

# Rola peptydów przeciwdrobnoustrojowych w wybranych dermatozach

## The role of antimicrobial peptides in selected dermatoses

Izabela Błazewicz<sup>1</sup>, Maciej Jaśkiewicz<sup>2</sup>, Lidia Piechowicz<sup>3</sup>, Wojciech Kamysz<sup>2</sup>, Roman Nowicki<sup>1</sup>, Wioletta Barańska-Rybak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>3</sup>Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Katedry Mikrobiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2016, 103, 227–232

DOI: 10.5114/dr.2016.60628

### STRESZCZENIE

#### SŁOWA KLUCZOWE:

łuszczyca, atopowe zapalenie skóry, peptydy przeciwdrobnoustrojowe, defensyny, katelicyny.

#### KEY WORDS:

psoriasis, atopic dermatitis, antimicrobial peptides, defensins, cathelicidin.

Peptydy przeciwdrobnoustrojowe (ang. *antimicrobial peptides* – AMPs) to struktury stanowiące naturalne składniki układu odpornościowego organizmów z królestwa *Procariota* i *Eucariota*. Ludzki organizm jest wyposażony w ponad 100 AMPs, będących integralnym elementem odporności wrodzonej. Do głównych peptydów w skórze należą  $\beta$ -defensyny i katelicyny. Wytwarzane są one w takich komórkach, jak keratynocyty, gruczoły potowe, neutrofile, monocyty, komórki NK i mastocyty. Większość z nich ma działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe i przeciw pasożytnicze. Zdolność zabijania bakterii polega na przenikaniu i niszczeniu ich błony komórkowej w odróżnieniu od tradycyjnych antybiotyków, które działają poprzez wiązanie ze specyficzną strukturą komórkową. Peptydy przeciwdrobnoustrojowe odgrywają rolę w patogenezie licznych chorób skóry, m.in. atopowego zapalenia skóry, łuszczyca, trądziku różowatego. Brak konkretnego celu molekularnego w komórce bakteryjnej minimalizuje ryzyko rozwoju oporności, dlatego też AMPs stały się w ostatnim dwudziestolecu przedmiotem intensywnych badań laboratoryjnych.

### ABSTRACT

Antimicrobial peptides (AMPs) are natural components of the immune system of organisms from the prokaryotic and eukaryotic kingdoms. The human body is equipped with more than 100 antimicrobial peptides that are an integral part of innate immunity. The main AMP families in human skin are  $\beta$ -defensins and cathelicidins. They are produced in cells such as keratinocytes, sweat glands, neutrophils, monocytes, NK cells and mast cells. Their particular function is a broad spectrum of antibacterial as well as antifungal, antiviral and antiprotozoal activity. The ability to kill bacteria involves penetration and destruction of the cell membrane, as opposed to traditional antibiotics that act by binding to specific cell structure. The antimicrobial peptides are involved in the pathogenesis of various skin diseases, including atopic dermatitis, psoriasis, and rosacea. The lack of a specific molecular target in a bacterial cell minimizes the risk of resistance development; hence the AMPs have become the target of intensive research in the last two decades.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Izabela Błazewicz  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, Gdańsk  
tel.: +48 58 349 25 80  
e-mail: izabela.blazewicz@wp.pl

## WPROWADZENIE

Skóra jest największym organem ludzkiego organizmu i barierą dla czynników chemicznych, fizycznych i biologicznych. Niezwykle istotną funkcją skóry jest produkcja naturalnych peptydów przeciwdrobnoustrojowych (ang. *antimicrobial peptides* – AMPs):  $\beta$ -defensyn (HBDs), katelicydyn (LL-37), lizozymu, RNazy 7, elafiny, psoriazyny, dermicyny, adrenomeduliny i inhibitorów proteaz leukocytarnych. Wydzielanie AMPs jest stymulowane przez uraz bądź czynniki infekcyjne (bakterie, grzyby, wirusy, pasożyty). Oprócz właściwości przeciwdrobnoustrojowych AMPs mają zdolność stymulacji wydzielania cytokin, migracji i proliferacji komórek, ich różnicowania, pobudzania angiogenezy oraz gojenia ran. W dużych stężeniach powodują lizę komórek nowotworowych [1, 2]. Zaburzenia produkcji AMPs mają wpływ na patogenezę wielu chorób skóry. Zwiększona ekspresja AMPs w łuszczycy koreluje z małą podatnością na infekcyjne choroby skóry u pacjentów z tą dermatozą. Odmienną sytuację obserwuje się u chorych na atopowe zapalenie skóry, u których obniżony poziom LL-37 i HBD-2 sprzyja częstym infekcjom bakteryjnym i wirusowym. Z kolei defekt ekspresji katelicydyn od niedawna jest uznawany za istotny w patogenezie trądziku różowatego. W piśmiennictwie dostępne są pojedyncze prace poszukujące związku między ekspresją AMPs a patogenezą takich schorzeń, jak toczeń rumieniowaty układowy, trądzik odwrócony, owrzodzenia w przebiegu stopy cukrzycowej oraz przewlekłej niewydolności żyłnej, choroby gronkowcowe i wirusowe skóry.

## BUDOWA

Naturalnie występujące AMPs mogą się charakteryzować różną wielkością lub też budową, jednak w znacznej większości substancje te zawierają od 12 do 50 aminokwasów w cząsteczce. Głównie są to peptydy o ładunku dodatnim (od +2 do +9), z dominującym udziałem kationowych reszt argininy oraz lizyny i w około 50% z udziałem reszt hydrofobowych [3, 4]. Wymienione właściwości sprawiają, że substancje te mogą się wiązać z ujemnie naładowaną powierzchnią komórek docelowych. W przypadku bakterii Gram-dodatnich peptydy oddziałują z kwasem tejchojowym i peptydoglikanem, wypierając jony dwuwartościowe i umożliwiając jednocześnie wiązanie z ujemnie naładowanymi lipidami znajdującymi się po zewnętrznej stronie błony komórkowej. W przypadku bakterii Gram-ujemnych AMPs oddziałują z lipopolisacharydem (LPS), również wypierając stabilizujące go jony dwuwartościowe, natomiast aktywność przeciwnowotworowa AMPs jest rezultatem wiązania się komórek nowotworowych

z ujemnie naładowanymi lipidami w błonach [5]. Ze względu na budowę aminokwasową oraz oznaczenia struktury drugorzędowej AMPs można podzielić na 5 następujących klas [6]:

- liniowe peptydy  $\alpha$ -helikalne,
- peptydy bogate w reszty cysteiny,
- peptydy o strukturze  $\beta$ -kartki,
- peptydy zawierające przeważającą liczbę aminokwasów jednego typu, np. glicyny, histydyny i/lub proliny,
- peptydy zawierające rzadkie aminokwasy.

## MECHANIZM DZIAŁANIA

Główny mechanizm działania AMPs opiera się na permeabilizacji i niszczeniu błon komórkowych, czego efektem jest śmierć komórki. Właściwość ta nie jest jednak uniwersalna i dla poszczególnych związków jest przede wszystkim determinowana przez szereg parametrów, takich jak sekwencja aminokwasowa lub też stosunek stężenia lipidów błonowych do stężenia samego peptydu. W toku niektórych badań wykazano, że peptydy oprócz aktywności błonowej mogą oddziaływać z elementami wewnątrzkomórkowymi (poprzez hamowanie syntezy białek, DNA lub RNA albo poprzez inhibicję enzymów), co prowadzi do śmierci komórki [7]. Wśród mechanizmów błonowej aktywności peptydów wyróżnia się trzy główne modele. Pierwszym z nich jest model „klepek beczki” (ang. *barrel stave mechanism*). Polega on na formowaniu kanałów transbłonowych, w których niepolarne części peptydu układają się w kierunku łańcuchów acylowych błony, a część hydrofilowa wyściela powierzchnię szczeliny. Gdy stężenie peptydu osiągnie wartość krytyczną, jego monomery zaczynają coraz bardziej wnikać w głąb hydrofobowego rdzenia błony, wypierając polarne grupy i w konsekwencji destabilizując ją. Drugim mechanizmem jest „model dywanowy” (ang. *carpet mechanism*). Cząsteczki peptydu, gromadząc się na powierzchni błony komórkowej, wypierają z niej fosfolipidy. Skutkuje to zmianami jej płynności i redukcją, a w konsekwencji przerwaniem jej ciągłości. Model „porów toroidalnych” (ang. *toroidal pore*), podobnie jak model „klepek beczki”, zakłada formowanie porów w błonie komórkowej, jednak w tym przypadku hydrofilowe części peptydu asocjują z resztami fosfolipidowymi błony, natomiast hydrofobowe części z lipidami. Powstawanie porów skutkuje wyciekaniem składników cytozolu, co prowadzi do śmierci komórki [8].

## PODZIAŁ LUDZKICH PEPTYDÓW PRZECIWDROBNOUSTROJOWYCH

Peptydy przeciwdrobnoustrojowe pełnią również w organizmie ludzkim niebagatelną funkcję, przede

wszystkim ochronną, stanowią swoistą chemiczną tarczę chroniącą przed inwazją patogenów. Dlatego też dominującą ekspresję AMPs spotyka się w tkankach wystawionych na kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, takich jak skóra, oczy, nabłonek dróg oddechowych, płuc, jelit lub dróg moczowych. W organizmie ludzkim zostało zidentyfikowanych i scharakteryzowanych ponad 100 różnych peptydów [9, 10], niemniej do najważniejszych klas należą:

- defensyny - nieglikozylowane peptydy kationowe o masie 3,5–6 kDa, mające 6 reszt cysteiny tworzących mostki dwusiarczkowe, stabilizujące cząsteczkę. U człowieka można wyróżnić dwie klasy defensyn:  $\alpha$ -defensyny (HNP-1, HNP-4, HD-5 i HD-6) i  $\beta$ -defensyny (HBD-1, HBD-2, HBD-3, HBD-4) [11];
- katelicydyny - peptydy powstające z białka prekursorowego, zawierającego na N-końcu sekwencję sygnałową i proregion podobny do kateliny, inhibitora katepsyny L. U człowieka kodowane jest białko prekursorowe o masie cząsteczkowej 18 kDa, zwane hCAP-18. W wyniku ograniczonej proteolizy (proteaza serynowa kalikreina lub proteinaza 3) z białka tego powstaje aktywny peptyd - LL-37 [12];
- histatyny - małe, bogate w reszty histydyny peptydy spotykane w ślinie. U ludzi wyróżnia się 3 rodzaje różniące się długością łańcucha: Hst1, Hst3 i Hst5 [11].

## ROLA PEPTYDÓW PRZECIWDROBNOUSTROJOWYCH W WYBRANYCH DERMATOZACH

### Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry (AZS) oraz łuszczyca to dwie najczęściej występujące w populacji ogólnej przewlekłe dermatozy zapalne. Patomechanizm stanu zapalnego oraz podatność na infekcje w tych chorobach są odmienne. U około 30% pacjentów z AZS stwierdza się nawracające infekcje, głównie o etiologii gronkowcowej, a u 90% z nich skóra skolonizowana jest przez gronkowca złocistego. W łuszczyce częstość występowania infekcji jest znacznie niższa w porównaniu z AZS i wynosi około 7%. W skórze chorych na AZS stwierdza się zwiększoną liczbę limfocytów Th2, co prowadzi do wzmożonej ekspresji uwalnianych przez nie cytokin: IL-4, IL-10 oraz IL-13, i niskich poziomów cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ) [13]. U pacjentów z łuszczycą wykazano zwiększoną produkcję limfocytów Th1 i neutrofilów [14]. Stwierdzono, że IL-4 i IL-13 hamują indukcję AMP, głównie HBD-2 i HBD-3 w keratynocytach [15]. Dodatkowo brak stymulatorów

wydzielania AMPs - IL-1 $\beta$  oraz IL-22 - prowadzi do zmniejszonej ekspresji AMPs w skórze chorych na AZS i to zarówno HBD2 i 3, jak i LL-37 [16]. Pacjenci z AZS mają ponadto obniżoną ekspresję dermicydyny, co przyczynia się do zwiększonej podatności na infekcje skóry [17].

### Łuszczyca

Łuszczyca to przewlekła, zapalna, nawracająca, niezakaźna choroba skóry. Rolę w patogenezie schorzenia odgrywają czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne. Analiza ekspresji AMPs w skórze za pomocą techniki mikromacierzy wykazała znacznie wyższe ich poziomy w łuszczycy w porównaniu z AZS [13, 15]. W skórze pacjentów z łuszczycą wykazano zwiększoną ekspresję  $\beta$ -defensyn, LL-37, RNazy 7, psoriazyny i lizozymu [18–21]. Mnogość AMPs oraz ich synergistyczne działanie może stanowić u pacjentów z łuszczycą jeden z głównych czynników odpowiadających za obniżoną podatność na infekcje skórne [22]. Ponadto zwiększony poziom cytokin prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, INF- $\gamma$ , wpływa na zwiększoną ekspresję AMPs w skórze pacjentów z łuszczycą, poprzez nieznaną dotąd mechanizm działania [23]. Stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy poziomem IL-13 i HBD 3 w obrębie zmian skórnych w łuszczycy i AZS. Wysoki poziom IL-13 w skórze chorych na AZS powoduje obniżoną ekspresję HBD 3, natomiast w łuszczycy obserwowano zwiększoną ekspresję HBD 3 przy obniżonym poziomie IL-13 [13]. Wykazano, że podwyższony poziom LL-37 w skórze łuszczycowej chroni przed zakażeniami gronkowcowymi, a obniżony poziom w AZS predysponuje do infekcji bakteryjnych oraz grzybiczych i wirusowych [15, 24]. Podwyższony poziom IL-1 w skórze pacjentów z łuszczycą w porównaniu z AZS nie wiązał się jednak ze wzmożoną produkcją HBD [13, 25].

### Trądzik różowaty

Roli AMPs dopatruje się również w patogenezie trądziku różowatego. Dowiedziono, że zmiany skórne u pacjentów z trądzikiem różowatym wykazują wysoką ekspresję katelicydyn (głównie LL-37 i FA-29), które mogą mieć aktywność chemotaktyczną, angiogenną oraz promować ekspresję składników macierzy pozakomórkowej. Ich aktywność prozapalna i proangiogenna zwiększa miejscowe wytwarzanie proteazy kalikreiny 5 (KLK5) i wtórnie reguluje wytwarzanie katelicydyn w naskórku [26, 27]. Katelicydyny stwierdzone w naskórku osób zdrowych charakteryzują się przede wszystkim aktywnością przeciwdrobnoustrojową. Obserwacje kliniczne prowadzone na modelu doświadczalnym trądziku różowatego, jakim jest skóra myszy, po-

twierdzą naczyniorozszerzające działanie jednego LL-37. Ponadto jej podanie do niedokrwionej tylnej łapy królika, stanowiącej model doświadczalny, wyraźnie zwiększało liczbę naczyń krwionośnych, podobnie jak się to dzieje w *rosacea* [28]. Katelicydyna, podobnie jak UV i wolne rodniki tlenowe, przyczynia się do wzrostu ekspresji metaloproteinaz, które także są zaangażowane w proces angiogenezy [29]. Obserwacje związane z ustępowaniem zmian skórnych po zastosowaniu tetracykliny, która hamuje wiele proteaz serynowych i metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, stanowiły podstawę do podjęcia badań eksperymentalnych. Opierając się na uzyskanych wynikach, stwierdzono, że w procesie aktywacji katelicydyny ważną rolę odgrywa enzym KLK5 (ang. *serine protease kallikrein 5*), określane także jako SCTE (ang. *stratum corneum tryptic enzyme*). Jego zwiększone stężenie stwierdzono w obrębie wykwitów chorobowych. W skórze zdrowej ekspresję KLK5 stwierdza się fizjologicznie w górnych warstwach naskórka (warstwa ziarnista i rogowa), podczas gdy w skórze chorej enzym jest obecny w całym naskórku [30]. Wpływ aktywności enzymu SCTE został zweryfikowany u myszy z wyłączonym genem kodującym katelicydyny (Camp), u których stan zapalny oraz rumień były obniżone w porównaniu z grupą badaną wykazującą dodatnią ekspresją tego genu [30].

## Owrzodzenia

Analizy dotyczące ekspresji AMPs w owrzodzeniach przewlekłych na podłożu przewlekłej niewydolności żyłnej oraz w przebiegu stopy cukrzycowej są sprzeczne. Podczas gdy jedne grupy badawcze dowodzą obniżonej ekspresji defensyn (głównie HBD2), przypisując temu zjawisku rolę patogenną w ranach przewlekłych [31], inne udowadniają wzmożoną ekspresję zarówno HBD2, HBD3, jak i HBD4 oraz bardzo niską ekspresję katelicydyn (LL-37) w komórkach naskórka oraz skóry właściwej u pacjentów z owrzodzeniami w przebiegu stopy cukrzycowej [32]. Wysoka ekspresja defensyn u chorych ze stopą cukrzycową nie jest wystarczająca do indukcji prawidłowego procesu gojenia przy niskim bądź niewykrywalnym wydzielaniu LL-37 w tej grupie chorych. Sugeruje to większy udział katelicydyn w procesach naprawczych. Rivas-Santiago i wsp. wykazali również brak ekspresji katelicydyn w krążeniu u pacjentów ze stopą cukrzycową, co powiązali z zaburzeniami procesów gojenia [32].

## Toczeń rumieniowaty układowy

Pojedyncze prace badające związek patogenetyczny AMPs z układowym toczniem rumieniowatym (ang. *systemic lupus erythematoses* – SLE) dowodzą podwyższonego poziomu  $\alpha$ -defensyn w surowicy pacjentów

z tą jednostką chorobową [33]. Dokładna etiologia SLE nie jest znana, czynniki hormonalne, genetyczne, wirusowe i środowiskowe mają znaczenie w rozwoju i przebiegu choroby. Ponadto w tym schorzeniu obserwuje się produkcję różnego rodzaju przeciwciał. Wykrycie wzmożonej ekspresji genu  $\alpha$ -defensyny DEFA zapoczątkowało serię badań nad rolą AMPs w patogenezie SLE. Zaobserwowano zależność między dużym stężeniem  $\alpha$ -defensyn a zapaleniem stawów, uszkodzeniem nerek oraz rozległymi zmianami skórными w ciężkich postaciach choroby. Poziom HBD2, korelujący ze stanem zapalnym w większości doniesień na temat AMPs, u chorych z SLE był bardzo niski, niewykrywalny w krążeniu, stwierdzany jedynie metodą PCR. Wynika to z obecności u osób z SLE wysokich poziomów przeciwciał skierowanych przeciw defensynom. Z kolei wysoki poziom  $\alpha$ -defensyn może być związany z niszczeniem bądź degranulacją neutrofilów w kontekście ich obniżonego poziomu w badanej grupie pacjentów.

## PODSUMOWANIE

Narastanie oporności bakterii na konwencjonalne antybiotyki stanowi poważny problem współczesnej medycyny i skłania do poszukiwania nowych metod terapeutycznych wykorzystujących możliwości obronne ludzkiego organizmu. Niebywałymi zalecaniami wynikającymi z mechanizmu działania AMPs są ich aktywność bakteriobójcza oraz niskie ryzyko wytworzenia przez bakterie mechanizmów oporności na te związki. Niezbędne jest przeprowadzenie testów, które potwierdzą brak indukcji zjawiska narastania oporności na antybiotyki peptydowe. Kluczowe są również badania, które udowodnią brak ich działania toksycznego na organizm ludzki. Szeręg związków należących do grupy AMPs znajduje się obecnie w trakcie badań klinicznych oraz przedklinicznych. Krótkie lipopeptydy mogą znaleźć zastosowanie w terapii chorób o etiologii gronkowcowej. Związki te poza aktywnością przeciwbakteryjną mają właściwości powierzchniowo czynne, dzięki czemu mogą służyć jednocześnie jako emulgator i konserwant w preparatach do stosowania na skórę. Do leczenia infekcji skóry i tkanek miękkich stosuje się nowy antybiotyk należący do grupy lipopeptydów – daptomycynę, która charakteryzuje się wysoką aktywnością w stosunku do bakterii Gram-dodatnich, w tym *Staphylococcus aureus* [34]. Analog indolicydyny, naturalnie występującej w neutrofilach bydłowych, MBI 594 AN może znaleźć zastosowanie w leczeniu trądziku. Charakteryzuje się on wysoką aktywnością względem *Propionibacterium acnes*, najważniejszej związanej z trądzikiem bakterii, której oporność w stosunku do konwencjonalnych antybiotyków gwałtownie wzrasta [35]. P113 – ana-

log histatyn pochodzących ze śliny ssaków – wykazuje znaczną aktywność *in vitro* w stosunku do bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych oraz *Candida albicans* [36].

Zaprojektowano szereg syntetycznych analogów AMPs, opracowano optymalne metody pozyskiwania oraz oczyszczania tych związków, przebadano także ich aktywność przeciwdrobnoustrojową. Aby wdrożenie peptydów do leczenia było możliwe, konieczne jest kontynuowanie i rozszerzenie badań. Rozpatrując je jako potencjalne związki do stosowania w dermatologii, należy przeprowadzić badania aktywności mikrobiologicznej względem szczepów izolowanych od pacjentów z ropnymi chorobami skóry czy badanych pod kątem nosicielstwa. Niezbędna jest również ocena zjawiska narastania oporności bakterii na AMPs w celu oszacowania ich wartości jako nowych antybiotyków. Rozważając zastosowanie tych związków w miejscowej terapii zakażeń skórnych, należy wykazać brak ich przenikania do krwiobiegu, aby zapobiec wystąpieniu ewentualnych ogólnych działań niepożądanych.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Mansour S.C., Pena O.M., Hancock R.E.: Host defense peptides: front-line immunomodulators. *Trends Immunol* 2014, 35, 443-450.
- Guaní-Guerra E., Santos-Mendoza T., Lugo-Reyes S.O., Terán L.M.: Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin Immunol* 2010, 135, 1-11.
- Hancock R.E., Brown K.L., Mookherjee N.: Host defence peptides from invertebrates: emerging antimicrobial strategies. *Immunobiology* 2006, 211, 315-22.
- Hancock R.E., Scott M.G.: The role of antimicrobial peptides in animal defenses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97, 8856-8861.
- Hoskin D.W., Ramamoorthy A.: Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta* 2008, 1778, 357-375.
- Reddy K.V., Yedery R.D., Aranha C.: Antimicrobial peptides: premises and promises. *Int J Antimicrob Agents* 2004, 24, 536-547.
- Powers J.P., Hancock R.E.: The relationship between peptide structure and antibacterial activity. *Peptides* 2003, 24, 1681-1691.
- Giuliani A., Nicoletto S.F., Pirri G.: Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Centr Eur J Biol* 2007, 2, 1-33.
- Wang Z., Wang G.: APD: the antimicrobial peptide database. *Nucleic Acids Res* 2004, 32, D590-2.
- Wang G., Li X., Wang Z.: APD2: the updated antimicrobial peptide database and its application in peptide design. *Nucleic Acids Res* 2009, 37, D933-937.
- De Smet K., Contreras R.: Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett* 2005, 18, 1337-1347.
- Dürr U.H., Sudheendra U.S., Ramamoorthy A.: LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1758, 1408-1425.
- Nomura I., Goleva E., Howell M.D., Hamid Q.A., Ong P.Y., Hall C.F. i inni: Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003, 171, 3262-3269.
- Giustizieri M.L., Mascia F., Frezzolini A., De Pittà O., Chinni L.M., Giannetti A. i inni: Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107, 871-877.
- Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T. i inni: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002, 347, 1151-1160.
- Wolk K., Kunz S., Witte E., Friedrich M., Asadullah K., Sabat R.: IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* 2004, 21, 241-254.
- Rieg S., Steffen H., Seeber S., Humeny A., Kalbacher H., Dietz K. i inni: Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo. *J Immunol* 2005, 174, 8003-8010.
- Harder J., Schröder J.M.: Psoriatic scales: a promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins. *J Leukoc Biol* 2005, 77, 476-486.
- Harder J., Bartels J., Christophers E., Schroder J.M.: Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem* 2001, 276, 5707-5713.
- Gläser R., Harder J., Lange H., Bartels J., Christophers E., Schröder J.M.: Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol* 2005, 1, 57-64.
- Madsen P., Rasmussen H.H., Leffers H., Honoré B., DeJgaard K., Olsen E. i inni: Molecular cloning, occurrence, and expression of a novel partially secreted protein "psoriasin" that is highly up-regulated in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1991, 97, 701-712.
- Christophers E., Henseler T.: Contrasting disease patterns in psoriasis and atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1987, 279 Suppl., S48-S51.
- Frohm M., Agerberth B., Ahangari G., Stähle-Bäckdahl M., Lidén S., Wigzell H. i inni: The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem* 1997, 272, 15258-15263.
- Zanetti M.: Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J Leu Biol* 2004, 75, 39-48.
- Sørensen O.E., Cowland J.B., Theilgaard-Mönch K., Liu L., Ganz T., Borregaard N.: Wound healing and expression of antimicrobial peptides/polypeptides in human keratinocytes, a consequence of common growth factors. *J Immunol* 2003, 170, 5583-5589.
- Korting H.C., Schöllmann C.: Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *JEADV* 2009, 23, 876-882.
- Lee Y., Kim H., Kim S., Shin M.H., Kim Y.K., Kim K.H. i inni: Myeloid differentiation factor 88 regulates basal and UV-induced expressions of IL-6 and MP-1 in human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 460-467.
- De Yang, Chen Q., Schmidt A.P., Anderson G.M., Wang J.M., Wooters J. i inni: LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *J Exp Med* 2000, 192, 1069-1074.

29. **Yamasaki K., Gallo R.L.:** Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011, 15, 12-15.
30. **Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A., Murakami M., Ohtake T., Coda A. i inni:** Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007, 13, 975-980.
31. **Galkowska H., Olszewski W.L., Wojewodzka U.:** Expression of natural antimicrobial peptide beta-defensin-2 and Langerhans cell accumulation in epidermis from human non-healing leg ulcers. *Folia Histochem Cytobiol* 2005, 43, 133-136.
32. **Rivas-Santiago B., Trujillo V., Montoya A., Gonzalez-Curiel I., Castañeda-Delgado J., Cardenas A.:** Expression of antimicrobial peptides in diabetic foot ulcer. *J Dermatol Sci* 2012, 65, 19-26.
33. **Sthoeger Z.M., Bezalel S., Chapnik N., Asher I., Froy O.:** High alpha-defensin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2009, 127, 116-122.
34. **Steenbergen J.N., Alder J., Thorne G.M., Tally F.P.:** Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2005, 55, 283-288.
35. **Melo M.N., Dugourd D., Castanho M.A.:** Omigaman pentahydrochloride in the front line of clinical applications of antimicrobial peptides. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2006, 1, 201-207.
36. **Peters B.M., Zhu J., Fidel P.L. Jr, Scheper M.A., Hackett W., El Shaye S. i inni:** Protection of the oral mucosa by salivary histatin-5 against *Candida albicans* in an ex vivo murine model of oral infection. *FEMS Yeast Res* 2010, 10, 597-604.

**Otrzymano:** 30 XI 2015 r.

**Zaakceptowano:** 14 I 2016 r.