

Defenziny

molekuly zajímavé i pro farmaceuty

Přehled ochranných mechanismů je znázorněn na obrázku 1. V současnosti je oprávněná publicita věnována přirozené mikrobiotě a způsobům posílení její ochranné a imunomodulační aktivity pomocí probiotik a prebiotik. Pozornost si ovšem zaslouží i epitelové buňky a jejich role, která nespočívá pouze v pasivní bariérové úloze. Epitelové buňky dnes považujeme za aktivní součást systému tělní antimikrobní ochrany. K významným příspěvkům epitelů pro udržování integrity těla patří jejich soužití s přirozenou mikrobiotou. Epitelové buňky nejsou pouhou podložkou, na níž žijí „hodné

mikroorganismy“ bránící tím v usazení těm „špatným“. Epitelové buňky jsou i aktivním hráčem v mnohých ochranných mechanismech.

Zaměříme se na látky produkované epitelovými (na obrázku ve žlutém oválu), konkrétně na defenziny. Ty patří mezi tzv. kationické bílkoviny, které byly prvně popsány jako produkty neutrofilů sloužící k zabíjení jimi pohlcených bakterií. Těmto defenzinům se říká alfa-defenziny neutrofilové neboli DEFA 1–4 a dále defenziny Panethových buněk (DEFA 5–6), které, jak jejich název napovídá, jsou tvořeny Panethovými buňkami na dně střevních krypt, ale též buňkami reprodukčního traktu (Jarczák, Kosciuczuk et al. 2013). Druhou skupinu tvoří beta-defenziny produkované slizničními a kožními epitelovými buňkami, označované jako hBD 1–4. Defenziny mají spoustu analogů s podobnou strukturou i funkcí nejen v živočišné, ale i rostlinné říši (dnes popsáno více než 300 strukturálních entit). Defenziny jsou látky peptidové povahy, jejich řetězce mají 29–35 aminokyselin (DEFA), hBD(1–4) jsou delší, mají 38–42 aminokyselin (AK). Defenziny mají charakteristické aminokyselinové složení s vyšším počtem bazických AK a 6 cysteiny, jejichž dvojice vytvářejí disulfidové můstky, čímž molekulu stabilizují. Navíc AK motivy, kdy dva cysteiny,

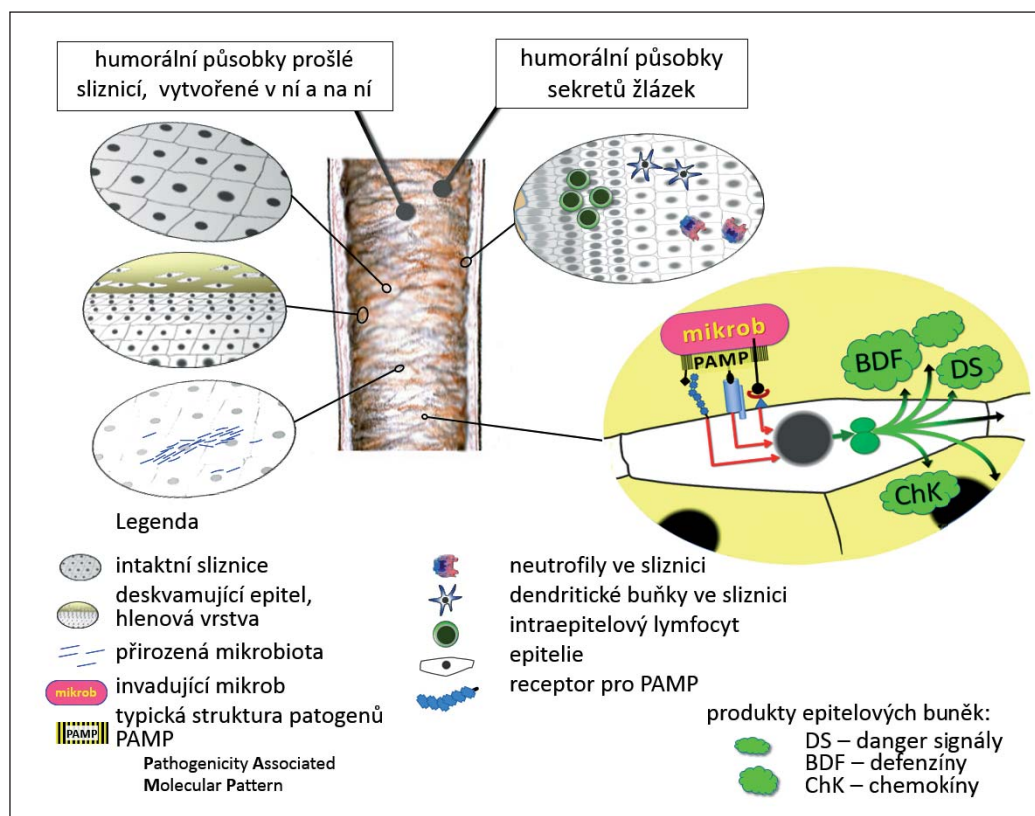
kteří jsou řetězci těsně vedle sebe (motiv –C–C–) nebo přes jednu AK (motiv –C–X–C–), jsou rozpoznávány fagocyty, které k jejich zdroji cestují: defenziny jsou pro fagocyty přitažlivé, chemotaktické (Rohrl, Yang et al. 2010, Hazlett and Wu 2011). Formální (linearizovaná) struktura defenzinu alfa je na obr. 2.

Defenziny jsou již řadu let deklarovány jako naše vnitřní antibiotika a skutečně i v podmínkách in vitro zabíjejí mikroby. Původní, dosud přijímaná hypotéza o mechanismu působení vycházela z amfifilních vlastností defenzinů – působí na buněčnou membránu bakterií jako tenzidy, vytvářejí póry v semipermeabilní membráně, poškozují ji a způsobují defekty vedoucí k rozvratu vnitřního prostředí a následné smrti bakterie.

Současný názor na mechanismus působení defenzinů vychází z faktu, že defenziny blokují rovněž syntézu buněčné stěny (analogicky betalaktamům) a tím zastavují tvorbu stěny, tedy vnější bakteriální kostry, bez níž bakteriální buňky nemohou v prostředí s odlišnou osmolaritou existovat. Tento mechanismus by umožňoval selektivní účinek na bakterie a přijatelnou toxicitu. Dost možná, že se uplatňují oba zmíněné účinky, tak, jak je to znázorněno v obrázku 3.



Ochrana tělesných povrchů před mikrobiální invazí musí být spolehlivá a přitom nevnímaná, promptní a přitom nepřestřelující, účinná a přitom regulovatelná. Tyto atributy si běžně neuvědomujeme, ovšem selhání ochrany epitelů může představovat problém, někdy banální, jindy zásadně ovlivňující zdraví, resp. kvalitu života.



Obrázek 1: Přehled ochranných mechanismů tělesných povrchů



Obrázek 2: Primární struktura defenzinu alfa.

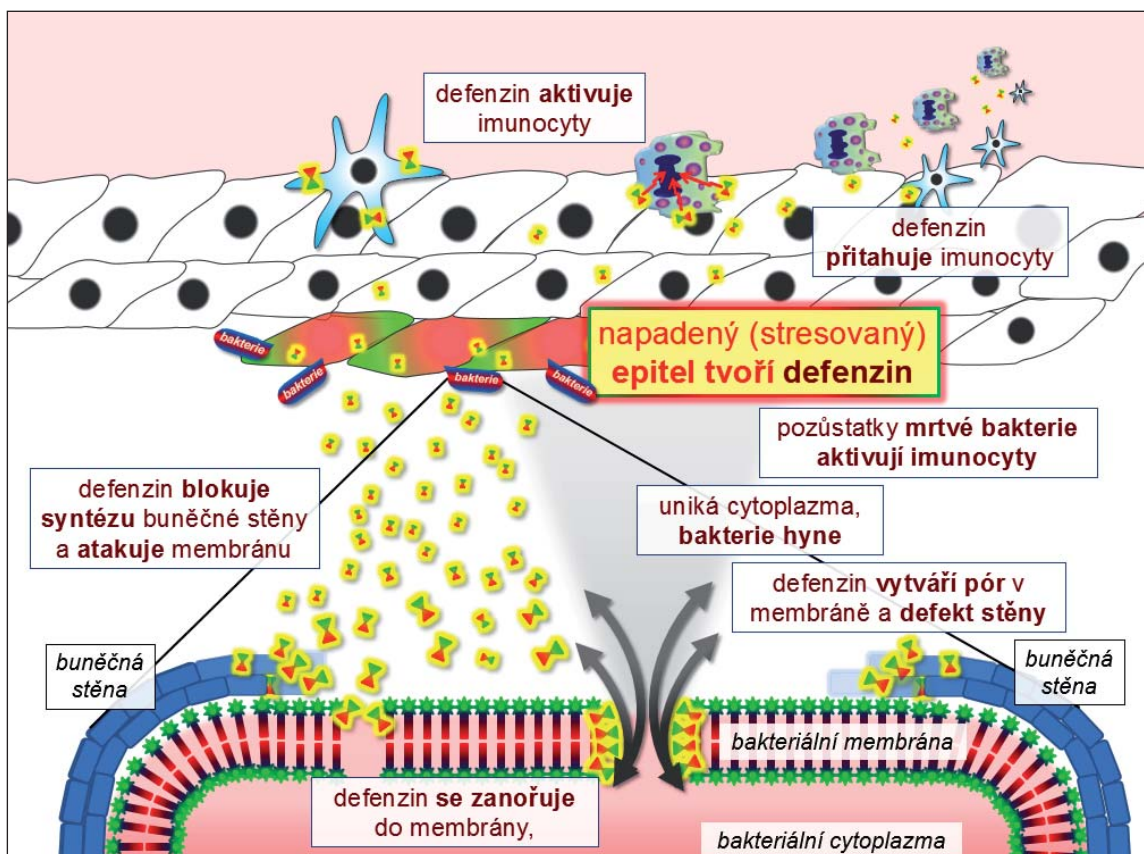
Na základě struktur defenzinů jsou připravována nová léčiva pro antibakteriální terapii, která by byla odolná vůči stávajícím mechanismům antibiotické rezistence. Jako nadějně se jeví látky pexiganan a iseganan, odvozené od žabího, resp. vepřového defenzinu (Wilmes, Cammue et al. 2011). Tyto látky se zatím používají lokálně, např. při péči o diabetickou nohu nebo při mukosiditě vzniklé při ozařování v oblasti hlavy.

Jak již bylo zmíněno, betadefenziny jsou tvořeny epitelovými buňkami nikoli trvale, ale v situaci, kterou epitel vyhodnotí jako nebezpečí. Defenziny fungují jako alarmy a epitelie se tímto (i dalšími způsoby) stávají aktivními spoluúčastníky bariérových dějů. V obrázku je použit termín „stresovaný“ epitel. Tento pojem je širší než pojem poškozený: je možné, že epitel „pouze frustrovaný“, nikoli poškozený mikrobiotou tvoří defenziny překotně. Mám na mysli takové situace jako opruzení, akné, opálení nebo vulvovaginální dyskomfort, při nichž se zdá, že reakce epitelu dělá více škody než užítka a zklidnění kůže/sliznice přináší úlevu.

Defenziny jsou v organismu štěpeny na fragmenty (IDR), jež sice nemají přímou antimikrobní aktivitu, ale ovlivňují (stimulují) buňky imunitního systému, které díky tomu zvyšují svou aktivitu v kůži nebo sliznici (Wilmes and Sahl 2014).

Poruchy v produkci defenzinů jsou dávány do souvislosti s některými nemocemi, např. nedostatek defenzinů patrně souvisí s atopickým ekzémem, naopak vyšší koncentrace látky s defenzinovou aktivitou a strukturou psoriázu souvisejí, jak jinak, s psoriázou. Defenziny hBD 2 a 4 jsou nacházeny ve vyšších koncentracích v kůži postižené akné. Pokud jde o sliznice GIT, pak nižší koncentrace hBD jsou nacházeny u pacientů s Crohnovou nemocí. Zdá se, že výskyt infekčních průjmů rovněž souvisí s aktuálním nedostatkem defenzinů ve střevě. Snížená produkce defenzinů v ústech je spojována s kazivostí zubů (Underwood and Bevins 2010).

Defenziny mají ještě další (možná dosud i nepoznané) vlastnosti, ale z tohoto stručného přehledu lze odvodit, že jde o látky v mnoha ohledech zajímavé.



Obrázek 2: Role defenzinů v ochraně tělesných povrchů



PharmDr. Petr Jílek, CSc
 Katedra biologických
 a lékařských věd,
 Farmaceutická fakulta UK
 v Hradci Králové

LITERATURA

Lotti T. Low dose cytokines oral
 Hazlett, L. and M. Wu (2011). „De-
 fensins in innate immunity.“ *Cell
 Tissue Res* 343(1): 175-188.

Jarczák, J., E. M. Kosciuszuk, P. Li-
 sowski, N. Strzalkowska, A. Jozwik,
 J. Horbanczuk, J. Krzyzewski, L.
 Zwierzchowski and E. Bagnic-
 ka (2013). „Defensins: natural
 component of human innate
 immunity.“ *Hum Immunol* 74(9):
 1069-1079.

Rohrl, J., D. Yang, J. J. Oppenheim
 and T. Hehlhans (2010). „Human
 beta-defensin 2 and 3 and
 their mouse orthologs induce
 chemotaxis through interaction
 with CCR2.“ *J Immunol* 184(12):
 6688-6694.

Underwood, M. A. and C. L. Bevins
 (2010). „Defensin-barbed innate
 immunity: clinical associations in
 the pediatric population.“ *Pediat-
 rics* 125(6): 1237-1247.

Wilmes, M., B. P. Cammue, H. G.
 Sahl and K. Thevissen (2011). „An-
 tibiotic activities of host defense
 peptides: more to it than lipid bi-
 layer perturbation.“ *Nat Prod Rep*
 28(8): 1350-1358.

Wilmes, M. and H. G. Sahl (2014).
 „Defensin-based anti-infective
 strategies.“ *Int J Med Microbiol*
 304(1): 93-99.

Víte, že...

o úloze defenzinů pojednává i praktická publikace **Vulvovaginální dyskomfort a poruchy poševního prostředí, jejímž spoluautorem je Petr Jílek?** Autoři se v ní snaží poukázat na nedořešené otázky, které se týkají chronických stavů. Formou přehledových kapitol, ale i prezentací vlastních výsledků se k této hraniční problematice vyjadřuje kromě gynekologů právě také mikrobiolog nebo imunolog.