

Received: 18.07.2018
Accepted: 29.01.2019
Published: 18.03.2019

Defensyny u ludzi i zwierząt

Defensins in humans and animals

Jakub Deptuła¹, Beata Tokarz-Deptuła², Wiesław Deptuła³

¹Zakład Genetyki i Patomorfologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

²Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński, Szczecin

³Centrum Weterynarii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

Streszczenie

Defensyny to peptydy odpornościowe – HDP (Host Defence Peptides) wykazujące dużą aktywność wobec wirusów, bakterii i grzybów u ssaków, w tym człowieka. Związki te są ważnym elementem odporności naturalnej w tych makroorganizmach, na którą mikroorganizmy w procesie ewolucji, nie wykształciły oporności. Defensyny w makroorganizmach kręgowców, oddziałują bezpośrednio oraz pośrednio na zarazki, m.in. przez pobudzenie syntezy substancji odpornościowych, takich jak cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu.

Słowa kluczowe: defensyny • odporność naturalna • zarazki

Summary

Defensins are immune peptides – HDP (Host Defense Peptides) that present high activity against viruses, bacteria and fungi in mammals, including humans. They are an important element of natural resistance in macroorganisms, when microorganisms couldn't developed this resistance during the evolution. Defensins in vertebrate macroorganisms, have direct and indirect impact on germs, including stimulating the synthesis of immune substances such as cytokines, chemokines and growth factors.

Keywords: defensins • natural resistance • pathogens

GICID 01.3001.0013.1135
DOI: 10.5604/01.3001.0013.1135
Word count: 2587
Tables: –
Figures: –
References: 77

Adres autorki: Beata Tokarz-Deptuła, Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin, e-mail: beata.tokarz-deptula@usz.edu.pl

WPROWADZENIE

Defensyny należą do grupy peptydów odpornościowych, określanych jako endogenne peptydy przeciwdrobnoustrojowe (antimicrobial peptides) o dużej aktywności przeciwważkowej. Ze względu na strukturę ich prekursorów, długość łańcucha aminokwasów oraz wiązań dwusiarczkowych, podzielono je u kręgowców na α -, β - i θ -defensyny [1, 10, 15, 20, 23, 36, 37, 40, 47, 48, 70]. Ich rola w odporności przeciw wirusom, bakteriom i grzybom jest najdokładniej scharakteryzowana u ssaków, głównie u ludzi [10, 14, 19, 20, 23, 37, 40, 41, 44, 47, 48, 58, 70, 77]. Działają nie tylko bezpośrednio na zarazki, ale także oddziałują pośrednio, przez produkcję sygnałów i regulację szlaków zapalnych, wywołując aktywację układu odpornościowego [40, 47, 48, 70, 77]. Na wirusy działają hamująco i niszcząco [15, 23, 27, 40, 70], a wobec bakterii i grzybów przez prostopadłe i równoległe wbudowywanie się w ich błonę, powodują tworzenie por, czego skutkiem jest niszczenie tych zarazków [48, 70]. Konstytutywnie są syntetyzowane przez neutrofile, komórki Panetha i nabłonkowe, głównie przewodu pokarmowego, choć także układu moczowo-płciowego, a także keratynocyty. Natomiast w wyniku oddziaływania cytokin i LPS są syntetyzowane przez monocyty-makrofagi, komórki tuczne, trombocyty, limfocyty T CD8+ i komórki NK [27, 30, 48, 76]. Defensyny to drobnocząsteczkowe, krótkie, kationowe, amfipatyczne polipeptydy, bogate w cysteinę (przeważnie 6 reszt cysteinowych tworzących trzy mostki dwusiarczkowe) oraz argininę, które jako przeciwważkowe białka kationowe izolowano już w latach 1966-1971 z neutrofilów od królików, a w latach 1985/86 opisano je jako czynniki wirusobójcze u ludzi i królików nazywając α -defensynami. Zidentyfikowany w komórkach tchawicy bydła peptyd TAP (tracheal antimicrobial peptide) w 1991 r., to obecne β -defensyny, które są filogenetycznie starsze od α -defensyn [18, 27, 47, 76].

Defensyny wykazano u wielu kręgowców i bezkręgowców, a nawet u roślin [14, 24, 33, 42, 47, 56, 65, 74]. U tych ostatnich opisano je u jęczmienia i pszenicy, jako γ - tioriny, charakteryzujące się dużą aktywnością wobec bakterii i pasożytów [42, 65]. Szacuje się, że u kręgowców jest ponad 80 α -defensyn, ponad 200 β -defensyn i tylko 5 θ -defensyn [77]. U ssaków peptydy te opisano w postaci 12 α -defensyn, 25 β -defensyn i 5 θ -defensyn, które stwierdzono m.in. w komórkach PMN i makrofagach oraz komórkach nabłonkowych i śródnabłonkowych oraz kariomiocytach [47]. Geny defensyn u człowieka są umiejscowione na chromosomach 8p 23, u bydła i owiec na chromosomie 27 i 26, a u świń na chromosomie 15 [27]. Zarejestrowano także u ludzi gen defensyn na chromosomach 6 i 20 [26]. Defensyny opisano u naczelników (ludzie i małpy) oraz zwierząt, w tym zwierząt gospodarskich (bydło, owce, świnię, konie), laboratoryjnych (świnki morskie, szczury, myszy, króliki, chomiki, szynszyle), dzikich (zające, słonie afrykańskie) oraz torbaczy, a także u ptaków domowych (kura, kaczka, indyk) i dzikich (czarnoskóra, wróbel), też u walenii, ryb i owadów

[1, 4, 25, 27, 28, 35, 42, 43, 47, 53, 67]. U ssaków, w tym człowieka, nie tylko warunkują odporność naturalną, ale także wpływają na odporność nabytą, przez co przyczyniają się do utrzymania pełnej homeostazy immunologicznej, m.in. przez wzmacnianie działania bójczego i cytotoksycznego komórek układu odpornościowego oraz wpływ na wytwarzanie cytokin, chemokin i czynników wzrostu [1, 6, 7, 9, 11, 15, 22, 23, 27, 29, 34, 35, 40, 43, 47, 48, 49, 58, 59, 69, 70, 72].

DEFENSYNY U LUDZI

Peptydy ludzi opisano jedynie jako α - i β -defensyny, które mają masę cząsteczkową 3-6 kDa, strukturę β -karkty z charakterystyczną „szpilką” do włosów, co przypomina strukturę chemokin [1, 27, 40, 42, 47, 76]. Są wytwarzane 100 razy szybciej niż immunoglobuliny, a ich synteza rozpoczyna się w 14-17 tygodniu życia płodu [53, 71].

W przypadku α - defensyn wykazano, że są to małe peptydy o ciężarze cząsteczkowym 3-4 kDa, zawierające 29-35 reszt aminokwasowych bogatych w argininę i lizynę, z trzema mostkami dwusiarczkowymi, które łączą ze sobą cysteiny C1-C6, C2-C4, C3-C5 (charakterystyczny motyw dla tej grupy białek) [40, 69]. U ludzi w obrębie α - defensyn, wyróżnia się 6 peptydów, wśród których 4 peptydy - HNP (human neutrophil peptides) 1-4, ulegają ekspresji w neutrofilach, monocytach, limfocytach, komórkach NK i komórkach dendrytycznych, a peptyd HD5 i HD6 (kryptodyna), ulega ekspresji w komórkach nabłonkowych przewodu pokarmowego, zwłaszcza w komórkach Panetha, choć także w komórkach nabłonkowych dróg oddechowych i komórkach żeńskiego układu rozrodczego tworząc i warunkując odporność ogólną i lokalną [3, 15, 22, 32, 47, 61].

Natomiast β -defensyny u ludzi, to peptydy o ciężarze 4-5 kDa i w odróżnieniu od α -defensyn, są nieco dłuższe, ponieważ zawierają do 45 reszt aminokwasowych i mimo że mają podobną strukturę trzeciorzędową jak α -defensyny, zawierają inny motyw cysteinowy (C1-C5, C2-C4, C3-C6), mają też stosunkowo więcej argininy i lizyny [40]. Są reprezentowane przez peptydy HBD1-4 (human beta defensin), przy czym najlepiej scharakteryzowanym jest peptyd HBD1 [15]. Peptyd ten jest kodowany przez geny *DEFB1*, ulega ekspresji w sposób konstytutywny. Ekspresja peptydu HBD2 i HBD3 następuje w wyniku oddziaływania na różne bodźce zapalne, w tym bakterie, cytokiny prozapalne, a także substancje powstałe w wyniku aktywacji receptorów TLR i NOD [15]. β -defensyny poza właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi, cechują się działaniem immunomodulującym, ponieważ oddziałują m.in. na aktywność makrofagów, limfocytów CD4+ oraz niedojrzałych komórek dendrytycznych, wpływają też na modulację cytokin prozapalnych i przyspieszają proces gojenia ran [21].

Przeciwdrobnoustrojowe działanie, tak α - jak i β -defensyn u ludzi, łączy się, podobnie jak u innych ssaków, z ich hamującym oddziaływaniem na wirusy

i bakterie [10, 15, 19, 22, 27, 36, 37, 40, 47, 48, 70]. Ich przeciwwirusową aktywność wykazano zwłaszcza wobec wirusa HIV-1 (human immunity virus-1), HIV-2 (human immunity virus-2), cytomegalii, opryszczki, grypy, adenowirusów, enterowirusów, a także wirusa pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej [15, 23, 27, 40, 47]. W przypadku wirusa HIV-1, stwierdzono bezpośredni wpływ α -defensyn na jego inaktywację, dzięki czemu wykorzystuje się je do zwalczaniu zakażeń tym patogenem, gdy okazało się, że ich duże stężenie w mleku matki, zmniejsza ryzyko wystąpienia poporodowego zakażenia HIV-1 [15]. Wykazano że α -defensyny HNP1, HD5 i HD6, działają także na HSV-2 (human simplex virus-2), uniemożliwiając wiązanie się tych wirusów do glikoproteiny B lub do siarczanu heparyny [40, 47]. Działanie α -defensyny, a przede wszystkim HNP1, wobec wirusa opryszczki – HSV-1 (human simplex virus-1), jest uzależnione od temperatury oraz pH środowiska [40, 47]. W przypadku β -defensyn wykazano, że oddziałują w czasie zakażenia wirusem HIV, gdyż zarejestrowano wyraźny wzrost peptydu HBD2 i HBD3, a to powoduje niszczenie tego wirusa. Dowiedziano również, że peptydy te ograniczają ruch limfocytów T CD4+, przez hamowanie działania chemokiny CXCR4, co może być przyczyną rozwoju infekcji [15]. Udowodniono, że hamując działanie peptydu HBD3 wobec wirusa HSV-2, wiąże się z jego działaniem supresyjnym na ludzkie komórki nabłonka szyjki macicy i zakłóceniem przenikania tego wirusa, tak jak się to dzieje w przypadku działania α -defensyn (HNP1, HD5 i HD6), które także umożliwiają wiązanie wirusa HIV do glikoproteiny B i siarczanu heparyny [23].

Wykazano natomiast, że przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze działanie α - i β -defensyn jest najbardziej skuteczne wobec bakterii z rodzaju *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Mycobacterium*, *Shigella*, *Vibrio*, *Lactobacillus*, *Campylobacter*, *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Micrococcus*, *Listeria*, a z grzybów *Candida* spp. [40, 47, 77]. Bardziej efektywne oddziaływanie wykazują wobec bakterii tlenowych niż beztlenowych [20, 77]. Stwierdzono ponadto, że α -defensyny, takie jak HNP-1, HNP-3 i HD-5, blokują jeden z głównych czynników wirulencji *Clostridium difficile* – toksynę B [20, 77], a β -defensyna – HBD-3, wykazuje dużą aktywność wobec lekoopornych klinicznie szczepów: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aureginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* oraz *Acinetobacter baumannii*, bo *in vitro* w ciągu 20 minut, zabijają te drobnoustroje nawet przy ich niskim stężeniu [36]. β -defensyna – HBD-3 sama lub z lizozymem, metronidazolem czy amoksyicykliną, wykazuje *in vitro*, bakteriobójczą aktywność wobec powszechnie izolowanych bakterii z jamy ustnej, takich jak *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Actinomyces comitans* *actinomyces comitans* i *Porphyromonas gingivalis* [37]. Peptyd ten (HBD-3) jest również silnym inhibitorem tworzenia biofilmu na powierzchniach implantów medycznych, utworzonych przez oporne na metycylinę szczepy *Staphylococcus (S.) epidermidis*

i *S. aureus* [40]. Również β -defensyna HBD-2, wykazując bójcze działanie wobec bakterii jest dobrym związkiem do stosowania w zapobieganiu zakażeń tytanowymi implantami ortopedycznymi [52].

Poza silnym oddziaływaniem α i β -defensyn, wobec wirusów, bakterii i grzybów, peptydy te biorą udział w regulacji odporności wrodzonej i nabytej. Wykazano że α -defensyny hamując wydzielanie cytokin przez makrofagi [54], oddziałują supresyjnie na klasyczną i lektynową aktywację drogi dopełniacza oraz wpływają na ekspresję receptorów HLA-DR, przez co działają przeciwzapalnie [35]. Ponadto α -defensyna – HNP-1, wzmacnia w neutrofilach u ludzi wydzielanie TNF- α i IFN- γ , a to aktywuje i wzmacnia zdolność procesu fagocytozy makrofagów [14]. Alfa-defensyna (HNP-1), wraz z peptydem HNP-2, przez sygnalizację β -kateniny, stymulując syntezę kolagenu i proliferację ludzkich fibroblastów płucnych, uczestniczy w hamowaniu procesów patologicznych [69]. Natomiast oddziaływanie β -defensyny – HBD-2 i także HBD-1, wiąże się z indukcją m.in. chemotaktyczności komórek T pamięci CD4+ oraz niedojrzałych komórek dendrytycznych przez wiązanie CCR6 (C-C chemokine receptor type 6) [13, 17, 47, 50, 51]. Stwierdzono także, że β -defensyny aktywują neutrofile, monocyty, limfocyty T, komórki dendrytyczne oraz komórki tuczne [47, 61]. Takie β -defensyny jak HBD2, HBD3 i HBD4 również wpływają na keratynocyty u ludzi [62], które pod wpływem ich działania, zwiększają ekspresję mediatorów prozapalnych, np. MPC-1 (macrophage chemoattractant protein-1), MIP3 α (macrophage inflammatory protein 3 α), RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted) oraz IL-6, IL-10 i IL-31 [61]. W przypadku β -defensyny HBD-1, która zwiększa migrację keratynocytów przez fosforylację naskórkowego receptorowego czynnika wzrostu, wpływa także na regulację szybkości proliferacji keratynocytów i w ten sposób korzystnie oddziałuje m.in. na proces gojenia się ran [69]. Dowiedziano także, że oprócz bezpośredniego udziału β -defensyny np.: HDB-3 w reakcjach zapalnych, przez indukcję cytokin prozapalnych, peptydy te biorą udział w hamowaniu apoptozy neutrofilii, ponieważ stwierdzono, że wiążąc się z CCR6 na powierzchni granulocytów obojętnochłonnych, inicjują wzrost antyapoptotycznych białek Bcl-xL i inhibitora kaspazy-3 [45]. Taki udział α - i β - defensyn u ludzi, w oddziaływaniu na procesy immunologiczne, tj. m.in. proliferację, migrację, bójczość i cytotoksyczność komórek układu odpornościowego, to dowód na ich immunomodulujące oddziaływanie i wpływ na homeostazę makroorganizmu w czasie zakażenia makroorganizmu wirusami, bakteriami i grzybami [8, 11, 15, 21, 22, 35, 38, 45, 49, 55, 62, 68, 69, 73].

Oprócz przeciwarzakowgo i aktywującego działania α - i β -defensyn na układ odpornościowy, obecnie przyjmuje się, że defensyny mogą służyć także jako biomarkery niektórych chorób infekcyjnych [10]. Wykazano, że zwłaszcza u osób z zakażeniem dróg

moczowych [10, 75], stężenie α -defensyn (HNP-1, HNP-2, HNP-3 i HD-5) oraz β -defensyny, głównie HBD-2 w moczu, jest znacznie zwiększone. Przyjmuje się także, że „określony” poziom α -defensyn u ludzi, to dobry biomarker nowotworów złośliwych, bo np. u osób z rakiem okrężnicy, zarejestrowano wzrost stężenia, co świadczy, że α -defensyny mogą stanowić dobry marker do rozpoznania tego stanu chorobowego [2, 75]. Zarówno α – jak i β – defensyny mogą być także stosowane jako potencjalne adiuwanty, a nawet nośniki szczepionek [31, 70]. Stężenie fizjologiczne defensyn w surowicy osób dorosłych wynosi 81,85 ng/ml, w ślinie 0,8 ng/l, w płwocinie 18,2 ng/ml, w płynie oskrzelowym – pęcherzykach 268,3 ng/ml, w moczu 15,7 ng/ml, a stany chorobowe u ludzi powodują podwyższenie ich ilości 50 – 250% [76].

DEFENSYNY U ZWIERZĄT

Peptydy te są najbardziej poznane u człowieka, choć opisano i scharakteryzowano je u wielu kręgowców w tym małp, zwierząt gospodarskich, laboratoryjnych, zwierząt dzikich oraz ptaków, waleni, ryb, owadów, u których występują przeważnie jako β – i/lub α -defensyny, a ich działanie jest podobne do defensyn u ludzi [1, 4, 25, 27, 28, 35, 42, 43, 47, 53, 67].

U małp, oprócz β -defensyn vHBD-1, – 2 [5] i α -defensyn – PHD1-3 [66], które są zbliżone budową i funkcjami do α -defensyn u ludzi, opisano tylko u tego gatunku ssaków bardzo aktywne θ -defensyny [5, 12, 17, 27, 64, 66], które cechują się najsilniejszym działaniem biologicznym wśród defensyn u ssaków [59, 60]. Defensyny- θ u małp, występują u rezusa, makaków, gibona i orangutana, w postaci peptydu RTD (rhesus theter defensyn) 1-3, w neutrofilach i monocytach [5, 19, 27, 47, 66, 76, 77], u pawianów występują w postaci peptydu BTD (babon T-defensin) 1-5 [63] w komórkach szpiku, nerkach oraz mózgu [19, 27]. Najnowsze badania [19, 27] wykazały, że u pawiana płaszczowego zarejestrowano także θ -defensyny o nazwie PhTD (papio humane drys theta-defensyn) 1 i 3. Wymienione θ -defensyny u małp mają strukturę kolistą, która powstaje przez połączenie się dwóch peptydów, z których każdy składa się z 9 reszt aminokwasowych [1, 27, 40, 42, 47, 57]. U małp wykazują silne działanie przeciwwirusowe (HIV1, HIV2, wirus grypy) oraz przeciwbakteryjne (*Bacillus anthracis*) [3, 12, 19, 27, 38, 39]. Opisano [29, 34, 47] także, że θ -defensyny, występują u bliżej nieokreślonych zwierząt (nie podano nazwy), jako retrocyklina-1 i – 3. Podano również, że istnieje gen u człowieka, który mógłby kodować θ -defensyny, ale w sekwencji tego genu jest kodon „stop” [46].

Natomiast w przypadku defensyn u zwierząt gospodarskich, to jest bydła, owiec, koni i świń, peptydy te występują jako β -defensyny, z tym że u bydła reprezentowane są przez peptydy TAP, LAP, EBD, BNBD 1-12, BBD119, 120, 122, 122a, 123, 124, 142 oraz peptyd DEF 401 i 405, zaś u owiec, kóz i koni przez peptyd SBD 1 i 2, GBD 1 i 2

(kozy i owce) oraz HBD 1 (albo eBD) – konie – choć u tych ostatnich opisano także α -defensyny o nazwie DEFA1. U świń zarejestrowano aż 13 β -defensyn, to jest: pBD 1-4, 104, 108, 114, 123, 125, 126, 129 oraz pBD 125 i 129 albo pEP2C i pEP2E [4, 27, 35, 47, 48, 53]. Defensyny u zwierząt gospodarskich, są bardzo ważnym elementem odporności naturalnej i głównie u bydła i owiec, ponieważ biorą udział w zapaleniu wymienia u krów, płuc u owiec, a ponadto działają u tych zwierząt modulująco na układ odpornościowy [27, 35]. U świń i koni peptydy te są stosunkowo mniej poznane, ale przyjmuje się, że stanowią ważny element obronny, zwłaszcza element obrony naturalnej, w tym lokalnej [27, 35, 47, 53].

U zwierząt laboratoryjnych, np. świńek morskich, chomików, szynszyli, szczurów, myszy i królików, peptydy te są reprezentowane przez α -defensyny o nazwie NP1 i 5 oraz kryptodynę-3 i – 4 [67]. Według Linde i wsp. [35] defensyny u świnki morskiej występują także w postaci peptydu o nazwie GPNP I i III, u królików jako NP1-3a, NP3b-5 i rNP1-2.4. Autorzy wyróżniają także u chomika α -defensyny i określają je jako peptydy HANP1-4 i Crp 1-6 [35]. Podają, że β -defensyny występują u szynszyli w postaci peptydu cBD1, u szczurów w postaci peptydu 42rBDs, a u myszy jako peptyd mBD1-15 i mBD34-40 [35]. Przyjmuje się [35, 47], że defensyny u zwierząt laboratoryjnych, w tym królików, są ważnymi i głównymi elementami obronnymi w infekcjach bakteryjnych przewodu pokarmowego.

Defensyny opisano także u zwierząt dzikich, takich jak torbacze: koala, kangur mały i diabeł tasmański, które są zbliżone budową do β – i/lub α -defensyn ssaczy i wykazują silne działanie niszczące wobec błon biologicznych w tym błon makroorganizmów [28].

U ptaków peptydy te opisano, jako β -defensyny, z tym że u kurcząt opisano je jako GA1-3,6,11,13 lub β -defensyny 1-10 i 13, u kaczek jako peptyd AvBD 2, 9, 10 i stwierdzono, że syntetyzowane są przez leukocyty krwi, komórki przewodu pokarmowego, płuc, śledziony, wątroby, tchawicy, skóry, mózgu oraz torebkę Fabrycjusza i wykazują działanie przeciwzapalne [4, 33].

U waleni, ryb i owadów wykazano, że peptydy te występują w postaci β -defensyn, które mają silne działanie bójcze wobec bakterii wywołujących procesy zapalne [42, 43].

Dodać należy, że dane dotyczące defensyn u zwierząt, w stosunku do analogicznych u ludzi, są zdecydowanie łagodniejsze, choć przyjmuje się, że działają antyżarazkowo. Wykazano *in vitro*, ich m.in. silne bójcze działanie wobec wielu bakterii i niektórych wirusów zwierzęcych [27, 30, 76]. Przyjmuje się ponadto, że defensyny zwierząt, podobnie jak u ludzi, oddziałują nie tylko bezpośrednio na zarazki, ale także pośrednio, aktywując układ odpornościowy, przez co wpływają na utrzymanie właściwej homeostazy makroorganizmu [27, 47, 53].

PODSUMOWANIE

Defensyny jako peptydy odpornościowe u ludzi i zwierząt, są ważnymi elementami odporności przeciwirusowej, bakteryjnej i grzybiczej. Są także silnymi induktorami układu odpornościowego, a ze względu na oddziaływanie regulacyjne wobec substancji odpornościowych, stają się w niektórych schorzeniach dobrymi

markerami tych stanów. Ich budowę i rolę biologiczną najbardziej poznano u ludzi, choć opisano je u wielu zwierząt kręgowych, w tym gospodarskich, bezkręgowych, m.in. owadów oraz u roślin. Peptydy te, ze względu na brak oporności zarazków na nie, stają się alternatywnymi związkami wobec chemioterapeutyków i są określane jako naturalne antybiotyki.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Agier J., Brzezińska-Błaszczak E.: Katalicydyny i defensyny w regulacji aktywności przeciwdrobnoustrojowej komórek tucznych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2016; 70: 618-636
- [2] Albrethsen J., Møller C. H., Olsen J., Raskov H., Gammeltoft S.: Human neutrophil peptides 1, 2 and 3 are biochemical markers for metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer*, 2006; 42: 3057-3064
- [3] Ashitani J., Matsumoto N., Nakazato M.: Elevated levels of antimicrobial peptides in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic eosinophilic pneumonia. *Respiration*, 2007; 74: 69-75
- [4] Bagnicka E., Strzałkowska N., Józwick A., Krzyżewski J., Horbańczuk J., Zwierzchowski L.: Expression and polymorphism of defensins in farm animals. *Acta Bioch. Pol.*, 2010; 57: 487-497
- [5] Bals R., Lang C., Weiner D.J., Vogelmeier C., Welsch U., Wilson J.M.: Rhesus monkey (*Macaca mulatta*) mucosal antibacterial peptides are close homologues of human molecules. *Clin. Diagnost. Lab. Immunol.*, 2001; 8: 370-375
- [6] Bals R., Wang X., Zasloff M., Wilson J.M.: The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 9541-9546
- [7] Barlow P.G., Li Y., Wilkinson T.S., Bowdish D.M.E., Lau Y.E., Cosseau C., Haslett C., Simpson A.J., Hancock R.E., Davidson D.J.: The human cationic host defense peptide LL-37 mediates contrasting effects on apoptotic pathways in different primary cells of the innate immune system. *J. Leuk. Biol.*, 2006; 80: 509-520
- [8] Bowdish D.M., Davidson D.J., Lau Y.E., Lee K., Scott M.G., Hancock R.E.: Impact of LL-37 on anti-infective immunity. *J. Leuk. Biol.*, 2005; 77: 451-459
- [9] Brown K.L., Hancock R.E.: Cationic host defense (antimicrobial) peptides. *Curr. Opin. Immunol.*, 2006; 18: 24-30
- [10] Caterino J.M., Hains D.S., Camargo C.A., Quraishi S.A., Saxena V., Schwaderer A.L.: A prospective, observational pilot study of the use of urinary antimicrobial peptides in diagnosing emergency department patients with positive urine cultures. *Acad. Emerg. Med.* 2015; 22: 1226-1230
- [11] Chen H., Takai T., Xie Y., Niyonsaba F., Okumura K., Ogawa H.: Human antimicrobial peptide LL37 modulates proinflammatory responses induced by cytokine milieu and double-stranded RNA in human keratinocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2013; 433: 532-537
- [12] Cole A.M.: Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2006; 306: 199-230
- [13] Erdag G., Morgan J.R.: Interleukin-1 α and interleukin-6 enhance the antibacterial properties of cultured composite keratinocyte grafts. *Ann. Surg.*, 2002; 235: 113-124
- [14] Ericksen B., Wu Z., Lu W., Lehrer R.I.: Antibacterial activity and specificity of the six human α -defensins. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005; 49: 269-275
- [15] Froy O.: Regulation of mammalian defensin expression by Toll-like receptor-dependent and independent signalling pathways. *Cell. Microbiol.*, 2005; 7: 1387-1397
- [16] Ganz T., Lehrer R.I.: Defensin. *Pharmacol. Ther.*, 1995; 66: 191-205
- [17] Ganz T., Selsted M.E., Szklarek D., Harwig S.S., Daher K., Bainton D.F., Lehrer R.I.: Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J. Clin. Invest.*, 1985; 76: 1427-1435
- [18] Garcia A.E., Osapay G., Tran P.A., Yuan J., Selsted M.E.: Isolation, synthesis, and antimicrobial activities of naturally occurring theta-defensin isoforms from baboon leukocytes. *Infect. Immunity*, 2008; 76: 5883-5891
- [19] Giesemann T., Guttenberg G., Aktories K.: Human α -defensins inhibit *Clostridium difficile* toxin B. *Gastroenterology*, 2008; 134: 2049-2058
- [20] Gwyer Findlay E., Currie S.M., Davidson D.J.: Cationic host defence peptides: potential as antiviral therapeutics. *Biodrugs*, 2013; 27: 479-493
- [21] Hancock R.E., Haney E.F., Gill E.E.: The immunology of host defence peptides: Beyond antimicrobial activity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016; 16: 321-334
- [22] Hazlett L., Wu M.: Defensins in innate immunity. *Cell Tissue Res.*, 2011; 343: 175-188
- [23] Hazrati E., Galen B., Lu W., Wang W., Ouyang Y., Keller M.J., Lehrer R.I., Herold B.C.: Human α - and β -defensins block multiple steps in herpes simplex virus infection. *J. Immunol.*, 2006; 177: 8658-8666
- [24] Hoffmann J.A., Hetru C.: Insect defensins: inducible antibacterial peptides. *Immunol. Today*, 1992; 13: 411-415
- [25] Hu Z., Murakami T., Suzuki K., Tamura H., Kawahara-Arai K., Iba T., Nagoaka I.: Antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 inhibits the LPS/ATP-induced pyroptosis of macrophages by dual mechanism. *PLoS One*, 2014; 9: e85765
- [26] Huttner K.M., Lambeth M.R., Burkin H.R., Burkin D.J., Broad T.E.: Localization and genomic organization of sheep antimicrobial peptide genes. *Gene*, 1998; 206: 85-91
- [27] Jarczak J., Kościuczuk E.M., Lisowski P., Strzałkowska N., Józwick A., Horbańczuk J., Krzyżewski J., Zwierzchowski L., Bagnicka E.: Defensins: natural component of human innate immunity. *Hum. Immunol.*, 2013; 74: 1069-1079
- [28] Jones E.A., Cheng Y., O'Meally D., Belov K.: Characterization of the antimicrobial peptide family defensins in the Tasmanian devil (*Sarcophilus harrisi*), koala (*Phascolarctos cinereus*), and tammar wallaby (*Macropus eugenii*). *Immunogenetics*, 2017; 69: 133-143
- [29] Klotman M.E., Chang T.L.: Defensin in innate antiviral immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006; 6: 447-456
- [30] Kościuczuk E.M., Lisowski P., Jarczak J., Strzałkowska N., Józwick A., Horbańczuk J., Krzyżewski J., Zwierzchowski L., Bagnicka E.: Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. *Mol. Biol. Rep.*, 2012; 39: 10957-10970
- [31] Kurashima Y., Kiyono H.: Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu. Rev. Immunol.*, 2017; 35: 119-147
- [32] Laube D.M., Yim S., Ryan L.K., Kisich K.O., Diamond G.: Antimicrobial peptides in the airway. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2006; 306: 153-182

- [33] Lee M.O., Jang H.J., Rengaraj D., Yang S.Y., Han J.Y., Lamont S.J., Womack J.E.: Tissue expression and antibacterial activity of host defense peptides in chicken. *BMC Vet. Res.*, 2016; 12: 231-239
- [34] Lehrer R.I.: Primate defensin. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2004; 2: 727-738
- [35] Linde A., Ross C.R., Davis E.G., Dib L., Blecha F., Melgarejo T.: Innate immunity and host defense peptides in veterinary medicine. *J. Vet. Intern. Med.*, 2008; 22: 247-265
- [36] Maisetta G., Batoni G., Esin S., Florio W., Bottai D., Favilli F., Campa M.: In vitro bactericidal activity of human beta-defensin 3 against multidrug-resistant nosocomial strains. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006; 50: 806-809
- [37] Maisetta G., Batoni G., Esin S., Luperini F., Pardini M., Bottai D., Florio W., Giuca M.R., Gabriele M., Campa M.: Activity of human β -defensins 3 alone or combined with other antimicrobial agents against oral bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003; 47: 3349-3351
- [38] Mansour S.C., Pena O.M., Hancock R.E.: Host defense peptides: front-line immunomodulators. *Trends Immunol.*, 2014; 39: 443-450
- [39] Marchini G., Lindow S., Brismar H., Stabi B., Berggren V., Ulfgren A.K., Lonne-Rahm S., Agerberth B., Gudmundsson G.H.: 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
- [40] Mattar E.H., Almehdar H.A., Yacoub H.A., Uversky V.N., Redwan E.M.: Antimicrobial potentials and structural disorder of human and animal defensins. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2016; 28: 95-111
- [41] Midorikawa K., Ouhara K., Komatsuzawa H., Kawai T., Yamada S., Fujiwara T., Yamazaki K., Sayama K., Taubman M.A., Kurihara H., Hashimoto K., Sugai M.: Staphylococcus aureus susceptibility to innate antimicrobial peptides, beta-defensins and CAP18, expressed by human keratinocytes. *Infect. Immun.*, 2003; 71: 3730-3739
- [42] Mirski T., Gryko R., Bartoszcze M., Bielawska-Drozd A., Tyszkiewicz W.: Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – nowe możliwości zwalczania infekcji u ludzi i zwierząt. *Medycyna Wet.*, 2011; 67: 517-521
- [43] Mizerska-Dudka M., Andrejko M., Kandefer-Szerszeń M.: Przewirusowe peptydy kationowe człowieka i owadów. *Post. Mikrobiol.*, 2011; 50: 209-216
- [44] Murakami M., Ohtake T., Dorschner R.A., Schitteck B., Garbe C., Gallo R.L.: Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J. Invest. Dermatol.*, 2002; 119: 1090-1095
- [45] Nagaoka I., Niyonsaba F., Tsutsumi-Ishii Y., Tamura H., Hirata M.: Evaluation of the effect of human β -defensins on neutrophil apoptosis. *Int. Immunol.*, 2008; 20: 543-553
- [46] Nguyen T.X., Cole A.M., Lehrer R.I.: Evolution of primate theta-defensin: a serpentine path to a sweet tooth. *Peptides*, 2003; 24: 1647-1654
- [47] Niedźwiedzka-Rystwej P., Deptuła W.: Defensyny – ważny wrodzony element układu odpornościowego u ssaków. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 524-529
- [48] Niedźwiedzka-Rystwej P., Mękal A., Deptuła W.: Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – ważny element odporności naturalnej. *Alergia Astma Immunol.*, 2010; 15: 35-41
- [49] Nijnik A., Hancock R.E.: The roles of cathelicidin LL37 in immune defences and novel clinical applications. *Curr. Opin. Hematol.*, 2009; 16: 41-47
- [50] Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T., Gallo R.L., Leung D.Y.: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347: 1151-1160
- [51] Oppenheim J.J., Yang D.: Alarmins: chemotactic activators of immune response. *Curr. Opin. Immunol.*, 2005; 17: 359-365
- [52] Pfeufer N.Y., Hofmann-Peiker K., Muhle M., Warnke P.H., Weigel M.C., Kleine M.: Bioactive coating of titanium surfaces with recombinant human beta-defensin-2 (rHbetaD2) may prevent bacterial colonization in orthopaedic surgery. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2011; 93: 840-846
- [53] Pomorska-Mól M., Markowska-Daniel I.: Katelicydyny i defensyny u świń. *Medycyna Wet.*, 2011; 67: 20-24
- [54] Porcelli F., Verardi R., Shi L., Henzler-Wildman K.A., Ramamoorthy A., Veglia G.: NMR structure of the cathelicidin-derived human antimicrobial peptide LL-37 in dodecylphosphocholine micelles. *Biochemistry*, 2008; 47: 5565-5572
- [55] Robinson K., Deng Z., Hou Y., Zhang G.: Regulation of the intestinal barrier function by host defense peptides. *Front. Vet. Sci.*, 2015; 2: 57
- [56] Rodriguez de la Vega R.C., Possani L.D.: On the evolution of invertebrate defensins. *Trends Genet.*, 2005; 21: 330-332
- [57] Schibli D.J., Hunter H.N., Aseyev V., Starner T.D., Wiencek J.M., McCray P.B., Tack B.F., Fogel H.J.: The solution structures of the human beta-defensin lead to a better understanding of the potent bactericidal activity of HBD3 against Staphylococcus aureus. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 8279-8289
- [58] Schutte B.C., Mitros J.P., Bartlett J.A., Walters J.D., Jia H.P., Welsh M.J., Casavant T.L., McCray P.B.Jr.: Discovery of five conserved beta-defensin gene clusters using a computational search strategy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 2129-2133
- [59] Selsted M.E.: Θ -defensins: cyclic antimicrobial peptides produced by binary ligation of truncated α -defensins. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2004; 5: 365-372
- [60] Selsted M.E., Ouellette A.J.: Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 551-557
- [61] Semple F., Dorin J.R.: β -defensins: multifunctional modulators of infection, inflammation and more? *J. Innate Immunol.*, 2012; 4: 337-348
- [62] Śliwa-Dominiak J., Witkowska M., Deptuła W.: Biologiczne alternatywy dla antybiotyków. *Przegl. Edidemiol.*, 2010; 64: 399-403
- [63] Stegemann C., Tsvetkova E.V., Aleshina G.M., Lehrer R.I., Kokryakov V.N., Hoffmann R.: De novo sequencing of two new cyclic theta-defensins from baboon (*Papio hamadryas*) leukocytes by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2010; 24: 599-604
- [64] Tang Y.Q., Yuan J., Osapay G., Osapay K., Tran D., Miller C.J., Ouellette A.J., Selsted M.E.: A cyclic antimicrobial peptide produced in primate leukocytes by the ligation of two truncated α -defensins. *Science*, 1999; 286: 498-502
- [65] Thomma B.P., Cammue B.P., Thevissen K.: Plant defensins. *Planta*, 2002; 216: 193-202
- [66] Tsvetkova E.V., Aleshina G.M., Shamova O.V., Leonova L.E., Lehrer R.I., Kokryakov V.N.: α -defensins from blood leukocytes of the monkey *Papio hamadryas*. *Biochemistry*, 2006; 45: 879-883
- [67] Tunzi C.R., Harper P.A., Bar-Oz B., Valore E.V., Semple J.L., Watson-MacDonell J., Ganz T., Ito S.: β -defensin expression in human mammary gland epithelia. *Pediatr. Res.*, 2000; 48: 30-35
- [68] Turner J., Cho Y., Dinh N.N., Waring A.J., Lehrer R.I.: Activities of LL-37, a cathelin associated antimicrobial peptide of human neutrophils. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42: 2206-2214
- [69] Winter J., Wenghoefer M.: Human defensins: potential tools for clinical applications. *Polymers*, 2012; 4: 691-709
- [70] Witkowska D., Bartyś A., Gamian A.: Defensyny i katelicydyny jako naturalne antybiotyki peptydowe. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 694-707
- [71] Wódcz K., Brzezińska-Błaszczak E.: Katelicydyny – endogenne peptydy przeciwdrobnoustrojowe. *Post. Biochem.*, 2015; 61: 93-101

[72] Xiao Y., Cai Y., Bommineni Y.R., Fernando S.C., Prakash O., Gilliland S.E., Zhang G.: Identification and functional characterization of three chicken cathelicidins with potent antimicrobial activity. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 2858-2867

[73] Zanetti M.: The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2005; 7: 179-196

[74] Zang R., Zhu Y., Pang X., Xiao X., Zhang R., Cheng G.: Regulation of antimicrobial peptides in *Aedes aegypti* Aag2 cells. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2017; 7: 22

[75] Zasloff M.: Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 2002; 415: 389-395

[76] Żelechowska P., Agier J., Brzezińska-Błaszczuk E.: Endogenous antimicrobial factors in the treatment of infectious diseases. *Central Eur. J. Immunol.*, 2016; 41: 419-425

[77] Żyłowska M., Wyszynska A., Jagusztyn-Krynicka K.: Defensyny – peptydy o aktywności przeciwbakteryjnej. *Post. Mikrobiol.*, 2011; 50: 223-234

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.