress)와 산화적 스트레스(oxidative stress)를 유발하여 항균력을 나타내는 것으로 잘 알려져 있다. 항균코팅 시에는 중합체에 NO donor인 *S*-nitrosothiol [S-Nitroso-N-N-acetyl-$_{DL}$-penicillamine 또는 *S*-nitrosoglutathione]을 함침 시켜 NO가 방출되어 작용하도록 한다. NO는 half-life가 불과 몇 초밖에 되지 않기 때문에 방출 정도를 잘 조절하지 못 할 경우 항균코팅제로의 사용이 제한적이다 [16,17].

3. 항균제의 고정 방법(immobilization strategy)

기재 표면에 항균제를 고정하는데 에는 다음과 같은 방법이 이용된다. i) “graft to” 방식은 항균제를 기재 표면에 링커(linker)를 이용하여 공유결합(covalent bond)을 통해 연결하는 방법이다. ii) “physical adsorption” 방식은 공유결합이 아닌 강력한 다중결합(multidentate interaction)을 통해 항균제를 기재 표면에 물리적으로 흡착시키는 방법이다. iii) “as-formed” 방식은 기재 형성 시 항균제를 포함시키는 방법이다. iv) “graft-from” 방식은 기재 표면에 공유결합으로 연결되어 있는 개시점(initiator)으로부터 항균제를 합성하는 방법이다 (**그림1**).

3.1. Graft-to

항균제를 기재 표면에 고정시키는데 가장 많이 사용되는 방법으로 먼저 기재 표면에 작용기(amine, carboxylic acid, aldehyde 또는 thiol)를 부여하여 활성화시킨 다음, succinimide, carbodiimide, maleimide 또는 aldehyde와 같은 작용기를 가지는 헤테로 링커를 이용해 항균제와의 공유결합이 이루어지도록 한다. 이때 링커에 polyethyleneglycol과 같은 spacer를 포함시켜 항균제의 자유도를 높임으로써 항균제의 효과적인 작용을 기대할 수 있다 [18].

3.2. Physical adsorption

공유결합을 통해 항균제를 기재 표면에 고정시키는 것이 아니라 수소결합, 이온결합

과 같은 다수의 비공유결합(noncovalent bond)를 통해 고정하는 방법으로, 대표적인 예로는 중합체 간의 다중결합을 통해 중합체를 표면에 결합시키는 layer-by-layer film을 들 수 있다. 또 다른 예로는 서로 반대되는 전하를 가진 작은 크기의 항균제와 기재 표면을 charge pairing을 통해 결합시키는 방법이 있다 [19].

3.3. As-formed

기재의 기질(substrate)을 형성하는데 사용되는 중합체 내에 항균제를 내포하는 전략으로 기질 형성 전에 항균제를 혼합해줌으로써 기질 형성과정(중합체 간의 crosslinking과 엉김)을 통해 항균제가 표면에 고정 된다 [20].

3.4. Graft-from

기재 표면에 공유결합으로 연결되어 있는 개시점으로부터 항균제를 합성하는 방법으로, 이 경우 항균제는 리빙/제어 라디칼 중합(living/controlled radical polymerization)을 통해 기재 표면에 형성된다 [21]. 많이 사용되는 리빙/제어 라디칼 중합 방식으로는 reversible addition fragmentation chain transfer polymerization(RAFT), nitroxide mediated polymerization(NMP), atom transfer radical polymerization(ATRP) 등이 있다 [22-24].

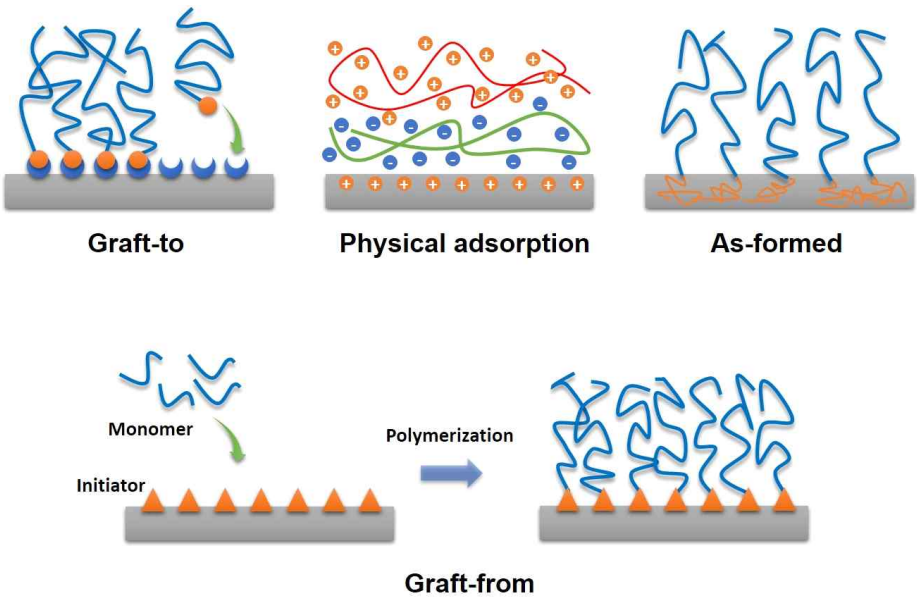

그림1. 항균제 고정 방법

3. 항균펩타이드를 이용한 항균코팅제

항균펩타이드는 자연면역체계(innate immune system)의 일원으로 모든 생물체가 가지고 있는 10-50개의 아미노산으로 구성된 작은 크기의 펩타이드로서 생물체가 병원균에 감염되었을 때 1차 방어물질로 작용한다 [25]. 이들은 주로 양전하(+2~+9)를 띠며, 소수성 아미노산 잔기를 30% 이상 포함하고 있는데, 이러한 특징으로 인해 항균펩타이드는 음전하를 띤 세균 세포막과 접촉하게 되면 양친매성 α-나선구조(amphipathic α-helix) 혹은 β-병풍구조(β-sheet)를 형성하여 세포막 속으로 끼어들어가 세포막의 전위를 변화시키거나 세포막 자체에 구멍을 내어 세포막을 파괴함으로써 세균을 죽이는 것으로 알려져 있다. 따라서 항균펩타이드는 특정 수용체를 타겟으로하는 기존의 항생제에 비해 내성 유발가능성이 현저히 낮다. 이와 더불어 항균펩타이드는 신속한 작용 기전, 기존 항생제 내성균에 작용, 항 내독성(anti-endotoxicity) 등의 특징을 가지고 있어 차세대 항균제로서 개발이 적합하다 [26].

실제로 항균펩타이드를 항생제 대체물질로 개발하려는 시도가 지난 10년간 꾸준히 있어 왔으며 iseganan(protegrin 유도체), omiganan(indolicidin 유도체) 등의 몇몇 항균펩타이드는 현재 임상 3상 단계에 있다. 항균펩타이드는 serum 내에서의 안정성이 낮아 systemic application을 통한 치료 효과를 나타내기 위해서는 과량이 투여되어야 하지만, 이러한 높은 농도에서는 항균펩타이드가 인간 세포에 대한 독성을 가진다는 문제가 있다. 또한 항균펩타이드는 광범위한 항균작용을 가짐으로써 정상 세균총(normal flora)을 파괴하여 다른 기회감염 병원균(opportunistic pathogen)에 의한 2차감염의 우려가 있다. 이러한 문제로 인해 실제 치료제로 승인된 항균펩타이드는 아직 없는 실정이며, 임상단계에 있는 대부분의 항균펩타이드도 systemic application이 아닌 topical application을 위해 개발되고 있다.

항균펩타이드를 기재 표면에 결합하거나 표면으로부터 천천히 방출되게 함으로써 기존 항균펩타이드의 문제를 해결하는 동시에 항균펩타이드를 항균코팅제로 사용이 가능하다. 항균펩타이드를 기재 표면에 고정시키면 systemic application에 비해 상대적으로 적은 양으로도 효과를 볼 수 있으며, 한정된 공간에서만 항균펩타이드의 농도가 증가됨으로써 전신 독성(systemic toxicity) 문제를 해결할 수 있다. 또한 항균펩타이드를 직접 투여하는 것에 비해 안정성이 증가된다는 장점이 있다 [27]. 실제 항균펩타이드를 항균코팅제로 사용하고자 기재 표면에 항균펩타이드를 고정 하는 여러 방법들이 개발되는데, 이중 몇 가지 예에 대해 소개하고자 한다 (**그림2**).

3.1. Layer-by-Layer coating

Layer-by-layer (LBL) coating은 양이온 고분자(polycation)와 음이온 고분자(polyanion)를 교대로 기재 표면에 흡착하는 방법으로, 이때 항균펩타이드는 polyelectrolyate mutilayer (PEM) 사이에 파묻히게 된다. Etienne *et al.*은 이 방법

을 이용하여 항균펩타이드 defensin을 PEM 사이에 끼워 넣은 multilayer film을 제조하고, film 표면에서 *Escherichia coli*의 성장이 98% 억제되는 것을 확인하였다 [28]. LBL coating은 비교적 간단하며 코팅을 위해 항균펩타이드의 화학적으로 변형시킬 필요 없다는 장점이 있는 반면, 코팅이 안정적이지 않으며 polyelectrolyate matrix와 항균펩타이드 사이의 강한 정전기적 상호작용으로 인해 항균펩타이드가 변성되거나 운동성이 떨어져 항균력이 감소될 수 있다는 단점이 있다.

3.2. Polymer brush-based coating

Polymer brush-based coating은 기재 표면에 형성된 공중합체(co-polymer)에 항균펩타이드를 연결시키는 방법이다. Gao *et al.*은 티타늄(titanium)과 석영(quartz) 표면에 ATRP 방식을 통해 hydrophilic polymer brush [poly-(*N*, *N*-dimethyl acrylamide-co-*N*-(3-aminoprophyl) methacrylamide (PDMA/PAPMA)]를 형성한 다음, brush의 amide기와 항균펩타이드의 thiol기를 hetero linker (3-maleimidopropionic acid)를 통해 연결하였다. 항균펩타이드 Tet-20가 코팅된 티타늄 조각은 *Pseudomonas aeruginosa*와 *Staphylococcus aureus*에 대해 강한 항균 활성 및 바이오필름 형성 억제 활성을 나타내었다. 또한 *in vivo S. aureus* implant 감염 모델에서 항균펩타이드가 코팅되지 않은 티타늄 임플란트 대비 85% 이상의 박테리아 부착 억제 능력을 나타내었다 [29]. 이러한 hydrophilic polymer brush를 이용한 코팅은 항균펩타이드를 기재 표면에 공유결합을 통해 안정적으로 고정할 수 있지만, 항균펩타이드 자체에 thiol기가 없을 경우 화학적 변형이 필요하며 복잡한 코팅과정을 가지는 것이 단점이다.

3.3. Polydopamine-based coating

염기성 pH 환경에서 dopamine은 산화적 중합반응을 통해 다양한 표면에 polydopamine 층을 형성할 수 있다. 따라서 기재 표면에 먼저 polydopamine 층을 형성한 다음 항균펩타이드를 처리하게 되면 dopamine의 카테콜기와 항균펩타이드의 amine기 또는 thiol기 사이의 공유결합을 통해 항균펩타이드를 기재 표면에 고정시킬 수 있다. Lim K *et al.*은 이러한 방법을 이용하여 silicon 표면에 항균펩타이드 CWR11을 코팅하고, 항균력(*E. coli, S. aureus, P. aeruginosa*) 및 바이오필름 형성 억제 능력을 확인하였다. 특히 코팅된 표면의 항균력 및 바이오필름 형성 억제 능력이 21일간 유지되는 것은 주목할 만한 결과이며, 다른 코팅 방법에 비해 비교적 코팅 과정이 단순하고 다양한 표면에 항균펩타이드를 고정할 수 있다는 장점이 있다 [30]. 하지만 항균펩타이드의 경우 그 특성상 서열 내에 amine기를 가지고 있는 Arg과 Lys이 다수 존재하기 때문에 dopamine의 카테콜기와의 결합이 어느 잔기와의 사이에서 형성되는 지를 예측할 수 없어 균일한 코팅을 보장할 수 없고, 항균력이 감소

할 가능성도 배제할 수 없는 문제가 있다.

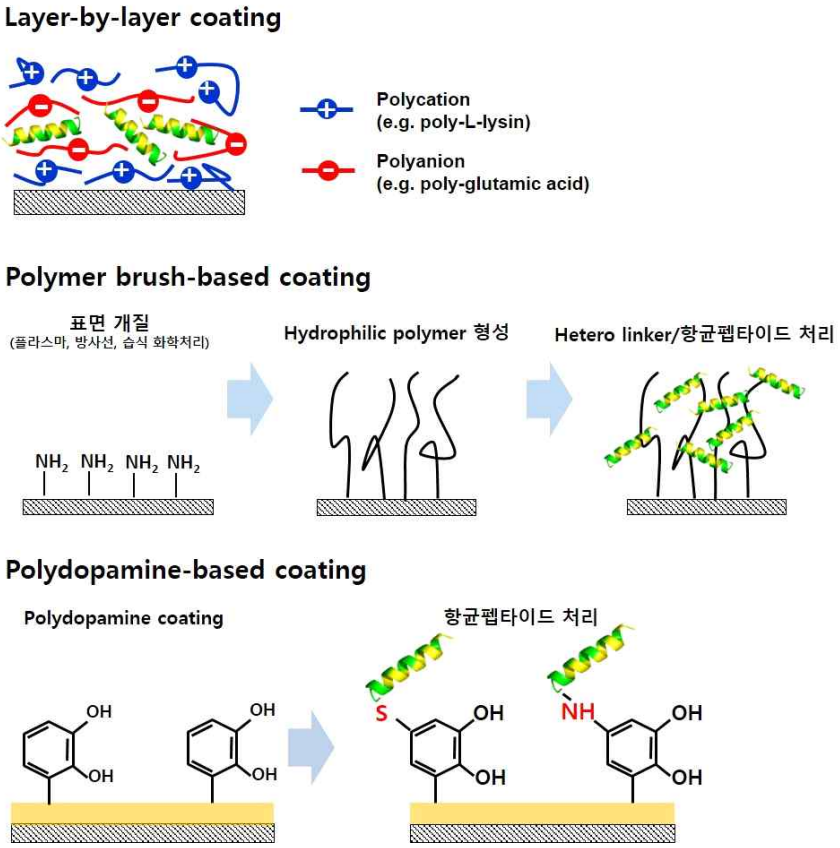

그림2. 항균펩타이드 고정 방법

4. 고찰

금속 유도체, 폴리암모늄염, 항생제와 같은 기존의 항균제를 이용한 항균코팅은 독성과 염증 유발 같은 생체 내 부작용을 일으킬 수 있으며, 특히 항생제를 사용할 경우 내성균에 작용하지 않거나 항생제 내성을 증가 시키는 문제가 존재한다. 이에 따라 최근 들어 생체 유래로 독성이 없으며 항생제 내성균에도 강력한 항균력을 지닌 항균펩타이드를 이용하여 항균코팅제를 개발하려는 시도가 활발히 이루어지고 있다. 하지만 현재 개발된 항균펩타이드 고정 방법들은 항균력 감소, 복잡한 코팅과정, 코팅의 불균일성 등 각기 문제점을 가지고 있어 관련 연구가 더 이루어져야 할 것으로 생각된다. 또한 항균펩타이드는 항균코팅에 사용되는 다른 항균제에 비해 생산비용이 비싸기 때문에, 실제 항균펩타이드를 항균코팅제로 활용하기 위해서는 항균펩타이드 자체의 경제적인 대량 생산법 확립에 관한 연구도 병행되어야 할 것이다.

참고문헌

[1] Klevens R *et al.* (2007) Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep* 122, 160-6.

[2] Wolcott RD, Ehrlich GD. (2008) Biofilms and chronic infections. *JAMA* 299, 2682-4.

[3] Glinel K *et al.* (2012) Antibacterial surfaces developed from bio-inspired approaches. *Acta Biomater* 8, 1670-84.

[4] Jhonson JR *et al.* (2012) In vitro comparison of nitrofurazone-and silver alloy-coated foley catheters for contact-dependent and diffusible inhibition of urinary tract infection-associated microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother* 56, 4969-72.

[5] Kowalczuk D *et al.* (2012) Prevention of biofilm formation on urinary catheters: comparison of the sparfloxacin-treated long-term antimicrobial catheters with silver-coated ones. *J biomed Mater Res B Appl Biomater* 100, 1874-82.

[6] Salvaci A *et al.* (2015) Evaluation of antimicrobial activities of minocycline and rifampin-impregnated silicone surfaces in an in vitro urinary system model. *J Pak Med Assoc* 65, 115-9.

[7] Knetsch MLW & Koole LH (2011) New strategies in the development of antimicrobial coating: the example of increasing usage of silver and silver nanoparticles. *Polymers* 3, 340-66.

[8] Carmona-Ribeiro AM & de Melo Carrasco LD (2013) Cationic antimicrobial polymers and their assemblies. *Int J Mol Sci* 14, 9906-46.

[9] Zhao L *et al.* (2009) Antibacterial coatings on titanium implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 91, 470-80.

[10] Phuengkham H & Nasongkla N (2015) Development of antibacterial coating on silicone surface via chlorhexidine-loaded nanospheres. *J Mater Sci Mater Med* 26, 78.

[11] Wang Z *et al.* (2013) Systematic review and meta-analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection. *Br J Surg* 100, 465-73.

[12] Weber DJ & Rutala WA (2013) Self-disinfecting surfaces: review of current methodologies and future prospects. *Am J Infect Control* 41, S31-5.

[13] Eby DM *et al.* (2009) Hybrid antimicrobial enzyme and silver nanoparticle coatings for medical instruments. *ACS Appl Mater Interfaces* 1, 1553-60.

[14] Zhou B *et al.* (2014) Antibacterial multilayer films fabricated by layer-by-layer immobilizing lysozyme and gold nanoparticles on nanofibers. *Colloids Surf B*

Biointerfaces 116, 432-8.

[15] Ivanova K *et al.* (2015) Enzyme multilayer coatings inhibit Pseudomonas aeruginosa biofilm formation on urinary catheters. *Appl Microbiol Biotechnol* 99, 4373-85.

[16] Halpenny GM & Mascharak PK (2010) Emerging antimicrobial applications of nitric oxide (NO) and NO-releasing materials. *Anti-Infect Agents Med Chem* 9, 187-97.

[17] Brisbois EJ *et al.* (2015) Reduction in thrombosis and bacterial sdhesion with 7 day implantation of S-Nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP)-Doped Elast-eon E2As Catheters in Sheep. *J Mater Chem B: Mater Biol Med* 3, 1639-45.

[18] Kugel A *et al.* (2011) Antimicrobial coating produced by "tethering" biocides to the coating matrix: A comprehensive review. *Prog Org Coat* 72, 222-52.

[19] Krishnan S *et al.* (2006) Surfaces of fluorinated pyrinidium block copolymers with enhanced antibacterial activity. *Langmuir* 22, 11255-66.

[20] Nagel J *et al.* (2004) Investigations on the reactive surface modification of polycarbonate by surface-reactive injection molding. *J Appl Polym Sci* 93, 1186-91.

[21] Barbey R *et al.* (2009) Polymer Brushes via Surface-Initiated Controlled Radical Polymerization: Synthesis, Characterization, Properties, and Applications. *Chem Rev* 109, 5437-527.

[22] Venkataraman S *et al.* (2010) Design, syntheses and evaluation of hemocompatible pegylated-antimicrobial polymers with well-controlled molecular structures. *Biomaterials* 31, 1751-6.

[23] Brinks MK & Studer A (2009) Polymer Brushes by Nitroxide-Mediated Polymerization. *Macromol Rapid Commun* 30, 1043-57.

[24] Fristrup CJ *et al.* (2009) Surface-initiated atom transfer radical polymerization —a technique to develop biofunctional coatings. *Soft Matter* 5, 4623-34.

[25] Zasloff M (2002) Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 415, 389-95.

[26] Hancock RE & Sahl HG (2006) Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nat Biotechnol* 24, 1551-7.

[27] Salwiczek M *et al.* (2014) Emerging rules for effective antimicrobial coatings. *Trends Biotechnol* 32, 82-90.

[28] Etinenne O *et al.* (2004) Multilayer polyectrolyte films functionalized by insertion of Defensin: a new approach to protection of implants from bacterial colonization. *Antimicrob Agents Chemother* 48, 3662-9.

[29] Gao G *et al*. (2011) The biocompatibility and biofilm resistance of implant coatings based on hydrophilic polymer brushes conjugated with antimicrobial peptides. *Biomaterials* 32, 3899-909.

[30] Lim K *et al*. (2015) Development of a catheter functionalized by polydopamin peptide coating with antimicrobial and antibiofilm properties. *Acta Biomaterialia*. 15, 127-38.