

ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLERİN PROİNFLAMATUVAR YANITTAKİ POTANSİYELLERİ

THE POTENTIALS OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN PROINFLAMMATORY RESPONSE

Sibel AKAR¹, Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL²

¹ Yüksek Biyomühendis

² Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD/ Biyofarmasötik ve Farmakokinetik ABD

Cite this article as: Akar S, Çetin Uyanıkgil EÖ. The Potentials Of Antimicrobial Peptides In Proinflammatory Response. Med J SDU 2020; 27(1): 145-153.

Öz

Günümüzde yara iyileşmesi üzerine yapılan bir çok çalışma bulunmaktadır. Yara iyileşmesinde etkili olduğu kanıtlanan bir çok etken madde ve farmasötik dozaj şekli tanımlanmıştır. Antimikrobiyal peptitler (AMP) insanların, hayvanların ve bitkilerin bir çok doku ve organları tarafından üretilen peptitlerdir ve doğal immün sistemin yadsınamaz savaşçılarıdır. AMP'ler; antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiparazitik, insektisidal, kemotaktik, yara iyileşmesi ve büyüme uyarıcı olarak pek çok etkiye sahip olabilmektedirler. AMP'lerin, proinflamatuvar yanıtta potansiyelleri üzerine yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. AMP'ler yara iyileşmesinde rol almalarının yanı sıra bir çok insan dermal hastalığında da önemli bir potansiyel taşımaktadırlar. Bu yazıda proinflamatuvar yanıtın bir parçası olan yara iyileşme sürecinde gerçekleşen birbiri ile bağlantılı basamaklar açıklanmış ve bu basamaklarda AMP'lerin aldıkları roller ve önemlerinden bahsedilmiştir; ayrıca insan dermal hastalıklarındaki potansiyellerinin araştırıldığı çalışmalara da değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal peptit, yara, proinflamatuvar, deri, dermal, LL-37, hBD-3, yara iyileşmesi.

Abstract

Nowadays, there are many studies on wound healing. A number of active agents, drugs and different pharmaceutical dosage forms have been described which have proven effective in wound healing. Antimicrobial peptides (AMPs) are small peptides produced by different tissues and organs of humans, animals and plants. AMPs are undeniable fighters of the innate immune system. They are multifunctional properties such as antibacterial, antiviral, antifungal, antiparasitic, insecticidal, chemotactic, wound healing and growth stimulants. There are many studies on the potential of AMPs in proinflammatory response. AMPs have an important potential for wound healing as well as many human dermal diseases. In this review, the wound healing process are explained and the roles and importance of AMPs are mentioned in these process; also the studies investigating their potential in human dermal diseases are mentioned.

Keywords: Antimicrobial peptide, wound, proinflammatory response, skin, dermal, LL-37, hBD-3, wound healing.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: emel.oyku.cetin@ege.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 31.10.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 20.12.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Antimikrobiyal peptitlerin çeşitli terapötik amaçlar için başarılı bir şekilde geliştirilmesi uzun zamandır bu alanla ilgilenenlerin ana hedefi olmuştur. Başlangıçta, antimikrobiyal özelliklerine, özellikle de dirençli suşların direnç geliştirememesi özelliklerine odaklanılmıştır. Daha yakın zamanlarda, immün modülatörler, kanser tedavisi ve yara iyileşmesini destekleme potansiyellerine dikkat çekilmiştir. Proinflamatuvar süreçte doğal immün sistemin bir parçası olan antimikrobiyal peptitler, geniş antimikrobiyal etkileri ve immünomodülatör spektrumları ile öne çıkmaktadır. Antimikrobiyal peptitler, kompleks bir süreç olan proinflamatuvar yanıtın bir çok aşamasında; çeşitli özellikleri ile rol oynamakta ve araştırmacıların ilgi odağı olmayı sürdürmektedir.

1. Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal peptitler (AMP) insan, bitki ve hayvan hücrelerinin çeşitli doku ve hücre tipleri tarafından üretilen ve doğal bağışıklığın bir parçası olup genlerle kodlanan küçük, katyonik peptitlerdir.(1)

1.1. Düünden Bugüne AMP'ler

AMP'lerin keşfi, Dubois V'nin 1939 yılında toprak basillerinden antimikrobiyal bir madde izole etmesine dayanmaktadır. Bu maddenin fareler üzerinde yapılan denemelerle pnömokok enfeksiyonundan koruduğu gösterilmiştir.(2)

1940 yılında Dubois ve Hotchkiss aynı madde üzerinde birlikte çalışarak Gramicidin olarak adlandırdıkları bir AMP'nin varlığını keşfettiler. Çalışmalarda bazı dozların toksisite ile ilişkilendirilmesi yanında yaraların ve ülserlerin topikal tedavisi için olumlu etkilerde bulunduğu gösterilmiştir.(3,4)

1941 yılında, AMP ailesine üye olan Tirozin keşfedilmiş ve yapılan çalışmalarla bu AMP'nin gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı etkili olduğu (5) fakat insan kan hücreleri üzerinde toksisite gösterdiği belirlenmiştir.(6) Aynı yıl *Triticum aestivum* bitkisinden izole edilerek keşfedilen (7) ve daha sonra Purotiyinin olarak adlandırılan başka bir AMP'nin de mantarlara ve bazı patojenik bakterilere karşı etkili olduğu belirlenmiştir.(8)

1956 yılında tavşan lökositlerinden izole edilen defensin, bildirilen ilk hayvansal kaynaklı AMP olmuştur (9) ve 1962 yılında epitel dokudan izole edilen bombinin; 1965 yılında inek sütünden izole edilen laktoferrin (10) hayvansal kaynaklı AMP'ler olarak tanımlanmıştır. 1963 yılında insan lökositlerinin lizozomlarında AMP varlığı kanıtlanmıştır.(11)

Doğal AMP'ler hem prokaryotlarda hem ökaryotlarda bulunabilir. Hayvansal AMP'ler genelde havadaki patojenlere maruz kalan doku ve organlarda yoğunlaşmıştır. Bunların bakterilere, virüslere ve mantarlara karşı doğuştan gelen immün savunmanın ilk basamağı olduğuna inanılmaktadır.(12–14) AMP'ler herhangi bir belirti vermeden önce çoğu enfeksiyonun durdurulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu açıdan kurbağa derisi 300'den fazla farklı AMP'nin kaynağıdır. (15,16) Toplamda bugüne kadar 5000'den fazla AMP keşfedilmiş veya sentezlenmiştir.

1.2. Çeşitleri ve Yapısal Özellikleri

Antimikrobiyal peptitler, sentezlendikleri bölge, elde edildikleri biyolojik kaynak, hidrofobik karakterleri, moleküler hedefleri, sekonder yapıları ve net yüklerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler.(17) Sınıflandırılmalarına ait bir özet Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1 Antimikrobiyal peptitlerin çeşitli şekillerde sınıflandırılmaları

Sentezledikleri Bölge	Elde Edildikleri Biyolojik Kaynak	Biyolojik Fonksiyonlarına Göre
Ribozomal	Bakteriyel	Antibakteriyel
Non-ribozomal	Bitkisel	
Sekonder Yapıları	Hayvansal	Antiviral
α -helix yapılı	Hidrofobik Karakterleri	
β -helix yapılı	Hidrofobik	Antifungal
$\alpha\beta$ yapılı	Amfipatik	
Düzensiz	Hidrofilik	Antiparazitik
Moleküler Hedefleri	Net Yükleri	İnsektisidal
Hücre yüzeyi	Katyonik	Kemotaktik
Hücre içi moleküller	Nötral	Yara İyileştiren
	Anyonik	Büyümeyi Uyarıcı

Doğada AMP'ler, mRNA'nın ribozomal translasyonu veya ribozomal olmayan peptit sentezi ile üretilmektedir. Ribozomal olarak üretilen AMP'ler genetik olarak kodlanır ve bakteriler de dahil olmak üzere tüm yaşam türleri tarafından üretilebilirler.(18)

AMP'ler, memelilerde nötrofillerin granülleri içerisinde ve deri mukozal yüzeylerini örten epitel hücrelerinin salgılarında bulunur. Bazı durumlarda, AMP'ler genomdaki kümelerde kodlanır ve bir arada ifade edilebilirler, bu da tek bir bölgede biriken çoklu AMP'ler ile sonuçlanmaktadır.(19)

Antimikrobiyal peptitlerin önemli fizikokimyasal özellikleri şu şekilde sıralanmaktadır; uzunluk, net yük, sarmallık, hidrofobiklik, amfipatiklik, çözünebilirlik.

Uzunluk, AMP'nin etkinliği için önemlidir. En az 7-8 aminoasitten oluşması gerekmektedir. Membranı boydan boya geçebilmek için ise en az 22 aminoasit gereklidir.(20) Uzunluk aynı zamanda sitotoksitesiyi de değiştirebilir.

Net yük, negatif yüklü hücre membranları ile etkileşim için ana faktördür. Net yük değiştirilerek konakçı hücre üzerinde herhangi bir antimikrobiyal veya hemolitik etkiye sahip olmadan direk olarak mikroorganizmalar hedeflendirilebilir.(21)

Sarmallık, ökaryotik hücrelerde toksisitenin belirlenmesinde önemlidir. D-amino asitlerin primer sekansa katılması ile sarmallığın azaltılmasının hemolitik etkiyi azalttığı, antimikrobiyal aktivitede ise bir değişim yaratmadığı gösterilmiştir.(21)

Hidrofobiklik, AMP'lerin aktivitesini ve seçiciliğini etkilemektedir. Hidrofobiklik derecesindeki artış antimikrobiyal aktivite ile doğru orantılı olabilmektedir.(22)

Amfipatiklik, mikrobiyal membranlarla etkileşim sağlamak için önemli bir faktördür.(21) Amfipatiklik, mikrobiyal membranlara bağlanma açısından hidrofobiklikten daha önemlidir.(23)

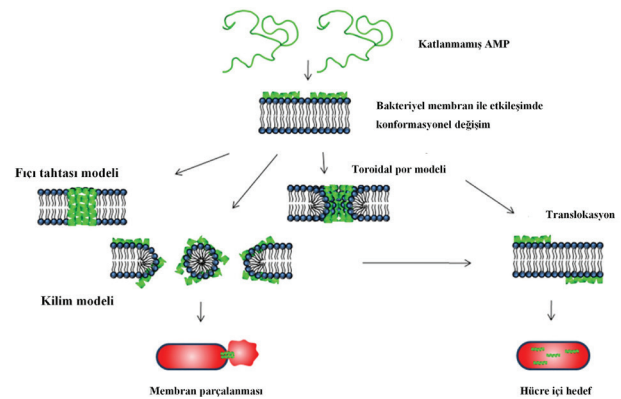
Çözünebilirlik, AMP'ler lipit membranlar üzerine etki eden veya bu membranlardan geçerek hücre içini hedefleyen peptitlerdir. Bu sebeple sulu ortamlarda çözünür olmaları gerekmektedir. Sulu ortamda çözünemeyen agregat oluşturan AMP'ler hücre membranı ile etkileşime girme özelliklerini kaybeder.(21)

Antimikrobiyal peptitlerin spesifik etki mekanizmaları, yapılarında bulunan birçok farklı aminoasitler ve bu aminoasitlerin birbirleri ile geliştirdikleri yapısal motifleri ile açıklanmaktadır. Antimikrobiyal peptitler,

antimikrobiyal etkilerinin yanında birçok biyolojik süreçte, sinyalleme, immün modülatör, mitojen gibi multifonksiyonel olarak yer alabilmektedirler.(17) Antimikrobiyal peptitlerin spesifik olarak etkilerini kazandıran en önemli faktörlerden biri sekonder yapılarıdır.

1.3. Antimikrobiyal Peptitlerin Etki Mekanizmaları
Bakteri zarlarının sulu ortamla temas eden yüzeyleri negatif yüke sahip fosfolipitler ile kaplıdır. AMP'ler pozitif (+) yükleri sayesinde bu fosfolipit yüzeye tutunurlar ve kendi yapılarındaki hidrofobik rezidülerini zar içerisine dikey olarak uzatırlar. Bu proses sonunda membranın yapı bütünlüğünün bozulmasına neden olurlar. Bu durum membranın seçici geçirgen özelliğini ortadan kaldırır ve hücre iç ve dış ortamı arasındaki denge bozulur.(24)

Antimikrobiyal peptitler temelde 2 etki mekanizmasına sahiptir; bunlardan birincisi hücrel membran yapısını bozmak, ikincisi ise hücre içindeki çeşitli biyosentezleri inhibe etmek olarak açıklanabilmektedir. Membran bütünlüğünü bozma yolu ile etki gösteren antimikrobiyal peptitler için 3 farklı etki modeli bulunmaktadır.(25) Etki mekanizmalarının şematik gösterimi Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1
AMP etki mekanizmalarının şematik görünümü

1.3.1. Kilim Modeli

Hedef membran üzerinde, membrana oranla yüksek konsantrasyonda AMP'ler birikir. Peptitler başta elektrostatik etkiler ile membrana bağlanır ve fosfolipit katmanını kilim gibi örter. Membran akışkanlığı değişir ve membran bariyer özelliklerinde düşüş meydana gelir. Membran bozulması gerçekleşir.(26)

1.3.2. Fıçık Tahtası Modeli

Değişken sayıda, kanal oluşturabilen peptit, sulu bir porda fıçık benzeri bir halkada konumlanırlar. α sarmal veya β katlanmamış peptitlerin hidrofobik yüzeyleri

membranın açıl uçlarına doğru dış yüzeye bakarken, hidrofilik yüzeyler porun iç yüzeyini oluşturur. Fıçı tahatası modelinde por oluşumunda ilk adım membran yüzeyindeki monomerlere peptit bağlanmasıdır. Bağlı peptit konsantrasyonu eşik değerine ulaştığında, peptitlerin hidrofobik tarafları membranın derinine iner. Peptit monomerlerinin sürekli birikmesi, membran gözeneklerinin genişlemesine sebep olur. Membran bütünlüğü bozulur. Hücre içi-hücre dışı dengesi sağlanamaz, membran seçici geçirgen özelliğini kaybeder. Hücre içine transloke olan peptitler hücre içi molekülleri hedefleyebilir.(27)

1.3.3. Toroidal Por Modeli

Toroidal por modelinin, fıçı tahatası modelinden ayrıldığı nokta toroidal por modelinde lipitlerin transmembran kanalındaki peptitler ile etkileşime giriyor olmasıdır. Bu yapı supramoleküler bir kompleks olarak adlandırılır. Ekstraselüler çevredeki peptitler, yüklü ve hidrofobik bakteriyel membran ile etkileşime girdiklerinde sarmal bir yapıya bürünürler. Bağlı peptitlerin hidrofobik rezidüleri, polar grupların yerini değiştirerek hidrofobik bölgede bir kırılma yaratır.(28) Bu kırılmalar membranda yüzey bütünlüğünü dengesizleştirir; AMP'ler peptit etkileşimlerine daha savunmasız hale gelen membrana dik olarak yönlendirilir. Sarmal uçlar kendiliğinden birleşmeye başlayabilir, dinamik peptit-lipit supramolekülleri veya toroidal por kompleksleri oluşur. Porların dağılmasından sonra bazı peptitler sitoplazmaya transloke olurlar.(27) Giderek artan por sayısı sonunda membran bütünlüğü yok olur ve hücre parçalanır. Bazı kesimlerce toroidal por modeli, hücre içini hedefleyen AMP'ler için bir ön proses olarak öne sürülmektedir.(27)

2. İmmün Yanıt ve Yara İyileşmesi

2.1. İmmün Yanıt

Doğal immün sistem, patojenik mikroorganizmaların, vücuda girişte geçmesi gereken ilk bariyeri oluşturmaktadır. Bu bariyer; epitel bütünlüğü, mukus salgı bezleri, silia hareketi, gastrointestinal sistemde ve dermal yüzeyde düşük pH'ın korunması, fagositlerin varlığı, spesifik olmayan humoral faktörler vb. gibi unsurların bütününden meydana gelmektedir.(29)

2.2. Yara İyileşmesi

Yara, genel anlamda, çeşitli çevresel ve fiziksel etkiler sonucunda canlı dokulardaki anatomik yapı ve fonksiyonunun bozulmasıdır.(30) Yaraların sınıflandırılması birçok farklı şekilde yapılabilmektedir. Klinik olarak yara iyileşmesi, akut yaralar veya kronik yaralar şeklinde sınıflandırılabilir.(31)

Kronik yaralar, genellikle kalıcı enfeksiyonlara ve mikrobiyal filmlere sahip, 1 ay sonunda iyileşme

göstermemiş yaralar olarak tanımlanır. Klinik olarak, bunlar venöz veya arteriyel ülserler, basınç yaraları veya diyabetik ülserler olarak sınıflandırılır.(32) Alternatif olarak, dermal fibrozis, ECM'nin artması ve yara bölgesinde keratinositlerin aşırı çoğalmasından kaynaklanır. Kronik yaralar ve skar oluşumu, dermal yaralanmaya karşı hemen hemen zıt düzensiz inflamasyon ve bağışıklık tepkisini temsil eder. İmmün sistem hücrelerinin yara iyileşme yanıtını düzenlemek için hareket ettiği mekanizmaların çoğu hala bilinmemektedir. Bu yolların aydınlatılması, yara rezolüsyonunu teşvik etmek ve skar oluşumunu önlemek için yeni rejeneratif stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.(33)

Yara onarımında art arda devreye giren süreçler; hücre-reseptör-proteinler ve aktif moleküllerin etkileşimi ile gerçekleşen kompleks bir süreçle yönetilir. Yara iyileşmesinde ana mekanizmalar genel olarak aynıdır; yara iyileşme süresi ve bu süreçte yer alan bileşenlerin aralarındaki farklılıklar akut yara ve kronik yara iyileşme süreçlerinde farklılık göstermektedir.(34)

2.3. Yara İyileşmesinde İmmün Sistemin Rolü

İmmün sistem, yara iyileşme süreci boyunca birden fazla mekanizma yoluyla doku hasarını takiben homeostaziyi yeniden oluşturmak için aktif olarak rol oynayan kilit bir faktördür(35). Doku hasarına karşı bağışıklık tepkisi, dokuda yerleşik kök / progenitor hücreleri harekete geçirebilir, hücre farklılaşmasını teşvik edebilir, ekstraselüler matrisi (ECM) biriktirme ve neoanjyogenezin desteklenmesi için büyüme faktörü sekresyonunu teşvik eder. Bu süreçler koordineli bir immün olaylar dizisi gerektirdiğinden, bunların bozulması kronik yaralar ve skar oluşumu dahil olmak üzere çeşitli yara patolojilerine yol açabilir.(33)

Yaralanmanın ardından, inflamatuvar cevap doku homeostazının restorasyonunda kritiktir. Yara iyileşmesi tipik olarak dört evreye ayrılır. Bunlar; hemostaz, inflamasyon, çoğalma ve yeniden şekillenme olarak sıralanabilir. Bu fazlar, büyük ölçüde immün sistem hücreleri ve sinyal molekülleri tarafından aracılık edilen olaylar dizisinden kaynaklanmaktadır.(36) Hasarlı ECM ve sağlıklı dokuda yerleşik hücrelerden gelen sinyallere karşılık olarak, trombositler ve immün hücreler, yara bölgesinde kademeli bir şekilde birikir. Trombositler, yara bölgesine ilk ulaşan hücrelerdir; bu noktada, daha fazla kan kaybını önlemek ve daha fazla hücre infiltrasyonu için geçici bir ECM sağlamak için pıhtılaşma kademesini başlatmaya yardımcı olurlar. Dönüştürücü büyüme faktörü (transforming growth factor beta 1 - TGF-β1) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerini (platelet-derived growth factor - PDGF) salgılayarak, fibroblastların ve mezenkimal hücrelerin

aktivasyonunda; ayrıca nötrofillerin ve makrofajların yaraya göçü ve aktivasyonunda kritik bir rol oynarlar. (34,37,38) Bazı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda trombosit defektleri, bozulmuş yara iyileşmesiyle ilişkilendirilmiş ve otolog trombositen-zengin plazma (platelet rich plasma - PRP) verilmesi, yara rezolüsyonunu artırdığı saptanmıştır. (39)

Nötrofiller, hasarlı doku içine gelen ilk bağışıklık hücreleridir ve apoptoz geçirmeden önce yaklaşık 24 saat boyunca kalırlar. Hem yabancı mikroorganizmaların temizlenmesi hem de yara iyileşmesini sağlamada merkezi bir rol oynarlar.(40) Nötrofiller, çeşitli antimikrobiyal maddeleri - reaktif oksijen türlerini (ROS), antimikrobiyal peptitleri ve antimikrobiyal proteazları salgılayarak ve onları nötrofil ekstraselüler tuzaklarının (neutrophil extracellular traps - NETs) yardımı ile fagositoz yaparak istilacı patojenleri kontrol eder.(41) Nötrofiller ayrıca IL-17 (interleukin) ve vasküler endotel büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor - VEGF) dahil olmak üzere çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgırlar. Sitokinler ve büyüme faktörleri, hem inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir, hem de fibroblastların, keratinositlerin ve endotel hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder.(42)

Yaralanmadan 5-6 saat sonra, apoptoz sırasında nötrofiller tarafından salınan sitokinler, monositler için kemotaktiktir. Monositler, yara bölgesinde birkaç hafta kalabilen makrofajlara farklılaşır. Monosit türevli makrofajlar, yara iyileşmesi sürecinde en önemli immün hücre tipi olarak kabul edilir.(43) Monosit türevli makrofajlara ek olarak çoğu dokuda, yaralanma sırasında hızla proliferen olan yerleşik makrofaj popülasyonu vardır.(36) Farelerde oluşturulan deneysel yara modelinde dokuda yerleşen makrofajların, yaralanma sonrasında yara iyileşme sürecinin başlamasında veya doku iyileşmesi üzerindeki etkisinin çok az olduğu gösterilmiştir, fakat dermal yara iyileşmesindeki net rolleri hala belirsizdir.(44)

Makrofajlar iyileşme sürecinde fenotipik değişikliklere uğrar, bu da yara mikro-ortamının proinflamatuvar dan pro-çözünürlük durumuna geçmesine yardımcı olur. (36) En yaygın olarak incelenen fenotipler, "alternatif olarak aktive edilmiş" veya M2 "makrofajlar" olarak adlandırılan ve genellikle "klasik olarak aktifleştirilmiş" veya M1 olarak adlandırılan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar dır.(45)

Leibovich-1975, Subramaniam-1997, Nagaoka-2000 ve Mori-2002 tarafından yapılan çalışmalarda makrofajların düzgün yara iyileşmesi için kritik olduğunu onaylamıştır. İlk infiltrasyon üzerine, proinflamatuvar makrofajlar (M1) hücre kalıntıları, hasarlı matris-

leri, yabancı mikroorganizmaları ve nötrofilleri temizler. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler ve daha fazla immün hücreyi harekete geçiren ve keratinositlerin, fibroblastların ve epitel hücrelerinin proliferasyonunu destekleyen büyüme faktörlerini (IL-1, fibroblast büyüme faktörü -2 (FGF-2), PDGF ve VEGF) salgırlar. Yeni doku oluşumu sırasında mikro çevresel işaretler, makrofajları işlevsel ve fenotipik olarak antiinflamatuvar bir duruma geçmeye tetikler (M2 adı verilen makrofajlar). Bu noktada, ECM sentezini ve yara kalsmasını destekleyen TGF- β 1 gibi antiinflamatuvar sitokinleri salgılamaya başlarlar.(46) Yara iyileşmesinin son aşamasında, antiinflamatuvar makrofajlar, ECM'yi gerilme çizgileri ve fagositoz kalan enkaz boyunca yeniden düzenlemeye yardımcı olur.(33)

Ayrıca, antiinflamatuvar makrofajlar anjiyogenezde önemli bir rol oynamaktadır. ECM'yi endotel proliferasyonunu ve göçünü yönlendiren tüneller oluşturacak şekilde indirgeyerek anjiyogenez dolaylı olarak teşvik ederler; FGF ve plasental büyüme faktörü (placental growth factor - PIGF) gibi anjiyogenik faktörleri serbest bırakırlar.(47)

3. Proinflamatuvar Bir Yanıt Olan Yara İyileşme Sürecinde AMP'lerin Rolü

Epitel doku yabancı mikroorganizmalara karşı önemli bir engel teşkil eder. Epitel hücreleri böceklerden insanlara kadar bütün türlerde, antimikrobiyal peptitler ve polipeptitler, doğal immün tepkimede önemli efektör moleküller üretir.(13) Çoğu antimikrobiyal peptit, geniş bir bakteri spektrumuna, virüslere ve mantarlara karşı aktiftir. Doğal mikrofloranın düzenlenmesinde de rol oynayabilirler.(48) İnsan derisinde ve keratinositlerinde dört antimikrobiyal peptit tanımlanmıştır: insan-defensin (human beta defensin- hBD) ailesinden; hBD-1, hBD-2, hBD-3 (49) ve antimikrobiyal peptidlerin kat-selisidin ailesinin tek insan üyesi olan insan katyonik antimikrobiyal peptidi (human cationic antimicrobial peptide 18kDA - hCAP-18). hCAP-18, proteinin C terminalinden serbest bırakılan 37-aa aktif antimikrobiyal peptidi için LL-37 olarak da adlandırılmaktadır.(50)

Kronik yaraların iyileşmeye karşı direncinin, çoklu türde patojenik popülasyon içeren biyofilmlerin varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biyofilm oluştuğu andan itibaren, azalan bakteriyel koloniler, immün sistem ve belirli antibiyotikler tarafından hedeflenebilir. Katelisidin ailesinin bir üyesi olan LL-37 AMP'si, bu fonksiyonların tümünü (anti-biyofilm, antimikrobiyal, immün-modüle edici) yerine getirme yeteneğine sahiptir ve topikal olarak uygulandığında, sistemik peptid salımındaki bir çok engeli önleyebilmektedir.(51)

LL-37'nin yara iyileşmesindeki rolü, keratinositlerle

olan etkileşiminin sonucu ortaya çıkmaktadır. Epidermiste öne çıkan baskın hücre tipi olan keratinositler, yara iyileşmesi sırasında mikrobiyal patojenlere karşı engeller oluşturur. Keratinositlerin yara bölgesine göçü dermal yara iyileşmesinde önemli bir adımdır. Yara iyileşmesi için önemli olan büyüme faktörleri (IGF-1 ve TGF- α), insan keratinositlerinde hCAP-18/LL-37 ekspresyonunu indüklemektedir (52) ve keratinositlerde de LL-37 tarafından P2*7SFK-Akt-CREB/ATF1 sinyal yolağı aktive edilmektedir.(53) LL-37'nin ayrıca, insan keratinositlerini, COX-2 yolağının aktivasyonu ile apoptozdan koruduğu bulunmuştur.(54) Adenovirüs aracılı LL-37 gen transferinin, re-epitelizasyon oranını ve granülasyon dokusu oluşumunu artırarak, diyabetik ob/ob farelerinde yara iyileşmesini desteklediği bulunmuştur.(55) *In vivo* olarak, *katetlisidin* eksikliği olan farelerin, normal farelere kıyasla *Streptococcus* enfeksiyonuna karşı daha duyarlı olduğu; konakçı immün savunmasının, epitelial hücre türevli *katetlisidin* varlığında desteklendiği kaydedilmiştir.(56) Başka bir epidermal hücre çeşidi olan fibroblastlar doku onarımında önemli bir rol oynamaktadırlar. Yara iyileşmesinin geç safhalarında fenotiplerini değiştirerek yara rezolüsyonu için önem taşıyan ekstraselüler matrisi önemli ölçüde sentezlemeye başlamaktadırlar. LL-37, yara oluşumunun hemen ardından fibroblast proliferasyonunu indükleyebilmektedir.(57) İnsan akciğer epiteli ve farklılaşmamış primer solunum yolu epiteli üzerinde mekanik olarak indüklenen yaraların iyileşmelerini indüklediği kaydedilen LL-37'nin, bu etkiyi, epidermal büyüme faktörü reseptörü (adhesion-G protein-coupled receptor - aGPCR) ve MAP/ERK (mitogen activated protein / extracellular signal regulated kinase) aracılığı ile gerçekleştirdiği bulunmuştur.(58) MAP/ERK yolağının bir sinyalleme ürünü olan insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörünün (insulin-like growth factor 1 receptor - IGF-1R) fosforilasyonunun bir sonucu olarak LL-37'nin IGF1R reseptörüne bir affinitesi olduğu bulunmuştur.(59) Özet olarak, LL-37, yara iyileşmesini arttırmada rol oynayan hücresel süreçlere katkıda bulunabilecek konak hücrelerde sinyal iletimini indüklemektedir.

Sorensen et al. tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada büyüme faktörlerinin hBD ailesi peptitleri üzerindeki ekspresyonu nasıl etkilediği incelenmiştir: hBD-2'nin keratinositlerde IL-1'in indüklemesi ile eksprese edildiği bulunmuş; diğer büyüme faktörleri ve sitokinlerin hBD-2 ekspresyonu üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir. Aynı çalışmada hBD-3, TGF- α tarafından önemli ölçüde indüklenmiştir. Çalışmada IGF-1/TGF- α kombinasyonunun varlığı hBD-3 ekspresyonunu indüklememiştir fakat, yalnızca TGF- α ile indüklenen hBD-3 ekspresyonuna oranla 5 kat daha fazla mRNA seviyesine ulaşılmıştır.

Yaralar çok kolay enfekte olabilir ve patojen mikroorganizmaların proteazları ile kontamine olabilir. Sentetik bir AMP olan SHAP1, patojen proteazlarının varlığında ve yüksek tuz konsantrasyonlarında yüksek stabilite göstermiştir. Bu sayede *in vitro* olarak etkili bulunan düşük konsantrasyonlarında, *in vivo* olarak yara iyileşmesini destekleyebilmiştir.(60)

Sentetik olarak tasarlanmış bir AMP olan Novisprin G10, patojen proteazları ile inaktive edilmeden önce, *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte edilmiş bir yanık yara modeli içine intradermal enjeksiyondan sonra 4 saat içinde tüm patojen yükü ortadan kaldırmıştır.(61)

4. Farklı Dermal Hastalıklarda AMP'lerin Rolü

CRAMP (Cathelicidin-related Antimicrobial Peptide - Katelisin ilişkili antimikrobiyal peptit) kodlayan gen olan CNLP'nin bozundurulmuş olduğu farelerle yapılan çalışmada, farelerin dermal yaralanma ve dermal enfeksiyonlara karşı daha duyarlı oldukları kaydedilmiştir.(63)

Kronik ülser hastası bireylerde, LL-37 AMP'sinin sentez yolağının inhibe edilmesi sonucunda mukozal iyileşme süresinin arttığı kaydedilmiştir. Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda, hBD-2, hBD-3 ve hBD-4 AMP'lerinin, normal koşullara oranla daha fazla eksprese edildiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.(64)

Psoriasis (sedef) hastası bireylerde LL-37 ve hBD-2 üretiminde artış gözlenmiştir. LL-37'nin self-RNA ile kompleks oluşturabilme kabiliyeti, plazmasitoid dendritik hücrelerdeki (plasmacytoid dendritic cells - pDC) TLR7'nin ve miyeloid dendritik hücrelerdeki (mDC) TLR8'in aktivasyonu, ardından pDC'lerin TLR9 sayesinde self-DNA'yı tanımalarının sağlanması ile sonuçlanır. Self-DNA'nın TLR9 sayesinde tanınmasının bir sonucu olarak, mDC'lerin ve keratinositlerin aktivasyonu, ve Th1/Th17 farklılaşması gibi prosesler sonucunda IFN-gama'nın indüklenmesi ile psoriasis patogenezi katkıda bulunur.(65) Bu prosese benzer şekilde hBD-2 ve hBD-3 AMP'lerinin de psoriasis hastalığında pDC aktivasyonunu indüklediği kaydedilmiştir.(66)

Atopik dermatit hastası bireylerde, AMP miktarının ve ekspresyonunun düşmesi, AMP'lerin indüklenmesini baskılayan Th2'den türetilmiş sitokinlerin (IL-4, IL-10, IL-13) varlığı ile açıklanabilmektedir.(67) hBD-3 AMP'sinin atopik dermatit hastası bireylerde bozulmuş olan dermal bariyerin etkinliğini ve fonksiyonunu iyileştirici etkisinin bulunduğu gösterilmiştir.(68)

Tablo 2

Doğal ve sentetik bazı AMP'lerin yara iyileşme sürecindeki rolleri

AMP		Yara İyileşme Sürecindeki Rol			Kaynak
İsim	Türev	İnflamasyon	Çoğalma-doku oluşum fazı (Anjiyogenez-yeniden epitelizasyon)	Yeniden şekillenme fazı (kolajen sentezi)	
AH90 (doğal)	Kurbağa derisi	NF-kB ve JNK yoluyla makrofajlarda TGF-β artışı	Keratinosit göçü, yeniden epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, integrin proteinlerinin regülasyonu	TGF-β artışı, α-SMA artışı, fibroblast-miyofibroblast farklılaşması	Liu et al., 2014b
CW49 (doğal)	Kurbağa derisi	Diyabetik yaralarda makrofaj göçü, enfeksiyon önleyici sitokinler	HUVEC tüp oluşumu, pro-anjiyogenik proteinlerin regülasyonu	-	Liu et al., 2014a
DRGN1 (sentetik)	Komodo ejderlerinde bulunan VK25 AMP'si	-	Granülasyon dokusu oluşumu, yeniden epitelizasyon, EGFR ve STAT3 ile keratinosit göçü ve proliferasyonu	-	Chung et al., 2017
Epinecidin-1 (doğal)	Epinephelus coioides balıkları	-	Keratinosit göçü ve proliferasyonu	Kolajen oluşumu	Huang et al., 2017
Esculentin-1a(1-21)NH ₂ (doğal)	Kurbağa derisi	-	EGFR ve STAT3 ile keratinosit göçü ve proliferasyonu	-	Di Grazia et al., 2015b
Katestatin (doğal)	Kromogranin-A	-	GPCRs, PLC, EGFR, Akt/PI3K, MAPK ile keratinosit göçü ve proliferasyonu	-	Hoq et al., 2011
LL-37 (doğal)	İnsan derisi	-	ADAM aracılı EGFR transaktivasyonu ile keratinosit göçü, HUVEC proliferasyonu ve FPRL1 ile damar benzeri yapıların oluşumu	-	Koczulla et al., 2003; Tokumaru et al., 2005
Mellittin (doğal)	Bal arısı zehri	-	Purinerjik reseptör aktivasyonu ve ADAM aracılı EGFR transaktivasyonu ile keratinosit göçü	-	Sommer et al., 2012
Pep19-2.5, Pep19-4LF (sentetik)	-	-	Purinerjik reseptör aktivasyonu ve metaloproteaz aracılı EGFR transaktivasyonu ile keratinosit göçü	-	Pfalzgraff et al., 2016
SHAP1 (sentetik)	-	-	EGFR transaktivasyonu ve STAT3 ile keratinosit göçü, yeniden epitelizasyon	-	Kim et al., 2014
SPINK9 (doğal)	İnsan derisi	-	Purinerjik reseptör aktivasyonu ve ADAM aracılı EGFR transaktivasyonu ile keratinosit göçü	-	Sperrhake et al., 2014
SR-0379 (sentetik)	-	-	Granülasyon dokusu oluşumu, HUVEC proliferasyonu ve tüp oluşumu, keratinosit göçü, PI3K/Akt/mTOR ile fibroblast proliferasyonu	Kolajen üretimi, fibroblast-kolajen matrisi kasılması	Tomioka et al., 2014
Tiger17 (sentetik)	-	JFK yoluyla makrofajlarda TGF-β artışı; <i>in vivo</i> TGF-β-ve IL-6 artışı; makrofaj göçü	Keratinosit göçü ve çoğalması, fibroblast çoğalması, yeniden epitelizasyon	α-SMA artışı	Tang et al., 2014
Tylotoxin (doğal)	Semender derisi	ERK ve JNK yoluyla makrofajlarda TGF-β ve IL-6 artışı; <i>in vivo</i> TGF-β artışı; makrofaj göçü	Keratinosit göçü ve çoğalması, fibroblast çoğalması, HUVEC çoğalması ve tüp oluşumu, yeniden epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu	α-SMA artışı	Mu et al., 2014
WRL3	-	-	Yeniden epitelizasyon, VEGF üretimi ile yeni kan damarlarının oluşumu	-	Ma et al., 2017

NF-kB - Nuclear Factor kappa B – Nükleer faktör kappa B

α-SMA – alpha-smooth muscle actin – Alfa düz kas aktini

HUVEC – Human umbilical vein endothelial cells – İnsan umbilikal ven endotel hücreleri

EGFR – Epidermal growth factor receptor – Epidermal büyüme faktörü reseptörü

STAT3 – Signal transducer and activator of transcription 3 – Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3

PLC – Propionyl-L-Carnitine – Propionil-L-Karnitin

FPRL1 – Formyl peptide receptor like 1 – Formil peptit benzeri reseptör 1

ADAM – A disintegrin and metalloprotease

Sonuç

AMP'ler enfekte olmuş yara modellerinde, patojen yükünü ortadan kaldırarak steril bir yara ortamı sağlamakta ve bu sayede yara iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Enfekte olmamış bir yara modeli söz konusu olduğunda, dermal hücrelerin, proinflamatuvar hücrelerin yara bölgesine göçünü artırarak immünomodülatör ve kemotaktik bir etki göstererek yara iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Çok düşük konsantrasyonlarda etkili olabilmeleri, patojen proteinazları ile inaktive edilmeden önce çok hızlı şekilde etki gösterebilmeleri, bu hızlı etki sayesinde de yabancı mikroorganizmalar tarafından bir direnç geliştirilememesi gibi özellikleri sayesinde öne çıkmakta olan AMP'ler, günden güne artan bir popüleriteye sahip olmakla birlikte, günümüzde çalışılma alanları oldukça fazladır. Farmasötik olarak geliştirilen dozaj şekillerine uyumlu olarak AMP'lerin etken madde olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar hızla devam etmektedir. Gelişen antibiyotik direnci de göz önüne alındığında AMP'ler sahip oldukları multifonksiyonel yapıları sayesinde pek çok konuda umut verici alternatifler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

- Aşkar Ş, Aşkar TK. Antimikrobiyal proteinler ve bağırsıklıkta önemi. *Balıkesir Sağlık Bilim Derg.* 2017;6(2):82-86. doi:10.5505/bsbd.2017.13002
- Dubois RJ. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil Bacillus. *J Exp Med.* 1939;70(1):1-10. doi:10.1084/jem.70.3.249
- Galton F. Letters to the editors - Pangenesis. *Nature.* 1871;4(79):5-6.
- Van Epps HL. René Dubos: Unearthing antibiotics. *J Exp Med.* 2006;203(2):259. doi:10.1084/jem.2032fta
- Dubos RJ, Hotchkiss RD. The Production Of Bactericidal Substances By Aerobic Sporulating Bacilli. 1941:629-640.
- Rammelkamp CH, Weinstein L. Toxic effects of tyrothricin, gramicidin and tyrocidine. *J Infect Dis.* 1942. doi:10.1093/infdis/71.2.166
- Balls AK., Hale WS, Harris TH. A crystalline protein obtained from a lipoprotein of wheat flour. *Cereal Chem.* 1942;19:279-288.
- Ohtani K, Okada T, Yoshizumi H, Kagamiyama H. Complete primary structures of two subunits of purothionin A, a lethal protein for brewer's yeast from wheat flour. *J Biochem.* 1977. doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a131752
- Hirsch JG. Phagocytin: A bactericidal substance from polymorphonuclear leucocytes. *J Exp Med.* 2004. doi:10.1084/jem.103.5.589
- Groves ML, Peterson RF, Kiddy CA. Polymorphism in the red protein isolated from milk of individual cows. *Nature.* 1965. doi:10.1038/2071007a0
- Zeya HI, Spitznagel JK. Antibacterial and enzymic basic proteins from leukocyte lysosomes: Separation and identification. *Science (80-).* 1963;142(3595):1085-1087. doi:10.1126/science.142.3595.1085
- Schauber J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol.* 2008. doi:10.1016/j.jaci.2008.03.027
- Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature.* 2002;415(6870):389-395. doi:10.1038/415389a
- Radek K, Gallo R. Antimicrobial peptides: natural effectors of the innate immune system. *Semin Immunopathol.* 2007;29(1):27-43.
- Conlon JM, Sonnevend A. Antimicrobial peptides in frog skin secretions. *Methods Mol Biol.* 2010;618:3-14. doi:10.1007/978-1-60761-594-1_1
- Ma Y, Liu C, Liu X, et al. Peptidomics and genomics analysis of novel antimicrobial peptides from the frog, *Rana nigrovittata*. *Genomics.* 2010;95(1):66-71. doi:10.1016/j.ygeno.2009.09.004
- Akkaya A. Antimikrobiyal Peptitlerin Yapıları ve Etki Mekanizmaları. *Izmir;* 2017.
- Hancock REW, Chapple DS. Minireview Peptide antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(6):1317-1323.
- Lai Y, Gallo RL. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 2009;30(3):131-141. doi:10.1016/j.it.2008.12.003
- Westerhoff H V., Juretic D, Hendler RW, Zasloff M. Magainins and the disruption of membrane-linked free-energy transduction. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(17):6597-6601. doi:10.1073/pnas.86.17.6597
- Bahar AA, Ren D. Antimicrobial Peptides. *Pharmaceuticals.* 2013;28(6):1543-1575. doi:10.3390/ph6121543
- Dong GL, Hee NK, Park Y, et al. Design of novel analogue peptides with potent antibiotic activity based on the antimicrobial peptide, HP (2-20), derived from N-terminus of *Helicobacter pylori* ribosomal protein L1. *Biochim Biophys Acta - Protein Struct Mol Enzymol.* 2002;1598(1-2):185-194. doi:10.1016/S0167-4838(02)00373-4
- Fernández-Vidal M, Jayasinghe S, Ladokhin AS, White SH. Folding Amphipathic Helices Into Membranes: Amphiphilicity Trumps Hydrophobicity. *J Mol Biol.* 2007;370(3):459-470. doi:10.1016/j.jmb.2007.05.016
- Mor A, Nicolas P. Isolation and structure of novel defensive peptides from frog skin. *Eur J Biochem.* 1994;219(1-2):145-154. doi:10.1111/j.1432-1033.1994.tb19924.x
- Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad L, Björn C. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6(194). doi:10.3389/fcimb.2016.00194
- Shai Y, Oren Z. From "carpet" mechanism to de-novo designed diastereomeric cell-selective antimicrobial peptides. *Peptides.* 2001;22(10):1629-1641. doi:10.1016/S0196-9781(01)00498-3
- Yeaman MR, Yount NY. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol Rev.* 2003;55(1):27-55. doi:10.1124/pr.55.1.2
- Hara T, Mitani Y, Tanaka K, et al. Heterodimer formation between the antimicrobial peptides magainin 2 and PGLa in lipid bilayers: A cross-linking study. *Biochemistry.* 2001;40(41):12395-12399. doi:10.1021/bi011413v
- Kamysz W, Okrój M, Łukasiak J. Novel properties of antimicrobial peptides. *Acta Biochim Pol.* 2003;50(2):461-469. doi:10.1016/j.jheatmasstransfer.2017.04.069
- Patton Jr. JH, Fabian TC. Complex pancreatic injuries. *Surg Clin North Am.* 1996.
- Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg.* 2001;38(2):72-140. doi:10.1067/msg.2001.111167
- Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med.* 2014;6. doi:10.1126/scitranslmed.3009337
- Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune regulation of skin wound healing: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care.* 2018;7(7):209-231. doi:10.1089/wound.2017.0761
- Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* 2004;9:283-289. doi:10.2741/1184

35. Julier Z, Park AJ, Briquez PS, Martino MM. Promoting tissue regeneration by modulating the immune system. *Acta Biomater.* 2017;53:13-28. doi:10.1016/j.actbio.2017.01.056
36. Delavary BM, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RHJ. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology.* 2011;216(7):753-762. doi:10.1016/j.imbio.2011.01.001
37. Szpaderska AM, Egozi EI, Gamelli RL, DiPietro LA. The effect of thrombocytopenia on dermal wound healing. *J Invest Dermatol.* 2003;120(6):1130-1137. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12253.x
38. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: The good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol.* 2005;15(11):599-607. doi:10.1016/j.tcb.2005.09.002
39. Deppermann C, Cherpokova D, Nurden P, et al. Gray platelet syndrome and defective thrombo-inflammation in Nbeal2-deficient mice. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3331-3342. doi:10.1172/JCI69210
40. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):159-175. doi:10.1038/nri3399
41. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-1535. doi:10.1126/science.1092385
42. Wilgus TA, Roy S, McDaniel JC. Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions. *Adv Wound Care.* 2013;2(7):379-388. doi:10.1089/wound.2012.0383
43. Willenborg S, Eming SA. Macrophages - sensors and effectors coordinating skin damage and repair. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2014;12(3):214-221. doi:10.1111/ddg.12290
44. MacDonald KPA, Palmer JS, Cronau S, et al. An antibody against the colony-stimulating factor 1 receptor depletes the resident subset of monocytes and tissue- and tumor-associated macrophages but does not inhibit inflammation. *Blood.* 2010;116(19):3955-3963. doi:10.1182/blood-2010-02-266296
45. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity.* 2014;41(1):14-20. doi:10.1016/j.immuni.2014.06.008
46. DiPietro LA, Polverini PJ. Role of the macrophage in the positive and negative regulation of wound neovascularization. *Behring Inst Mitt.* 1993;Aug(92):238-247.
47. Jetten N, Verbruggen S, Gijbels MJ, Post MJ, De Winther MPJ, Donners MMPC. Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo. *Angiogenesis.* 2014;17(1):109-118. doi:10.1007/s10456-013-9381-6
48. Boman HG. Innate immunity and the normal microflora. *Immunol Rev.* 2000;Feb(173):5-16. doi:10.1034/j.1600-065X.2000.917301.x
49. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. A peptide antibiotic from human skin. *Nature.* 1997;387(6636):861. doi:10.1038/43088
50. Frohm M, Agerberth B, Ahangari G, et al. 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(24):15258-15263. doi:10.1074/jbc.272.24.15258
51. Duplantier AJ, van Hoek ML. The human cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 as a potential treatment for polymicrobial infected wounds. *Front Immunol.* 2013;4(143). doi:10.3389/fimmu.2013.00143
52. Sorensen OE, Cowland JB, Theilgaard-Monch 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.* 2014;170(11):5583-5589. doi:10.4049/jimmunol.170.11.5583
53. Nijnik A, Pistolic J, Filewod NCJ, Hancock REW. Signaling pathways mediating chemokine induction in keratinocytes by cathelicidin LL-37 and flagellin. *J Innate Immun.* 2012;4(4):377-386. doi:10.1159/000335901
54. Chamorro CI, Weber G, Grönberg A, Pivarcsi A, Stähle M. The human antimicrobial peptide LL-37 suppresses apoptosis in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2009;129(4):937-944. doi:10.1038/jid.2008.321
55. Carretero M, Escámez MJ, García M, et al. In vitro and in vivo wound healing-promoting activities of human cathelicidin LL-37. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):223-236. doi:10.1038/sj.jid.5701043
56. Braff MH, Hawkins MA, Nardo A Di, et al. Structure-Function Relationships among Human Cathelicidin Peptides: Dissociation of Antimicrobial Properties from Host Immunostimulatory Activities. *J Immunol.* 2005;174(7):4271-4278. doi:10.4049/jimmunol.174.7.4271
57. Tomasinsig L, Pizzirani C, Skerlavaj B, et al. The human cathelicidin LL-37 modulates the activities of the P2X 7 receptor in a structure-dependent manner. *J Biol Chem.* 2008;283(45):30471-30481. doi:10.1074/jbc.M802185200
58. Shaykhiev R, Beißwenger C, Kändler K, et al. Human endogenous antibiotic LL-37 stimulates airway epithelial cell proliferation and wound closure. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 2005;289(5):842-848. doi:10.1152/ajplung.00286.2004
59. Girnita A, Zheng H, Grönberg A, Girnita L, Sthle M. Identification of the cathelicidin peptide LL-37 as agonist for the type I insulin-like growth factor receptor. *Oncogene.* 2012;31(3):352-365. doi:10.1038/onc.2011.239
60. Jung Kim D, Lee YW, Park MK, et al. Efficacy of the designer antimicrobial peptide SHAP1 in wound healing and wound infection. *Amino Acids.* 2014;46(10):2333-2343. doi:10.1007/s00726-014-1780-5
61. Steinstraesser L, Hirsch T, Schulte M, et al. Innate defense regulator peptide 1018 in wound healing and wound infection. *PLoS One.* 2012. doi:10.1371/journal.pone.0039373
62. Pfalzgraff A, Brandenburg K, Weindl G. Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds. *Front Pharmacol.* 2018;9(281). doi:10.3389/fphar.2018.00281
63. Ramos R, Silva JP, Rodrigues AC, et al. Wound healing activity of the human antimicrobial peptide LL37. *Peptides.* 2011;32(7):1469-1476. doi:10.1016/j.peptides.2011.06.005
64. Rivas-Santiago B, Trujillo V, Montoya A, et al. Expression of antimicrobial peptides in diabetic foot ulcer. *J Dermatol Sci.* 2012;65(1):19-26. doi:10.1016/j.jdermsci.2011.09.013
65. Takahashi T, Gallo RL. The Critical and Multifunctional Roles of Antimicrobial Peptides in Dermatology. *Dermatol Clin.* 2017;35(1):39-50. doi:10.1016/j.det.2016.07.006
66. Lande R, Chamilos G, Ganguly D, et al. Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *Eur J Immunol.* 2015;45(1):2013-2213. doi:10.1002/eji.201344277
67. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Exp Dermatol.* 2017;26(11):989-998. doi:10.1111/exd.13314
68. Kiatsurayanon C, Niyonsaba F, Smithrithee R, et al. Host defense (antimicrobial) peptide, human β -defensin-3, improves the function of the epithelial tight-junction barrier in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2014;134(8):2163-2173. doi:10.1038/jid.2014.143