



TOMASZ GRZELA 

Klinika Flebologii w Warszawie

Centrum Biostruktury, Warszawski Uniwersytet Medyczny

PRACA POGLĄDOWA

KATELICYDYNA – CO NOWEGO W LECZENIU RAN PRZEWLEKŁYCH?

Cathelicidin – what’s new in the treatment of chronic wounds?

STRESZCZENIE

Leczenie ran przewlekłych jest dużym wyzwaniem klinicznym, organizacyjnym i ekonomicznym, dlatego tak istotne jest poszukiwanie nowych rozwiązań, pozwalających na poprawę skuteczności tej terapii. Zastosowanie podejścia przyczynowego oraz właściwe miejscowe postępowanie z raną stwarzają optymalne warunki jej gojenia. Czasami jednak nawet leczenie zgodne z obowiązującymi standardami i z wykorzystaniem nowoczesnych opatrunków nie daje oczekiwanych rezultatów. Przyczyną tego stanu może być biofilm bakteryjny podtrzymujący przewlekły stan zapalny w łożysku rany. Trudności w zwalczaniu biofilmu wynikają m.in. z tego, że drobnoustroje w tej postaci są bardziej odporne na działanie większości antybiotyków oraz zabezpieczone przed kontaktem z komórkami układu immunologicznego. Na szczęście nasz organizm dysponuje ciekawym elementem odporności nieswoistej – małymi peptydami o właściwościach bakteriobójczych. Wyjątkowość tych peptydów polega na tym, że niektóre z nich poza działaniem przeciwbakteryjnym wykazują również szereg innych korzystnych właściwości, które mogą być przydatne w leczeniu ran przewlekłych. Celem niniejszego opracowania jest przybliżenie czytelnikom jednego z takich wyjątkowych peptydów – katelicydyny.

SŁOWA KLUCZOWE

katelicydyna, LL-37, peptydy przeciwbakteryjne, AMP, rany przewlekłe

ABSTRACT

Chronic wound treatment is a big clinical, logistic, and economic challenge. Therefore, the search for new solutions to improve treatment effectiveness is crucial. Optimal conditions for wound healing may be achieved by a causative approach and proper local treatment. However, sometimes even the standard of care procedures and the use of advanced modern dressings cannot guarantee success. This may be due to the presence of a microbial biofilm that sustains chronic inflammation of the wound bed. The main difficulties in biofilm eradication result not only from the fact that bacteria in that form are more resistant to the majority of antibiotics, but also because they are protected from contact with immunocompetent cells. Fortunately, our defence system exploits a curious component of innate immunity: small antimicrobial peptides. The uniqueness of these peptides is due to the fact that, apart from their main antimicrobial action, some of them may also reveal numerous other beneficial properties, which appear to be useful in chronic wound treatment. The aim of this work is to present to the readers one of these unique peptides: cathelicidin.

KEY WORDS

cathelicidin, LL-37, antimicrobial peptides, AMP, chronic wounds

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Tomasz Grzela, Centrum Biostruktury, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa, e-mail: tomasz.grzela@wum.edu.pl

ZAMIAST WSTĘPU

Leczenie ran przewlekłych, mimo dynamicznego rozwoju współczesnej medycyny, wciąż nastęrcza wielu trudności. Zarówno z punktu widzenia pojedynczego pacjenta, jak i w skali makro, z perspektywy całego systemu opieki zdrowotnej, stanowi duże wyzwanie kliniczne, ale też organizacyjne, społeczne i ekonomiczne [1].

Długi czas leczenia oraz wysokie ryzyko nawrotów są poważnym obciążeniem i dla budżetu państwa, i portfela samego pacjenta. Składają się na to nie tylko koszty materiałów opatrunkowych (w większości objętych refundacją), lecz także długotrwała absencja chorobowa czy niejednokrotnie trwała niezdolność do podejmowania aktywności zawodowej. W połączeniu z wyklu-

czeniu społecznym czynniki te poważnie zwiększają ryzyko depresji, dodatkowo pogarszając i tak już złą sytuację zdrowotną pacjenta [2]. Dlatego tak istotne jest poszukiwanie nowych rozwiązań, pozwalających na poprawę skuteczności leczenia ran przewlekłych, w szczególności umożliwiających skrócenie czasu ich gojenia.

DLACZEGO RANY PRZEWLEKŁE SIĘ NIE GOJĄ?

Zgodnie z definicją rana niewykazująca tendencji do gojenia, nawet pomimo prawidłowego jej leczenia, określana jest jako trudno gojąca się rana przewlekła (*hard-to-heal chronic wound*). Jedną z możliwych przyczyn braku postępu gojenia są zaburzenia ukrwienia tkanek, a zwłaszcza towarzyszące im zjawiska niedokrwienia i reperfuzji, oraz generowane w ten sposób wolne rodniki, podtrzymujące przewlekły stan zapalny [3, 4]. Dlatego tak ważnym elementem leczenia rany przewlekłej jest poprawa jej ukrwienia – czy to rewaskularyzacja w krytycznym niedokrwieniu kończyny albo zespole stopy cukrzycowej z niedokrwieniem, czy też redukcja nadciśnienia żylnego poprzez zabiegową korekcję niewydolności układu powierzchownego w owrzodzeniach żylnych goleni bądź przez zastosowanie kompresjoterapii [5]. Zgodnie z koncepcją TIME (*tissue, infection/inflammation control, moisture balance, epithelialization*), chcąc stworzyć optymalne warunki do gojenia i zredukować liczbę czynników prozapalnych, należy zadbać o systematyczne usuwanie z rany martwych tkanek. Aby ułatwić proliferację i migrację komórek w regenerującej tkance, powinno się również zapewnić odpowiednią temperaturę i wilgotność łożyska rany [6]. Okazuje się jednak, że czasami nawet takie postępowanie jest niewystarczające, zwykle za sprawą kolonizacji rany przez drobnoustroje, tzw. mikrobiom rany, który stale podtrzymuje przewlekły stan zapalny [7, 8]. Mimo że wzrost mikroorganizmów pozostaje pod względną kontrolą układu odpornościowego gospodarza, ich eradykacja jest zwykle niemożliwa ze względu na to, że mikrobiom ran przewlekłych najczęściej występuje w formacjach biofilmowych. Komórki bakterii w biofilmie bronią się przed leukocytami gospodarza, otaczając się śluzową macierzą, są również bardziej odporne na antybiotyki, m.in. dzięki wzajemnej komunikacji i wymianie genów oporności [8, 9]. W takiej postaci mikrobiom rany przypomina bardziej wyspecjalizowaną tkankę niż prymitywne formy planktoniczne, znane zwłaszcza ze starszych podręczników mikrobiologii. Na szczęście nawet w takiej sytuacji nasz organizm dysponuje skutecznym narzędziem do wal-

ki z biofilmem – są nim drobnocząsteczkowe peptydy o aktywności bakteriobójczej (*antimicrobial peptides* – AMP) [10, 11].

NIE JESTEŚMY BEZBRONNI

Peptydy o właściwościach bakteriobójczych to bardzo stary ewolucyjnie element odporności nieswoistej. Przykłady cząsteczek o takiej aktywności są powszechne w świecie zwierząt – od owadów aż po ssaki. Najważniejsze z AMP odkrytych dotąd u człowieka to katelicydyna, defenzyny i dermicydyna [11–13]. Wszystkie one, dzięki specyficznej budowie, tj. obecności hydrofobowych reszt aminokwasowych, mają zdolność wnikania w błonę komórkową bakterii. Powodują w ten sposób zaburzenia w jej strukturze i funkcji, co jest podstawą ich bezpośredniego działania bakteriobójczego [15]. Ten prosty mechanizm działania ułatwia uzyskanie szerokiego spektrum aktywności przeciwko różnym typom drobnoustrojów – bakteriom, grzybom, a nawet niektórym wirusom otoczkowym. Co istotne, sposób działania AMP jest odporny na typowe mechanizmy antybiotykooporności [11–14]. Powszechne i beztrudne nadużywanie klasycznych antybiotyków skutkuje narastającym problemem odporności na nie coraz większej liczby szczepów bakteryjnych. Dlatego peptydy bakteriobójcze mogą okazać się naszą jedyną bronią w walce z wciąż groźniejszymi „superbakteriami”. Stąd zapewne obserwowany w ostatnim czasie znaczny wzrost zainteresowania tymi cząsteczkami oraz liczne próby ich wykorzystania w praktyce klinicznej [14, 16].

Antybiotyki peptydowe, głównie pochodzenia bakteryjnego, mają długą tradycję stosowania m.in. w przemyśle spożywczym. Jednym z pierwszych jest odkryta już w latach 30. XX w. nizyna. Produkowana przez bakterie kwasu mlekowego – *Lactococcus lactis* – do dziś jest powszechnie używana w przemyśle mleczarskim jako konserwant o symbolu E234 [17]. Inne antybiotyki peptydowe od lat stosowane jako alternatywa dla tradycyjnych antybiotyków w leczeniu zakażeń bakteryjnych to m.in. gramicydyna czy polimyksyny [14]. Ich szersze użycie ogranicza jednak wysoka toksyczność, dlatego duże nadzieje wiąże się z rekombinowanymi ludzkimi peptydami przeciwbakteryjnymi, a szczególnie jednym z nich – katelicydyną [16].

KATELICYDYNA (LL-37) – BROŃ UNIWERSALNA?

Gen dla ludzkiej katelicydyny (*cathelicidin antimicrobial peptide* – CAMP) jest zlokalizowany na krótkim ramieniu 3 chromosomu (3p21) i koduje białko prekur-

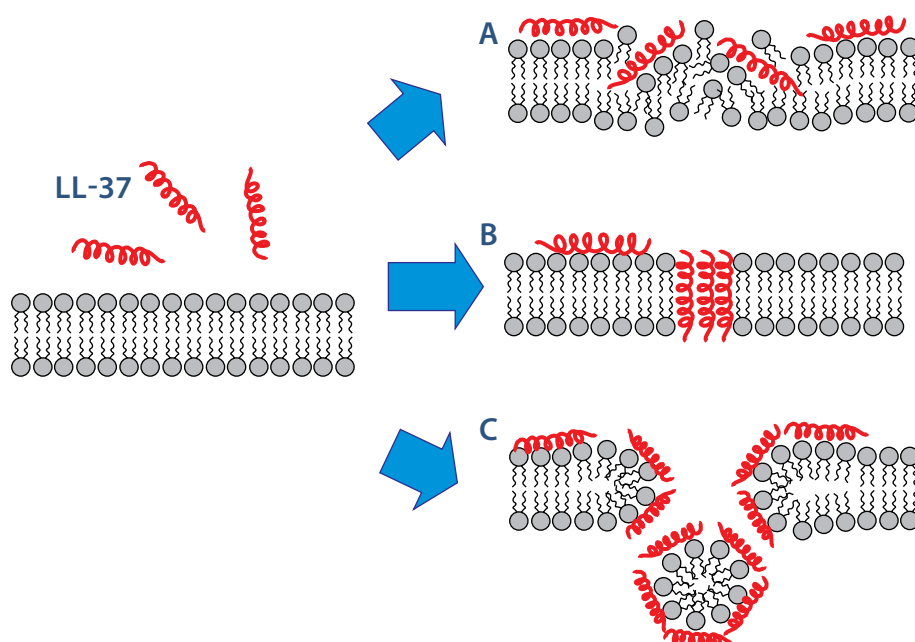
sorowe o masie cząsteczkowej 18 kDa (*human cationic antimicrobial protein 18 kDa* – hCAP18). W wyniku działania enzymów proteolitycznych (m.in. proteinazy 3 lub kalikreiny) cząsteczka hCAP18 ulega fragmentacji i powstaje złożony z 37 aminokwasów aktywny peptyd (LL-37) o działaniu bakteriobójczym [16, 18].

Cząsteczka LL-37, podobnie jak inne AMP, ma w swojej strukturze liczne hydrofobowe reszty aminokwasowe ułatwiające jej interakcję z lipoproteinami i fosfolipidami błony bakteryjnej. Dodatkowo katalicydyna wykazuje właściwości polikationu i ma silny dodatni ładunek elektryczny [14, 15]. Dzięki oddziaływaniom elektrostatycznym łatwo przyczepia się do ujemnie naładowanych komórek bakteryjnych, wykazując jednocześnie bardzo niskie powinowactwo do błon komórkowych ssaków, które mają słaby dodatni ładunek elektrostatyczny lub są obojętne. Po związaniu z powierzchnią błony komórki bakteryjnej cząsteczki katalicydyny łączą się w duże agregaty i zagłębiają się w warstwę fosfolipidową w procesie porównywanym do tonącej tratwy (ryc. 1 A). W ten sposób powstają pory błonowe przypominające te tworzone przez perforyny (ryc. 1 B) bądź odkształcenia błony, co skutkuje jej fragmentacją z tworzeniem drobnych pęcherzyków (miceli), podobnie jak robią to detergenty (ryc. 1 C) [14–16]. Proponowane modele interakcji katalicydyny z lipoproteinami i fosfolipidami błony komórki bakteryjnej przedstawiono na schemacie (ryc. 1).

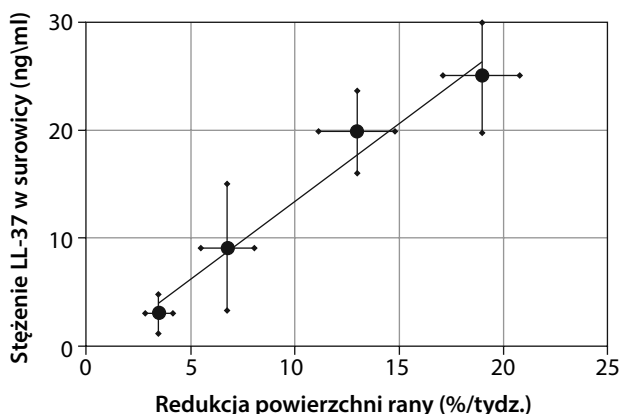
Szerokie spektrum przeciwbakteryjnej aktywności katalicydyny dotyczy zarówno bakterii Gram-dodatnich, jak

i Gram-ujemnych, niezależnie od ich antybiotykooporności, a mechanizm jej działania polega na bezpośrednim uszkodzeniu błon komórkowych i lisie drobnoustrojów – form planktonicznych oraz formacji biofilmowych [10, 12]. Wykazano, że LL-37 wywiera również bezpośrednie działanie grzybobójcze wobec *Aspergillus fumigatus* oraz hamuje replikację HIV-1 [19, 20].

Co ciekawe, okazuje się, że poza efektem bakteriobójczym katalicydyna wykazuje szereg innych właściwości, m.in. działanie immunomodulujące, reguluje proces apoptozy, indukuje angiogenezę oraz stymuluje proliferację i migrację komórek [14, 16, 21, 22]. Mechanizmy działania katalicydyny niezwiązane z jej bezpośrednią aktywnością przeciwbakteryjną są złożone. Według danych doświadczalnych przynajmniej część właściwości immunomodulujących LL-37 może wynikać z jej interakcji z receptorami TLR (*Toll-like receptors*). Katalicydyna wiąże i neutralizuje cząsteczki bakteryjnych lipopolisacharydów (LPS) oraz kwasu lipoteichojuowego (LTA), będących ligandami dla receptora TLR4. W ten sposób LL-37 blokuje wiązanie LPS i LTA z receptorem TLR. Dzięki temu może regulować reakcję zapalną, m.in. aktywację fagocytów czy produkcję cytokin prozapalnych [14, 16, 22, 23]. Inne proponowane mechanizmy działania katalicydyny zakładają jej bezpośrednią interakcję z receptorem dla formylowanych peptydów bakteryjnych (*formyl peptide receptor 1* – FPR-1), związanym z białkiem G, czy receptorem dla naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGF-R), wykazującym aktywność kinazy tyrozynowej. Katalicy-



RYC. 1. Modele bakteriobójczego działania katalicydyny (LL-37). A) Mechanizm „tonącej tratwy”, B) mechanizm tworzenia porów błonowych, C) mechanizm fragmentacji błony z tworzeniem miceli. Szczegółowe objaśnienia w tekście

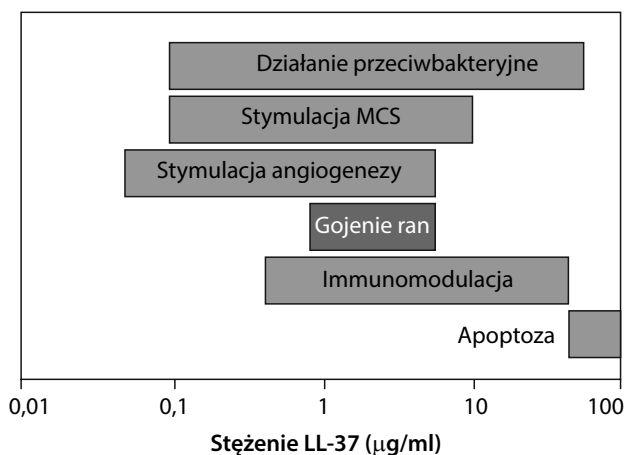


RYC. 2. Średnia redukcja powierzchni rany (zmiana powierzchni w ciągu tygodnia wyrażona w procentach dla 4 podgrup, zależnie od tempa gojenia: bardzo wolne/brak, wolne, umiarkowane, szybkie) w zestawieniu ze stężeniem katelicydyny (LL-37) w surowicy pacjentów z owrzodzeniem żylnym. Czarne punkty na wykresie przedstawiają wartości średnie, zaznaczone „wąsy” – odchylenia standardowe dla poszczególnych podgrup

dyna może również aktywować białko p53 kontrolujące cykl komórkowy i proces apoptozy, choć dokładny mechanizm tej aktywacji pozostaje niejasny [24].

KATELICYDYNA I RANY PRZEWLEKŁE

Głównymi producentami katelicydyny są leukocyty – neutrofile, monocyty i makrofagi, a po stymulacji także komórki dendrytyczne, komórki tuczne oraz komórki nabłonkowe [16]. Wszystkie wymienione działania katelicydyny czynią ją niezwykle ważnym naturalnym regulatorem homeostazy organizmu, procesów odporności nieswoistej oraz regeneracji tkankowej [16, 21–24]. Dlatego jej produkcja znacząco wzrasta podczas zakażenia, ale również w odpowiedzi na uraz



RYC. 3. Przykłady wybranych aktywności katelicydyny (LL-37) w zależności od jej stężenia. MSC – mezenchymalne komórki macierzyste

i powstawanie rany [14, 16]. Wydaje się zatem prawdopodobne, że zaburzenia ekspresji LL-37 mogą być jedną z przyczyn nieprawidłowego gojenia [25, 26]. Zaobserwowano, że u pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem żylnym goleni wolne tempo gojenia rany wykazywało wyraźny związek z małym (< 10 ng/ml) stężeniem LL-37 w surowicy, podczas gdy u pacjentów z prawidłowym gojeniem stężenie katelicydyny w surowicy przekraczało 15 ng/ml (ryc. 2) [27]. Chociaż ocena stężenia katelicydyny w płynie wysiękowym z rany wydaje się bardziej miarodajna, to jednak nie u wszystkich pacjentów udaje się zebrać wystarczającą ilość materiału do wykonania oznaczenia. Dlatego autorzy przeprowadzili walidację swojej metody, stwierdzając, że stężenie LL-37 w surowicy jest średnio 8–10 razy niższe w porównaniu z jej stężeniem w płynie wysiękowym. Obserwowane różnice pomiędzy ocenianymi próbkami pacjentów zachowywały jednak odpowiednie proporcje we wszystkich badanych grupach. Na tej podstawie autorzy pracy zasugerowali, że stężenie LL-37 w surowicy może być markerem prognostycznym gojenia rany. Trzeba jednak zauważyć, że wspomniane badanie przeprowadzono na małej grupie pacjentów, a przedstawione wyniki należy raczej traktować jako wstęp do dalszych badań. Z drugiej strony, powyższa obserwacja uzasadnia próby zastosowania egzogennej katelicydyny w leczeniu ran przewlekłych. Rzeczywiście, w badaniu klinicznym w grupie pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem żylnym goleni wykazano, że miejscowe stosowanie ludzkiej rekombinowanej cząsteczki LL-37 znacząco przyspieszało gojenie rany [28]. Badacze zaobserwowali, że najlepsza odpowiedź kliniczna dotyczyła pacjentów leczonych preparatem w stężeniu 0,5 lub 1,6 mg/ml. Co ciekawe, zastosowanie wyższego stężenia, tj. 3,2 mg/ml, było nie tylko mniej skuteczne (porównywalne z placebo), lecz także wiązało się z występowaniem działań niepożądanych – od nasilenia miejscowej reakcji zapalnej do pojawienia się ognisk martwicy w ranie.

Określony zakres stężeń terapeutycznych i wyraźny efekt toksyczny po ich przekroczeniu tworzą krzywą o charakterystycznym kształcie dzwonu, typową dla wielu leków. Nie inaczej jest w przypadku katelicydyny. Dane doświadczalne sugerują, że większość korzystnych działań katelicydyny zawiera się w przedziale stężeń między 0,1 a 10 µg/ml, podczas gdy przy stężeniu > 60 µg/ml LL-37 wykazuje głównie działanie proapoptotyczne lub wręcz toksyczne (ryc. 3) [24]. Uważny czytelnik zapewne zwrócił w tym miejscu uwagę na

różnicę pomiędzy jednostkami opisującymi stężenia katalicydyny w cytowanych powyżej badaniach. Warto zauważyć, że badania Krejner i wsp. [27] dotyczyły stężenia LL-37 w surowicy (ng/ml), podczas gdy przywoływane zestawienia z pracy Piktel i wsp. [24] – jej poziomu tkankowego (µg/ml). Pomimo wyjściowo różnych jednostek cytowane powyżej dane można, stosując proste przeliczenia, łatwo sprowadzić do wspólnego mianownika. W przytaczanych pracach w grupie pacjentów z prawidłowym gojeniem rany poziom katalicydyny przy stężeniu rzędu 15–30 ng/ml w surowicy w płynie wysiękowym osiągał wartości 150–300 ng/ml, tj. 0,15–0,3 µg/ml. Wartości te są zbliżone do dolnej granicy przedziału stężenia LL-37 optymalnego dla gojenia rany [24]. Tym samym pacjenci z małymi stężeniami endogennej katalicydyny (tj. < 10 ng/ml w surowicy) wydają się idealnymi kandydatami do leczenia z użyciem rekombinowanej cząsteczki LL-37. Zakładając, że sposób podawania preparatu zaproponowany w przytoczonym badaniu klinicznym [28] wiąże się z jego istotnym rozcieńczeniem w płynie wysiękowym (ściśle zależnym od ilości wysięku), dla stężeń „roboczych” 0,5 i 1,6 mg/ml, tj. 500 i 1600 µg/ml, możemy uzyskać stężenia końcowe zbliżone do górnej granicy przedziału stężeń terapeutycznych, tj. ok. 50 µg/ml. Tymczasem aplikacja preparatu katalicydyny o stężeniu roboczym 3,2 mg/ml, wobec znacznie przekroczonej granicy stężenia bezpiecznego, szczególnie przy małym wysięku, oprócz braku efektu leczniczego może skutkować obecnością działań niepożądanych.

Wnioski z przytoczonych obserwacji wstępnych posłużyły do opracowania protokołu nowego badania klinicznego II fazy (EudraCT: 2018-000536-10) wykorzystującego jedynie niższe stężenia LL-37, tj. 0,5 i 1,6 mg/ml. Obecnie z dużym zainteresowaniem oczekujemy na publikację jego wyników. Choć dyskutowane powyżej efekty działania katalicydyny dotyczą głównie mechanizmów niezwiązanych z jej bezpośrednią aktywnością bakteriobójczą, nie należy zapominać o jej właściwościach przeciwbakteryjnych. Możliwe, że korzystny wpływ tego peptydu na trudno gojące się rany przewlekłe wynika również, przynajmniej częściowo, z lepszej kontroli biofilmu [10, 16]. Taki mechanizm działania sugerują m.in. wyniki badań na zwierzęcych modelach biofilmu *Pseudomonas* [29].

PODSUMOWANIE

Zainteresowanie możliwościami wykorzystania katalicydyny w klinice najlepiej odzwierciedla liczba

36 aktualnie zarejestrowanych prób, w tym 27 badań klinicznych i 9 przedklinicznych, w których przedmiotem oceny jest cząsteczka LL-37 bądź jej modyfikacje [16]. Poza wspomnianym powyżej leczeniem ran przewlekłych podejmowane są próby zastosowania katalicydyny w przewlekłym zapaleniu zatok, przewlekłym zakażeniu dróg oddechowych, terapii gruźlicy czy nawet posocznicy bakteryjnej [14, 16]. Dużym ułatwieniem w tych badaniach jest istotny postęp, jaki dokonał się w ostatnim czasie w zakresie technologii produkcji i modyfikacji rekombinowanych peptydów, jak również rozwój nowych metod ich dostarczania, w tym z użyciem mikrosfer czy modyfikowanych powierzchni implantów [30, 31]. Czy jednak ta nowa, obiecująca broń do walki z ranami przewlekłymi, również tymi zakażonymi, spełni nasze oczekiwania, zapewne dowiemy się już wkrótce...

OŚWIADCZENIE

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Ruckley C. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology* 1997; 46: 67-69.
2. Margolis DJ, Knauss J, Bilker W. Medical conditions associated with venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 2004; 150: 267-273.
3. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: S35-S41.
4. Litwiniuk M, Grzela T, Brawura-Biskupski-Samaha R. Chronic inflammation in venous leg ulcer – problems and perspectives. *Centr Eur J Immunol* 2009; 34: 247-251.
5. Partsch H, Mortimer P. Compression for leg wounds. *Br J Dermatol* 2015; 173: 359-369.
6. Sopata M, Jawień A, Mrozikiewicz-Rakowska B i wsp. Wytyczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych – przegląd dostępnych substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu ran. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran. Leczenie Ran* 2020; 17: 1-21.
7. Jawień A, Bartoszewicz M, Przondo-Mordarska A i wsp. Wytyczne postępowania miejscowego i ogólnego w ranach objętych procesem infekcji. *Leczenie Ran* 2012; 9: 59-75.
8. Siddiqui AR, Bernstein JM. Chronic wound infection: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 519-526.
9. Bessa LJ, Fazii P, Di Giulio M, Cellini L. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *Int Wound J* 2015; 12: 47-52.
10. Batoni G, Maisetta G, Esin S. Antimicrobial peptides and their interaction with biofilms of medically relevant bacteria. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2016; 1858: 1044-1060.
11. Wimley WC, Hristova K. Antimicrobial peptides: successes, challenges and unanswered questions. *J Membr Biol* 2011; 239: 27-34.
12. Mookherjee N, Anderson MA, Haagsman HP, Davidson DJ. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19: 311-322.
13. Fruitwala S, El-Naccache DW, Chang TL. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Semin Cell Dev Biol* 2019; 88: 163-172.

14. Dijksteel GS, Ulrich MMW, Middelkoop E, Boekema BKHL. Lessons learned from clinical trials using antimicrobial peptides (AMPs). *Front Microbiol* 2021; 12: 616979.
15. Chan DI, Prenner EJ, Vogel HJ. Tryptophan- and arginine-rich antimicrobial peptides: structures and mechanisms of action. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2006; 1758: 1184-1202.
16. Alford MA, Baquir B, Santana FL i wsp. Cathelicidin host defense peptides and inflammatory signaling: striking a balance. *Front Microbiol* 2020; 11: 1902.
17. Van Dijk A, Hedegaard CJ, Haagsman HP, Heegaard PMH. The potential for immunoglobulins and host defense peptides (HDPs) to reduce the use of antibiotics in animal production. *Vet Res* 2018; 49: 1-16.
18. Elloumi HZ, Holland SM. Complex regulation of human cathelicidin gene expression: novel splice variants and 5'UTR negative regulatory element. *Mol Immunol* 2008; 45: 204-217.
19. Luo XL, Li JX, Huang HR i wsp. LL37 inhibits *Aspergillus fumigatus* infection via directly binding to the fungus and preventing excessive inflammation. *Front Immunol* 2019; 10: 283.
20. Bergman P, Walter-Jallow L, Broliden K i wsp. The antimicrobial peptide LL-37 inhibits HIV-1 replication. *Curr HIV Res* 2007; 5: 410-415.
21. Carretero M, Escámez MJ, García M i wsp. In vitro and in vivo wound healing-promoting activities of human cathelicidin LL-37. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 223-236.
22. Brown KL, Poon GFT, Birkenhead D i wsp. Host defense peptide LL-37 selectively reduces proinflammatory macrophage responses. *J Immunol* 2011; 186: 5497-5505.
23. Rosenfeld Y, Papo N, Shai Y. Endotoxin (lipopolysaccharide) neutralization by innate immunity host-defense peptides: peptide properties and plausible modes of action. *J Biol Chem* 2006; 281: 1636-1643.
24. Piktel E, Niemirowicz K, Wnorowska U i wsp. The role of cathelicidin LL-37 in cancer development. *Arch Immunol Ther Exp* 2016; 64: 33-46.
25. Heilborn JD, Nilsson MF, Kratz G i wsp. The cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 379-389.
26. Dressel S, Harder J, Cordes J i wsp. Differential expression of antimicrobial peptides in margins of chronic wounds. *Exp Dermatol* 2010; 19: 628-632.
27. Krejner A, Litwiniuk M, Grzela T. LL-37 but not 25-hydroxy-vitamin D serum level correlates with healing of venous leg ulcers. *Arch Immunol Ther Exp* 2017; 65: 455-461.
28. Grönberg A, Mahlapuu M, Ståhle M i wsp. Treatment with LL-37 is safe and effective in enhancing healing of hard-to-heal venous leg ulcers: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Wound Repair Regen* 2014; 22: 613-621.
29. Chennupati SK, Chiu AG, Tamashiro E i wsp. Effects of an LL-37-derived antimicrobial peptide in an animal model of biofilm *Pseudomonas sinusitis*. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23: 46-51.
30. Bao Y, Wang S, Li H i wsp. Characterization, stability and biological activity in vitro of cathelicidin-BF-30 loaded 4-Arm star-shaped PEG-PLGA microspheres. *Molecules* 2018; 23: 497.
31. Kazemzadeh-Narbat M, Lai BFL, Ding C i wsp. Multilayered coating on titanium for controlled release of antimicrobial peptides for the prevention of implant-associated infections. *Biomaterials* 2013; 34: 5969-5977.