

Znaczenie peptydów przeciwdrobnoustrojowych w procesie skórnej kancerogenezy

The role of antimicrobial peptides in skin tumorigenesis

Małgorzata Marcinkiewicz, Sławomir Majewski

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2016, 103, 162–168
DOI: 10.5114/dr.2016.59139

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

peptydy przeciwdrobnoustrojowe, skórna kancerogeneza, czerniak, nowotwory skóry inne niż czerniak.

KEY WORDS:

antimicrobial peptides, skin tumorigenesis, melanoma, nonmelanoma skin cancer.

Peptydy przeciwdrobnoustrojowe (ang. *antimicrobial peptides* – AMPs), zwane naturalnymi antybiotykami, stanowią pierwszą linię obrony u człowieka jako efektorowe substancje odporności nieswoistej. Mają one właściwości przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze oraz przeciwpasożytnicze. Coraz liczniejsze prace badawcze wskazują na zmienioną ekspresję peptydów przeciwdrobnoustrojowych w tkankach objętych procesem nowotworowym. Podnoszona jest ich rola nie tylko w progresji, lecz także w supresji nowotworowej, zwłaszcza w przypadku takich AMPs jak defensyny, ludzka katelicydyna, rybonukleaza 7 lub grupa białek S100 z psoriazyną na czele. Zmieniona ekspresja AMPs w skórze objętej procesem kancerogenezy świadczy o związku peptydów z nowotworami skóry, jednak ich rola jest nadal przedmiotem dyskusji. Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego związku wyżej wymienionych AMPs z procesem skórnej kancerogenezy.

ABSTRACT

Antimicrobial peptides (AMPs), known as “natural antibiotics”, are the first line of defense in humans as effector molecules of the innate immune system of the skin. They present activity against a broad spectrum of bacteria, fungi, parasites and enveloped viruses. An increasing number of studies report altered expression of AMPs in human cancers. Antimicrobial peptides such as human β defensins, human cathelicidin, ribonuclease 7 and psoriasin, a member of S100 proteins, are suggested to play a role in tumor progression and tumor suppression in pre-malignant skin lesions and malignancies. Noticeable changes in AMPs expression in skin tumorigenesis suggest a correlation between peptides and cutaneous cancers, though it is still a matter of discussion. In this article we review recent studies on the relationship between antimicrobial peptides and skin tumorigenesis.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Małgorzata Marcinkiewicz
Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
tel.: +48 22 502 13 13
e-mail: mmarcinkiewicz@wum.edu.pl

CHARAKTERYSTYKA PEPTYDÓW PRZECIWDROBNOUSTROJOWYCH

Peptydy przeciwdrobnoustrojowe (ang. *antimicrobial peptides* - AMPs) są jedną z głównych składników odporności wrodzonej, zwanej inaczej nieswoistą lub naturalną. Dzięki właściwościom przeciwbakteryjnym, przeciwwirusowym, przeciwgrzybiczym, a nawet przeciw pasożytniczym stanowią prymitywny mechanizm obronny organizmów [1, 2] i z tego względu są nazywane często endogennymi antybiotykami peptydowymi. Ich spektrum działania jest jednak znacznie szersze. Oprócz niszczenia patogenów indukują proces chemotaksji neutrofilów, limfocytów T lub komórek dendrytycznych, mają zdolność do neutralizacji toksyn, modulują różne funkcje układu immunologicznego oraz wpływają na procesy angiogenezy i gojenia ran [3]. Odnajdywane są m.in. w neutrofilach, makrofagach i komórkach nabłonkowych u niemal wszystkich żyjących gatunków ssaków [4]. Ich odkrycie wiąże się z badaniami prowadzonymi u żab z gatunku *Bombina variegata* w latach 70. XX wieku i wyizolowaną wówczas bombiną [5]. Późniejsze prace wykazały obecność peptydów o zbliżonych właściwościach strukturalnych i funkcjonalnych u innych gatunków zwierząt i roślin, m.in. cekropiny u ciem, tachyplezyny u krabów, tioniny u roślin i defensyny u ssaków [6]. Dotychczas opisano ponad 2300 peptydów przeciwdrobnoustrojowych (*Antimicrobial Peptide Database*, <http://aps.unmc.edu/AP/main.php>).

Piśmiennictwo polskie odnotowuje niewiele doniesień na temat AMPs [4, 7-11]. Badania w kraju dotyczące wspomnianych peptydów w chorobach dermatologicznych należą do rzadkości. W związku z tym nie dziwi fakt, że również nomenklatura jest niejednoznaczna. W piśmiennictwie rodzimym można odnaleźć takie nazwy, jak peptydy anty drobnoustrojowe, antymikrobowe, antibakteryjne bądź białka przeciwdrobnoustrojowe, a także próby stworzenia polskiego odpowiednika dla skrótu AMP, mianowicie sugerowany przez Witkowską i wsp. [8] PAD utworzony od pierwszych liter nazwy „peptydy anty drobnoustrojowe”. W niniejszej publikacji autorzy posługują się nazwą „peptydy przeciwdrobnoustrojowe” oraz angielskim skrótem AMPs.

Peptydy przeciwdrobnoustrojowe są małymi związkami zbudowanymi z kilkunastu do kilkadziesiątu aminokwasów. Większość peptydów ma dodatni ładunek wynikający z obecności reszt aminokwasowych argininy, lizyny i histydyny. Ze względu na budowę mają charakter amfipatyczny (zawierają część hydrofobową oraz część hydrofilową). Klasyfikacja AMPs uwzględnia podobieństwo sekwencji aminokwasów, liczbę mostków dwusiarczkowych oraz strukturę cząsteczki. Brodgen

zapropował najczęściej przytaczany podział peptydów na pięć klas (tab. 1) [12]. Do pierwszej z nich należą peptydy anionowe, z których najważniejsza jest dermicydyna, produkowana w gruczołach potowych człowieka, o właściwościach przeciwbakteryjnych i grzybobójczych. Druga podgrupa składa się z kationowych peptydów o strukturze α -helisy, wśród których wymienia się ludzką katelicydynę LL-37. Trzecią podgrupę tworzą peptydy kationowe zawierające aminokwasy, takie jak prolina, arginina, glicyna lub tryptofan. Do czwartej klasy AMPs zalicza się anionowe i kationowe peptydy zawierające reszty cysteinowe i mostki disulfidowe. Należy do niej m.in. zróżnicowana grupa defensyn z występującymi u ludzi α - i β -defensynami. Ostatnią podgrupę AMPs stanowią anionowe i kationowe peptydy będące fragmentami większych białek, takich jak laktoferycyna, których rola w odpowiedzi immunologicznej nie jest do końca poznana.

Najbardziej znane AMPs zidentyfikowane u ludzi należą do głównych rodzin: defensyn i katelicydyn. Defensyny występują w wielu komórkach i tkankach, są obecne w keratynocytach, neutrofilach, płytkach krwi, w nabłonku układu oddechowego i moczowo-płciowego, w przewodzie pokarmowym, a także w wątrobie, skórze i spojówce oka [13, 14]. Spośród katelicydyn u ludzi opisano tylko jedną, zwaną hCAP-18/LL-37. LL-37 jest magazynowana w postaci propeptydu hCAP-18 głównie w neutrofilach oraz makrofagach i przekształcana do aktywnej formy za sprawą działania enzymu proteinyazy 3 [15]. Ludzka katelicydyna jest izolowana z komórek nabłonkowych wielu narządów [16]. W zdrowej skórze występuje w niewielkich ilościach, natomiast w miejscu infekcji lub urazu skóry dochodzi do wzmożonej produkcji przez wzbudzone keratynocyty i komórki tuczne [17]. Spośród innych znanych AMPs należy wyróżnić rybonukleazy, przede wszystkim RNazę 7, a także psoriazynę (S100A7) z grupy białek S100.

Niektóre AMPs są bezustannie produkowane i wydzielane na powierzchnię skóry, inne wykazują niską ekspresję w zdrowej skórze, lecz pod wpływem bodźca (np. drobnoustrojów, cytokin prozapalnych, witaminy D₃ czy promieni UVB) ich stężenie szybko się zwiększa. Mechanizm działania różnych peptydów jest zbliżony i polega *de facto* na destabilizacji błony komórkowej lub mitochondrialnej, co prowadzi do śmierci komórki i wynika po części z elektrostatycznego oddziaływania między dodatnio naładowanymi AMPs a ujemnie naładowaną błoną komórkową patogenów. Część AMPs, oprócz dezintegracji błony komórkowej, wnika do wnętrza komórki i hamuje syntezę kwasów nukleinowych [12].

Oprócz wspomnianych właściwości bójczych w stosunku do mikroorganizmów stwierdzono, że AMPs wchodzi w interakcje z komórkami nowotworowymi

Tabela 1. Podział peptydów przeciwdrobnoustrojowych na podstawie klasyfikacji Brodgena [12]**Table 1.** Antimicrobial peptides according to Brodgen's classification [12]

Grupa AMPs	Wybrane peptydy	Źródło
peptydy anionowe	dermicydyna	gruczoły potowe człowieka
	maksimina H5	mózg i skóra australijskiej żaby <i>Bombina maxima</i>
peptydy kationowe o budowie α -helisy	ludzka katelicydyna LL-37	neutrofile, limfocyty, keratynocyty, komórki nabłonka oskrzeli, jądra
	magainina 2	skóra afrykańskiej żaby <i>Xenopus laevis</i>
	dermaseptyna	skóra żab rodziny <i>Phyllomedusa</i>
	bombinina	skóra żaby <i>Bombina bombina</i>
peptydy kationowe wzbogacone o aminokwasy	histatyny (histydyna)	ślina ssaków
	PR-39 (prolina, arginina)	jelito cienkie świń, neutrofile
	indolicydyna (tryptofan)	neutrofile bydłące
peptydy anionowe i kationowe zawierające reszty cysteinowe i mostki disulfidowe	ludzkie α -defensyny (HNP) – HNP-1, -2, -3, -4	neutrofile
	HNP-5, -6	komórki Panetha, komórki nabłonkowe dróg rodných kobiet
	ludzkie β -defensyny (hBD) – hBD-1	skóra, układ oddechowy, drogi moczowe, łozysko, nerki, trzustka, prostata
	hBD-2	skóra, płuca, jelita, drogi moczowo-płciowe
	hBD-3	skóra, migdałki, trzustka, oskrzela, ślina, wydzielina pochwowa
	hBD-4	jądra, żołądek, macica, płuca, nerki
	brewinina (1 \times S-S)	ssaki
peptydy anionowe i kationowe będące fragmentami większych białek	laktoferycyna z laktoferyny	neutrofile, mleko, ślina
	kazocydyna z ludzkiej kazeiny	mleko

mi. Powierzchnia komórek nowotworowych, podobnie jak bakterii, obfituje w ujemnie naładowane cząsteczki, takie jak fosfatydyloseryna. Wspomniany fosfolipid w prawidłowych warunkach prawie nie występuje w błonach komórek ssaków. Do jego ekspresji na powierzchni komórek dochodzi w warunkach apoptozy, nekrozy, uszkodzenia komórki lub właśnie transformacji nowotworowej. Komórki nowotworowe są zatem bardziej ujemnie naładowane niż błony komórek prawidłowych [18, 19].

PEPTYDY PRZECIWDROBNOUSTROJOWE W NOWOTWORACH SKÓRY

Nowotwory skóry inne niż czerniak są najczęściej występującymi nowotworami u ludzi [20, 21]. Szacuje się, że w Polsce są stwierdzane u co 10. pacjenta, choć liczba ta może być niedoszacowana. Zachorowalność na czerniaka skóry ma tendencję rosnącą u obu płci – zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów współczynnik zachorowalności w ciągu ostatnich trzech dekad wzrósł prawie 3-krotnie [20].

Wśród nowotworów skóry innych niż czerniak, zwanych często nieczerniakowymi rakami skóry (ang. *nonmelanoma skin cancer* – NMSC), najliczniejszą grupę stanowią rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy, choć w grupie tej kryją się także nowotwory adneksalne (z przydatków skóry) czy rak z komórek Merkla [22]. Powszechnie jednak terminu nowotwory skóry inne niż czerniak używa się w odniesieniu do raka podstawnokomórkowego (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) i raka kolczystokomórkowego (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) [21]. Rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy są nowotworami, w których keratynocyty uległy transformacji nowotworowej, przy czym w SCC keratynocyty znacznie przekraczają granicę skórno-naskórkową i proliferują do skóry właściwej. Czerniak skóry jest natomiast złośliwym nowotworem wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych.

Proces kancerogenezy w skórze prowadzący do stanów przednowotworowych, takich jak rogowacenie słoneczne (ang. *actinic keratosis* – AK) lub choroba Bowena, oraz nowotworów skóry, w tym SCC, BCC, czerniaka, jest związany z wieloma czynnikami

genetycznymi, fenotypowymi i środowiskowymi. Największą rolę przypisuje się mutagennemu działaniu promieniowania ultrafioletowego na komórki naskórka. Dochodzi do powstania zmian na poziomie DNA, w tym do inaktywacji antyjonkogenu p53 kodującego białko p53, które ma za zadanie zatrzymać podział uszkodzonej komórki. W przypadku zaburzenia funkcji białka p53 komórce grozi kumulacja mutacji DNA i progresja nowotworowa [22]. Promieniowanie ultrafioletowe powoduje również upośledzenie funkcji układu immunologicznego skóry, zwłaszcza komórek Langerhansa, które mają mniejszą zdolność do prezentacji antygenów limfocytom T [23]. Mechanizmy immunosupresyjnego działania promieni UV na skórę są wciąż przedmiotem badań. Stwierdzono między innymi wpływ promieniowania UVA na izomeryzację kwasu transurokainowego w formę *cis* [24], co pośrednio zaburza funkcję komórek dendrytycznych, a także związek z obecnością limfocytów T supresorowych, nasilających apoptozę wspomnianych komórek Langerhansa [23].

Coraz liczniejsze prace badawcze wskazują na zmienioną ekspresję AMPs w różnych tkankach objętych procesem nowotworowym. Podnoszona jest ich rola nie tylko w progresji, lecz także w supresji nowotworowej, zwłaszcza w przypadku takich AMPs, jak defensyny, LL-37 i grupa białek S100 z psoriazyna na czele. Wykazano związek ludzkiej β -defensyny 1 (hBD-1) z rakiem jasnokomórkowym nerki, rakiem prostaty i rakiem jamy ustnej [25, 26]; psoriazyny z rakiem pęcherza moczowego i rakiem piersi [27]; hBD-1-3 z BCC i ziarniniakiem grzybiastym [28, 29]. Ekspresja hBD-2 jest znacząco zmniejszona w zmianach śródplaskonabłonkowych wysokiego stopnia (ang. *high grade SIL*), co odpowiada śródplaskonabłonkowej neoplazji szyjki macicy II i III stopnia, oraz w zmianach inwazyjnych szyjki macicy w porównaniu ze zmianami śródplaskonabłonkowymi niskiego stopnia (ang. *low grade SIL*) i prawidłowym nabłonkiem [30]. Możliwa zależność między AMPs i procesem kancerogenezy zachęciła do dokładniejszych badań związanych z poszukiwaniem związku pomiędzy peptydami a nowotworami skóry. Prace nad rolą psoriazyny w skórnej kancerogenezie wykazały zmienioną ekspresję tego peptydu. Produkcja S100A7 – białka, które w zdrowej skórze występuje w niewielkich ilościach, ulega znacznemu zwiększeniu pod wpływem określonych warunków, takich jak stan zapalny skóry [31]. Stwierdzono, że progresja procesu nowotworowego sprzyja również nadekspresji psoriazyny. Poziom peptydu jest wysoce i stale zwiększony w stanach przedrakowych i NMSC [32, 33]. Van Ruissen i wsp. [32] wykazali podwyższone wartości psoriazyny w AK w porównaniu ze zdrową skórą. Badania Scola i wsp. [34] potwierdziły wnioski van Ruisse-

na i wsp. i Moubayed i wsp. [32, 33] o wzmożonej ekspresji białka S100A7 w stanach przedrakowych i SCC w porównaniu ze zdrową skórą, sugerując tym samym rolę peptydu w progresji nowotworowej. Przeciwnie wyniki uzyskali Alowami i wsp. [27], którzy stwierdzili różnicę w ekspresji psoriazyny w przedinwazyjnym SCC i w jego formie inwazyjnej, przy czym w pierwszym przypadku ekspresja była wzmożona, natomiast w drugim obserwowano obniżenie jej wartości. Dane te nie korespondują z wnioskami wysnutymi przez Scola i wsp. [34]. Niemniej Scola i wsp. wskazują na ograniczenia swoich badań wynikające m.in. z małej liczby pacjentów, a także braku możliwości oceny stopnia zaawansowania inwazyjności SCC. Interesujące, że Alowami i wsp. [27] nie wykazali zmienionej ekspresji psoriazyny ani w prawidłowych, ani w zmienionych komórkach warstwy podstawnej naskórka (w powierzchniowym BCC). Hipoteza, że psoriazyna odgrywa rolę w progresji nowotworowej i mogłaby pełnić funkcję markera stanów przedrakowych w skórze, powinna być zweryfikowana w przyszłych badaniach.

Ludzkie β -defensyny wykazują różne spektrum działania i przez wiele lat badano ich potencjalny związek z nowotworami skóry. Gambichler i wsp. [28] stwierdzili istotną zmianę ekspresji hBD-1 i hBD-2 u pacjentów z BCC w porównaniu ze zdrową skórą osób z grupy kontrolnej. Ekspresja genów defensyny hBD-2 w BCC była podobna do ekspresji w dermatozach o podłożu zapalnym, takich jak atopowe zapalenie skóry i łuszczyca. Nie stwierdzono różnic w ekspresji β -defensyn w zależności od podtypu BCC. Nie wykazano także istotnej różnicy w konstytutywnej ekspresji genów β -defensyn, ponieważ ekspresja mRNA β -defensyn w skórze nieobjętej procesem nowotworowym u pacjentów ze stwierdzonym BCC i w zdrowej skórze grupy kontrolnej była zbliżona [28]. Warto zaznaczyć, że defensyna hBD-1 jest konstytutywnie produkowana w skórze, a jej poziom nie zwiększa się pod wpływem stanu zapalnego, w przeciwieństwie do hBD-2 czy hBD-3 [35]. Interesujący wydaje się zatem fakt, że poziom mRNA hBD-1 w BCC jest istotnie obniżony [28]. Może to oznaczać, że hBD-1 odgrywa rolę w ochronie przeciwnowotworowej, wykazując aktywność supresorową w stosunku do komórek nowotworowych. Jeśli zatem poziom hBD-1 się obniża, organizm przestaje „widzieć” nowotwór i traktować go jako obcą tkankę. Sytuacja jest podobna w przypadku ekspresji hBD-1 w SCC, która także jest obniżona w porównaniu ze stanami przedrakowymi i skórą zdrową zmienioną pod wpływem UV [34]. Zmniejszony poziom hBD-1 może ułatwiać progresję nowotworową stanów przedrakowych w formy inwazyjne. Co ciekawe, ekspresja peptydu jest znacząco zwiększona w skórze zdrowej zmienionej pod wpływem UV

w stosunku do skóry zdrowej, co świadczy o indukcji hBD-1 pod wpływem promieniowania słonecznego [34]. Promieniowanie UV wzmacnia także ekspresję hBD-2 w skórze [36]. Scola i wsp. [34] nie wykazali jednak obecności peptydu w skórze zmienionej pod wpływem UV i w AK. Poziom β -defensyny jest za to znacząco zwiększony w BCC oraz w SCC *in situ* i inwazyjnym SCC [28, 34]. Tym samym defensyna hBD-2 mogłaby pełnić funkcję białka „protoonkogenu” w obu rakach skóry. W przeciwieństwie do hBD-2, hBD-3 nie została wykryta w BCC [28]. Ponadto obie β -defensyny nie są konstytutywnie obecne w skórze zdrowej. Są wzbudzone, gdy dochodzi do uszkodzenia bariery naskórkowej, infekcji i przewlekłych stanów zapalnych. Ekspresja hBD-3 została wykryta także w stanach przednowotworowych i SCC. W badaniu Scola i wsp. [34] największy odsetek pacjentów z ekspresją hBD-3 przypadł na chorych z AK (60%), następnie z chorobą Bowena (26,7%) i w ostatniej kolejności SCC (8,7%). Analizując dane, badacze doszli do wniosku, że hBD-3 może mieć znaczenie w przyszłej terapii AK. Ich zdaniem, skoro ekspresja hBD-1 w SCC jest zmniejszona, podczas gdy wartości hBD-2 i hBD-3 są podwyższone w porównaniu ze zdrową skórą, hBD-1 może pełnić funkcję supresorową w SCC, a hBD-2 i hBD-3 będą promować rozwój raka skóry [34]. Sugeruje się, że wzmocnienie progresji nowotworowej przez ludzkie β -defensyny odbywa się poprzez stymulację produkcji cytokin promujących nowotworzenie [37]. Wykazano wzmożoną immunoreaktywność hBD-1, hBD-2 i hBD-4 przy nadekspresji Δ Np64 w SCC [38, 39]. Badane AMPs stymulowały migrację komórek endotelialnych w zależności od ekspresji receptora chemokinowego CCR-6, co według autorów mogło tłumaczyć zwiększenie liczby naczyń żylnych i limfatycznych w otoczeniu SCC (zjawisko angiogenezy) [38]. Badania Baroni i wsp. [40] w warunkach *in vitro* potwierdziły m.in. właściwości proangiogenne hBD-2. Warto nadmienić, że β -defensyny mają różne właściwości biologiczne w zależności od ich stężenia w tkance [41]. Przykładem są peptydy hBD-2 i hBD-4, które w małych, nanomolarnych stężeniach stymulują proliferację komórek rakowych, natomiast w większych dawkach potrafią wstrzymać cykl komórkowy i zahamować wzrost komórek nowotworowych *in vitro* [42, 43].

Wydaje się, że właściwości supresorowe w stosunku do komórek nowotworowych ma także rybonukleaza 7. Scola i wsp. [34] pierwsi zbadali ekspresję wspomnianego peptydu w stanach przedrakowych i SCC. Poziom ekspresji RNazy 7, najwyższy dla skóry zdrowej, co jest zgodne z dotychczasowymi danymi na temat ekspresji RNazy 7 w naskórku [44], malał stopniowo w skórze zdrowej poddanej działaniom UV, następnie w AK i chorobie Bowena,

osiągając najmniejsze wartości w SCC [34]. Wynika z tego, że wraz ze stopniem progresji nowotworowej malała ekspresja RNazy 7, dlatego postuluje się ewentualny wpływ peptydu na proces kancerogenezy. Wnioski są zgodne z dotychczasowymi danymi na temat rodziny rybonukleaz, do których należy RNaza 7. Rybonukleazy katalizują rozkład kwasów rybonukleinowych i są znane z aktywności przeciwnowotworowej [45, 46].

Potencjał cytotoksyczny różnych peptydów przeciwdrobnoustrojowych w stosunku do komórek nowotworowych badano także w czerniaku. Stwierdzono, że niektóre peptydy, takie jak katelicyna-BF uzyskana z jadu węża *Bungarus fasciatus*, krotamina z jadu węża *Crotalus durissus terrificus* czy gomezy-na z hemocytów pająka *Acanthoscurria gomesiana*, są skuteczne w eksperymentalnym leczeniu czerniaka B16 *in vivo* u myszy [47]. Obecnie wciąż niewiele wiadomo na temat wpływu ludzkich defensyn na melanocyty i komórki czerniaka. Przypuszcza się, że hBD-3 oddziałuje na melanogenezę. Stężenie hBD-3 w naskórku zależy m.in. od wzbudzenia syntezy przez keratynocyty pod wpływem UV [36], a tym samym defensyna może na drodze parakrynej oddziaływać na melanocyty. Choć hBD-3 nie jest bezpośrednio zaangażowana w pigmentację, wywołuje jednak wpływ na melanogenezę poprzez melanotropinę α (α MSH) i receptor typu pierwszego dla melanokortyny (MC1R), a w konsekwencji moduluje odpowiedź na działanie UV [48]. Wydaje się, że hBD-2 w zależności od stężenia reguluje proliferację i żywotność komórek czerniaka. Rekombinowana hBD-2 potrafi bowiem zahamować proliferację komórek czerniaka poprzez wstrzymanie cyklu komórkowego w punkcie kontrolnym G1/S i zmniejszyć znacząco ich zdolność do tworzenia kolonii [47]. Interesujące badanie przeprowadzili także badacze hiszpańscy. Fernandez i wsp. [49] analizowali polimorfizm genu dla hBD-1 i doszli do wniosku, że może się on wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia czerniaka. Badania wskazują również na potencjalną rolę ludzkiej katelicyny LL-37 jako czynnika wzrostu dla różnych typów raka, w tym raka płuc, jajnika, piersi i prawdopodobnie czerniaka. Stwierdzono, że peptyd promuje proliferację, migrację i inwazję komórek czerniaka *in vitro* [50]. W przeciwieństwie do właściwości prokancerogennych LL-37, część badaczy sugeruje ochronną rolę katelicyny. Okumura i wsp. [51] donoszą, że LL-37 w dawce 10–40 μ g/ml w warunkach *in vitro* indukuje apoptozę komórek SCC jamy ustnej. Grupa Büchau dowiodła, że duże stężenia LL-37, rzędu 127 μ M, przewyższające dawki potrzebne do zabicia bakterii, hamują wzrost komórek czerniaka B16 u myszy *in vitro*. Büchau i wsp. [52] badali wpływ katelicyny LL-37 na cytotoksyczną aktywność komórek NK w stosunku do

komórek czerniaka. Zaobserwowali silną ekspresję LL-37 w komórkach NK atakujących nowotwór i doszli do wniosku, że katelicydyna odgrywa rolę w funkcjonowaniu komórek NK, a co za tym idzie – ma właściwości przeciwnowotworowe.

PRZYSZŁA TERAPIA PRZECIWNOWOTWOROWA

Prowadzone są intensywne prace nad przeciwnowotworowymi właściwościami AMPs. Nie tylko naturalnie występujące AMPs są badane pod kątem przydatności w terapii przeciwnowotworowej, lecz także są opracowywane syntetyczne białka o ich cechach. W przeciwieństwie do naturalnych AMPs, chemicznie opracowane peptydy są w stanie swoiście wiązać się z określonym miejscem w komórce docelowej. Prawdopodobne jest znalezienie syntetycznych peptydów blokujących lub aktywujących docelowe białka w komórkach nowotworowych oraz w komórkach mikrośrodowiska nowotworowego [10].

PODSUMOWANIE

Wydaje się, że ze względu na różnorodne właściwości AMPs mają duży potencjał w terapii przeciwnowotworowej. Pod wpływem swoistych AMPs komórki nowotworowe ulegają niszczeniu w wyniku dezintegracji błony komórkowej lub mitochondrialnej czy zablokowania aktywności wybranych białek. Zmieniona ekspresja AMPs w skórze objętej procesem kancerogenezy świadczy o związku peptydów z nowotworami skóry, jednak ich rola jest nadal przedmiotem dyskusji. Niektórym peptydom, takim jak rybonukleaza 7 lub hBD-1, przypisuje się rolę supresorową, inne, takie jak hBD-2 i hBD-3, są prawdopodobnie odpowiedzialne za progresję raków skóry lub czerniaka. Chociaż coraz liczniejsze badania wskazują na związek AMPs ze skórną kancerogenezą, mechanizmy ich działania nie są do końca poznane.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Nizet V., Ohtake T., Lauth X., Trowbridge J., Rudisill J., Dorschner R.A. i inni: Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature* 2001, 414, 454-457.
- Kenshi Y., Gallo R.L.: Antimicrobial peptides in human skin disease. *Eur J Dermatol* 2008, 18, 11-21.
- Harder J., Schröder J.M., Gläser R.: The skin surface as antimicrobial barrier: present concepts and future outlooks. *Exp Dermatol* 2013, 22, 1-5.
- Niedźwiedzka-Rystwej P., Mękal A., Deptuła W.: Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – ważny element odporności naturalnej. *Alerg Astma Immun* 2010, 15, 35-41.
- Simmaco M., Kreil G., Barra D.: Bombinins, antimicrobial peptides from Bombina species. *Biochim Biophys Acta* 2009, 1788, 1551-1555.
- Diamond G., Beckloff N., Weinberg A., Kisich K.O.: The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Curr Pharm Des* 2009, 15, 2377-2392.
- Kamysz W., Okrój M., Łukasiak J.: Novel properties of antimicrobial peptides. *Acta Biochim Pol* 2003, 50, 461-469.
- Witkowska D., Bartyś A., Gamian A.: Defensyny i katelicydyny jako naturalne antybiotyki peptydowe. *Postepy Hig Med Dosw* 2008, 62, 694-707.
- Gliński W.: Peptydy przeciwbakteryjne w patogenezie łuszczycy i atopowego zapalenia skóry. *Przegl Dermatol* 2009, 96, 115-120.
- Smolarczyk R., Cichoń T., Szala S.: Peptydy – nowa klasa leków przeciwnowotworowych. *Postepy Hig Med Dosw* 2009, 63, 360-368.
- Żyłowska M., Wyszyńska A., Jagustyn-Krynicka E.K.: Defensyny – peptydy o aktywności przeciwbakteryjnej. *Post Mikrobiol* 2011, 50, 223-234.
- Brodgen K.A.: Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol* 2005, 3, 238-250.
- Ali R.S., Falconer A., Ikram M., Bissett C.E., Cerio R., Quinn A.G.: Expression of the peptide antibiotics human beta defensin-1 and human beta defensin-2 in normal human skin. *J Invest Dermatol* 2001, 117, 106-111.
- García J.R., Jaumann F., Schulz S., Krause A., Rodríguez-Jiménez J., Forssmann U. i inni: Identification of a novel, multifunctional beta-defensin (human beta-defensin 3) with specific antimicrobial activity. Its interaction with plasma membranes of *Xenopus* oocytes and the induction of macrophage chemoattraction. *Cell Tissue Res* 2001, 306, 257-264.
- Sørensen O.E., Follin P., Johnsen A.H., Calafat J., Tjallingii G.S., Hiemstra P.S. i inni: Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood* 2001, 97, 3951-3959.
- 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.
- Reinholz M., Ruzicka T., Schaubert J.: Cathelicidin LL-37: An antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann Dermatol* 2012, 24, 126-135.
- Dobrzyńska J., Szachowicz-Petelska B., Sułkowski S., Figaszewski Z.: Changes in electric charge and phospholipids composition in human colorectal cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2005, 276, 113-119.
- Jobin M.L., Bonnafous P., Tamsamani H., Dole F., Grélard A., Dufourc E.J. i inni: The enhanced membrane interaction and perturbation of a cell penetrating peptide in the presence of anionic lipids: toward an understanding of its selectivity for cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2013, 1828, 1457-1470.
- Wojciechowska U., Didkowska J.: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. <http://onkologia.org.pl>.
- Eisemann N., Waldmann A., Geller A.C., Weinstock M.A., Volkmer B., Greinert R. i inni: Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J Invest Dermatol* 2014, 134, 43-50.
- Madan V., Lear J.T., Szeimies R.M.: Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010, 375, 673-685.

23. Fukunaga A., Khaskhely N.M., Ma Y., Sreevidya C.S., Taguchi K., Nishigori C. **i inni**: Langerhans cells serve as immunoregulatory cells by activating NKT cells. *J Immunol* 2010, 185, 4633-4640.
24. Noonan F.P., De Fabo E.C., Morrison H.: Cis-urocanic acid, a product formed by ultraviolet B irradiation of the skin, initiates an antigen presentation defect in splenic dendritic cells in vivo. *J Invest Dermatol* 1988, 90, 92-99.
25. Emelianov V.U.: Are antimicrobial peptides new players in skin cancer development? *Br J Dermatol* 2012, 167, 465.
26. Joly S., Compton L.M., Pujol C., Kurago Z.B., Guthmiller J.M.: Loss of human beta-defensin 1, 2, and 3 expression in oral squamous cell carcinoma. *Oral Microbiol Immunol* 2009, 24, 353-360.
27. Alowami S., Qing G., Emberley E., Snell L., Watson P.H.: Psoriasin (S100A7) expression is altered during skin tumorigenesis. *BMC Dermatol* 2003, 3, 1.
28. Gambichler T., Skrygan M., Huyn J., Bechara F.G., Sand M., Altmeyer P. **i inni**: Pattern of mRNA expression of beta-defensins in basal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2006, 6, 163.
29. Gambichler T., Skrygan M., Appelhans C., Tomi N.S., Reinacher-Schick A., Altmeyer P. **i inni**: Expression of human beta-defensins in patients with mycosis fungoides. *Arch Dermatol Res* 2007, 299, 221-224.
30. Hubert P., Herman L., Maillard C., Caberg J.H., Nikkels A., Pierard G. **i inni**: Defensins induce the recruitment of dendritic cells in cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions formed in vitro and transplanted in vivo. *FASEB J* 2007, 21, 2765-2775.
31. Gläser R., Harder J., Lange H., Bartels J., Christophers E., Schröder J.M.: Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nature Immunol* 2005, 6, 57-64.
32. Van Ruissen F., Jansen B.J., de Jongh G.J., Vlijmen-Willems I.M., Schalkwijk J.: Differential gene expression in premalignant human epidermis revealed by cluster analysis of serial analysis of gene expression (SAGE) libraries. *FASEB J* 2002, 16, 246-248.
33. Moubayed N., Weichenthal M., Harder J., Wandel E., Sticherling M., Gläser R.: Psoriasin (S100A7) is significantly up-regulated in human epithelial skin tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007, 133, 253-261.
34. Scola N., Gambichler T., Saklaoui H., Bechara F.G., Georgas D., Stücker M. **i inni**: The expression of antimicrobial peptides is significantly altered in cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *Br J Dermatol* 2012, 167, 591-597.
35. Zhao C., Wang L., Lehrer R.I.: Widespread expression of beta-defensin hBD-1 in human secretory glands and epithelial cells. *FEBS Lett* 1996, 396, 319-322.
36. Gläser R., Navid F., Schuller W., Jantschitsch C., Harder J., Schröder J.M. **i inni**: UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123, 1117-1123.
37. Jin G., Kawsar H.I., Hirsch S.A., Zeng C., Jia X., Feng Z. **i inni**: An antimicrobial peptide regulates tumor-associated macrophage trafficking via the chemokine receptor CCR2, a model for tumorigenesis. *PLoS One* 2010, 5, e10993.
38. Suarez-Carmona M., Hubert P., Gonzalez A., Duray A., Roncarati P., Ercipum C. **i inni**: deltaNp63 isoform-mediated beta-defensin family up-regulation is associated with (lymph)angiogenesis and poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2014, 5, 1856-1868.
39. King K.E., Ponnampereuma R.M., Yamashita T., Tokino T., Lee L.A., Young M.F. **i inni**: deltaNp63alpha functions as both a positive and a negative transcriptional regulator and blocks in vitro differentiation of murine keratinocytes. *Oncogene* 2003, 22, 3635-3644.
40. Baroni A., Donnarumma G., Paoletti I., Longanesi-Cattani I., Bifulco K., Tufano M.A. **i inni**: Antimicrobial human beta-defensin-2 stimulates migration, proliferation and tube formation of human umbilical vein endothelial cells. *Peptides* 2009, 30, 267-272.
41. Niyonsaba F., Ushio H., Nakano N., Ng W., Sayama K., Hashimoto K.: Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *J Invest Dermatol* 2007, 127, 594-604.
42. Zhuravel E., Shestakova T., Efanova O., Yusefovich Y., Lytvyn D., Soldatkina M. **i inni**: Human beta-defensin-2 controls cell cycle in malignant epithelial cells: in vitro study. *Exp Oncol* 2011, 33, 114-120.
43. Gerashchenko O.L., Zhuravel E.V., Skachkova O.V., Khranovska N.N., Filonenko V.V., Pogrebnoy P.V. **i inni**: Biologic activities of recombinant human-beta-defensin-4 toward cultured human cancer cells. *Exp Oncol* 2013, 35, 76-82.
44. Harder J., Schröder J.M.: RNase 7, a novel innate immune defense antimicrobial protein of healthy human skin. *J Biol Chem* 2002, 277, 46779-46784.
45. Leland P.A., Raines R.T.: Cancer chemotherapy - ribonucleases to the rescue. *Chem Biol* 2001, 8, 405-413.
46. Mironova N.L., Petrushanko I.Y., Patutina O.A., Sen'kova A.V., Simonenko O.V., Mitkevich V.A. **i inni**: Ribonuclease binase inhibits primary tumor growth and metastases via apoptosis induction in tumor cells. *Cell Cycle* 2013, 12, 2120-2131.
47. Gerashchenko O., Zhuravel E., Skachkova O., Khranovska N., Pushkarev V., Pogrebnoy P. **i inni**: Involvement of human beta-defensin-2 in regulation of malignant potential of cultured human melanoma cells. *Exp Oncol* 2014, 36, 17-23.
48. Swope V.B., Jameson J.A., McFarland K.L., Supp D.M., Miller W.E., McGraw D.W. **i inni**: Defining MC1R regulation in human melanocytes by its agonist alpha-melanocortin and antagonists agouti signaling protein and beta-defensin 3. *J Invest Dermatol* 2012, 132, 2255-2262.
49. Fernandez L.P., Milne R.L., Pita G., Floristan U., Sendagorta E., Feito M. **i inni**: Human beta-defensins (HBD1 and HBD3) and malignant melanoma susceptibility. *Melanoma Res* 2009, 19, 340-341.
50. Kim J.E., Kim H.J., Choi J.M., Lee K.H., Kim T.Y., Cho B.K. **i inni**: The antimicrobial peptide human cationic antimicrobial protein-18/cathelicidin LL-37 as a putative growth factor for malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2010, 163, 959-67.
51. Okumura K., Itoh A., Isogai E., Hirose K., Hosokawa Y., Abiko Y. **i inni**: C-terminal domain of human CAP18 antimicrobial peptide induces apoptosis in oral squamous cell carcinoma SAS-H1 cells. *Cancer Lett* 2004, 212, 185-94.
52. Büchau A.S., Morizane S., Trowbridge J., Schaubert J., Kotol P., Bui J.D. **i inni**: The host defense peptide cathelicidin is required for NK cell-mediated suppression of tumor growth. *J Immunol* 2010, 184, 369-378.

Otrzymano: 27 VII 2015 r.

Zaakceptowano: 22 IX 2015 r.