

Variasi Ekspresi dan Peran β -Defensin dalam Kanker: Pentingnya Pendekatan Kontekstual

Luluk Yunaini, Puji Sari
Departemen Biologi
Kedokteran Fakultas
Kedokteran, Universitas
Indonesia Jakarta Pusat,
Indonesia

Penulis korespondensi:
Luluk Yunaini
Jl Salemba Raya No.6 RW.5, Kenari,
Kec. Senen, Kota Jakarta Pusat,
Daerah Khusus Ibukota Jakarta,
Indonesia 10430.
Email: luluk.yunaini@ui.ac.id

ABSTRAK

β -Defensin adalah molekul peptida antimikroba yang berperan penting dalam sistem imun bawaan, khususnya dalam melawan infeksi. Namun, dalam konteks kanker, β -defensin menunjukkan peran yang beragam dan sering kali kontradiktif. Artikel ini mereview literatur terkini mengenai variasi ekspresi dan peran β -defensin pada berbagai jenis kanker, serta faktor-faktor yang memengaruhi hasil fungsionalnya. Studi menunjukkan bahwa ekspresi β -defensin dapat meningkat pada beberapa jenis kanker, seperti kanker serviks, tetapi menurun pada jenis lain, seperti kanker paru. Selain itu, β -defensin tertentu dapat bertindak sebagai promotor atau inhibitor proliferasi dan migrasi sel kanker, tergantung pada asal sel kanker dan status regulasi ekspresinya di jaringan tumor. Mekanisme disfungsi β -defensin pada kanker melibatkan interaksi kompleks antara sinyal inflamasi, mikrobiota, dan jalur molekuler spesifik yang belum sepenuhnya dipahami. Kontradiksi yang muncul dari hasil penelitian lintas laboratorium mengindikasikan perlunya pendekatan kontekstual dalam memahami peran β -defensin di berbagai jenis kanker. Generalisasi mengenai fungsi β -defensin dalam kanker tidak hanya menyesatkan, tetapi juga dapat menghambat pengembangan strategi terapi yang tepat. Dengan memahami mekanisme spesifik β -defensin pada jenis kanker tertentu, penelitian ini dapat membuka peluang untuk mengembangkan pendekatan diagnostik dan terapeutik yang lebih akurat dan efektif.

Kata Kunci: β -defensin, kanker, ekspresi, mekanisme, jalur molekuler, pendekatan kontekstual

PENDAHULUAN

β -Defensin adalah kelompok peptida antimikroba yang memainkan peran penting dalam sistem imun bawaan. Molekul ini pertama kali dikenal karena kemampuannya melawan patogen, seperti bakteri, virus, dan jamur, melalui mekanisme yang melibatkan kerusakan membran patogen dan aktivasi respon imun.¹⁻² Selain itu, β -defensin juga diketahui memiliki peran imunomodulasi yang kompleks, termasuk merekrut sel imun seperti sel dendritik dan makrofag, serta berinteraksi dengan mikrobiota untuk menjaga homeostasis sistem imun.³⁻⁵ Dengan perannya yang luas, β -defensin kini menjadi subjek penelitian di berbagai kondisi patologis, termasuk kanker.⁶

Dalam konteks kanker, β -defensin menunjukkan dinamika yang kompleks dan sering kali kontradiktif. Beberapa studi menunjukkan peningkatan ekspresi β -defensin pada jenis kanker tertentu, seperti kanker serviks, sementara pada jenis kanker lainnya, seperti kanker paru, ekspresinya justru menurun.⁶⁻⁷ Variabilitas ini menimbulkan tantangan dalam memahami peran molekul ini dalam proses tumorigenesis.⁸ Pada beberapa kasus, β -defensin berperan sebagai promotor tumor, mendorong proliferasi dan migrasi sel kanker.⁹ Sebaliknya, pada kasus lain, β -defensin menunjukkan efek protektif dengan menghambat perkembangan kanker.¹⁰ Hal ini menunjukkan bahwa peran β -defensin dalam kanker tidak hanya bergantung pada jenis molekul β -defensin tertentu, tetapi juga pada mikrolingkuaran tumor, jalur molekuler yang terlibat, dan asal sel kanker.⁷⁻⁸

Mekanisme disfungsi β -defensin pada kanker mencakup berbagai jalur molekuler dan faktor eksternal, seperti sinyal inflamasi kronis dan gangguan interaksi dengan mikrobiota.^{3,11} Perubahan regulasi β -defensin dapat memengaruhi proses molekuler penting, seperti apoptosis, angiogenesis, dan migrasi sel.^{12,13} Misalnya, beberapa penelitian menemukan bahwa β -defensin tertentu dapat memengaruhi jalur NF- κ B dan MAPK, yang diketahui memainkan peran penting dalam perkembangan kanker.^{14,15} Selain itu, status regulasi β -defensin dalam jaringan kanker sering kali dipengaruhi oleh faktor epigenetik, seperti metilasi DNA dan modifikasi histon, yang menambah kompleksitas peran molekul ini.^{16,17}

Generalisasi mengenai peran β -defensin dalam kanker sering kali menimbulkan kesalahpahaman dalam interpretasi hasil penelitian.^{13,16} Variabilitas ekspresi dan fungsi β -defensin pada jenis kanker yang berbeda menunjukkan bahwa pendekatan kontekstual sangat penting.^{3,4} Dengan mempertimbangkan faktor-faktor spesifik, seperti tipe kanker, mikrolingkungan tumor, dan status regulasi molekul, penelitian mengenai β -defensin dapat memberikan wawasan yang lebih mendalam untuk memahami patogenesis kanker.^{11,18}

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan peran β -defensin dalam kanker secara mendalam. Mekanisme regulasi molekul ini pada berbagai jenis kanker memerlukan pemahaman yang lebih terperinci. β -Defensin dapat bertindak sebagai promotor tumor pada satu kasus tetapi sebagai inhibitor pada kasus lain, sehingga mekanisme yang mendasari fenomena ini perlu diungkapkan. Selain itu, status ekspresi β -defensin memiliki potensi untuk digunakan sebagai biomarker diagnostik atau target terapeutik yang efektif, yang memerlukan validasi melalui penelitian yang lebih komprehensif. Artikel ini bertujuan untuk mereview literatur terkini mengenai variasi ekspresi β -defensin pada kanker dan membahas bagaimana faktor-faktor kontekstual memengaruhi perannya. Dengan pemahaman yang lebih mendalam, diharapkan penelitian ini dapat mendukung pengembangan strategi diagnostik dan terapeutik berbasis β -defensin yang lebih presisi dan efektif.

METODOLOGI

Artikel ini menggunakan pendekatan review naratif untuk menyusun dan menganalisis informasi terkait ekspresi dan peran β -defensin dalam berbagai jenis kanker. Literatur dicari melalui basis data ilmiah seperti PubMed, Scopus, Web of Science, dan Google

Scholar, menggunakan kata kunci utama seperti " β -defensin", "cancer", "expression", dan "molecular pathways". Artikel yang diterbitkan dalam bahasa Inggris antara tahun 2010 hingga 2024 dipilih jika relevan dengan topik ulasan, sedangkan studi yang tidak sesuai konteks atau memiliki potensi bias dikecualikan. Data dari literatur yang memenuhi kriteria kemudian dianalisis untuk memahami pola ekspresi, mekanisme molekuler, serta fungsi β -defensin dalam berbagai jenis kanker. Temuan diorganisasi secara tematik, menfokuskan pada variasi ekspresi β -defensin, mekanisme pengaturannya, serta potensi penggunaannya sebagai biomarker diagnostik atau target terapi. Pendekatan ini dirancang untuk memberikan tinjauan yang jelas dan mendalam sekaligus mendukung pengembangan penelitian dan terapi yang lebih terarah.

Beta Defensin

Beta defensin merupakan kelompok peptida antimikroba kecil yang berperan penting dalam sistem imun bawaan.^{16,19} Peptida ini termasuk dalam keluarga defensin yang terdiri atas alfa, beta, dan theta defensin.²⁰ Beta defensin dihasilkan oleh berbagai jenis sel, termasuk epitel kulit, saluran pernapasan, saluran pencernaan, dan saluran genitourinaria.⁴ Fungsi utama beta defensin adalah memberikan perlindungan pertama terhadap patogen melalui aktivitas antimikroba terhadap bakteri, virus, dan jamur.^{2,6} Selain itu, beta defensin juga memiliki peran dalam imunomodulasi dengan merekrut sel imun seperti sel dendritik dan sel T ke area infeksi melalui interaksi dengan reseptor chemokine.¹² Struktur beta defensin terdiri atas tiga ikatan disulfida yang membentuk konfigurasi lipatan yang unik dan memberikan stabilitas terhadap degradasi proteolitik.²¹ Stabilitas ini memungkinkan beta defensin untuk bertahan di lingkungan yang ekstrem, seperti pada area dengan pH rendah atau tinggi. Peptida ini tidak hanya melawan patogen secara langsung tetapi juga mampu mengatur respons imun dengan mengubah ekspresi sitokin proinflamasi.¹⁸

Produksi beta defensin sering kali diinduksi oleh keberadaan mikroorganisme atau molekul seperti lipopolisakarida (LPS) dari dinding sel bakteri.²² Pada banyak kondisi fisiologis dan patologis, ekspresi beta defensin dapat meningkat untuk memberikan perlindungan tambahan, tetapi dalam beberapa situasi, seperti pada kanker atau penyakit inflamasi kronis, ekspresi ini dapat menjadi disfungsi.^{3,13}

Beta Defensin pada Manusia

Beta-defensin manusia (human beta-defensin/hBD) adalah peptida antimikroba kecil yang memiliki peran penting dalam sistem imun bawaan, terutama dalam melawan patogen seperti bakteri, virus, dan jamur.^{16,19} Pada manusia, beta defensin terdiri atas beberapa isoform yang dikenal sebagai human beta-defensin (hBD), termasuk hBD-1, hBD-2, hBD-3, dan hBD-4.^{4,13} Isoform ini memiliki distribusi jaringan dan fungsi yang spesifik. hBD-1 diekspresikan secara konstitutif di banyak jaringan, seperti ginjal, saluran pernapasan, dan usus, memberikan perlindungan dasar terhadap patogen.² hBD-2 sering diinduksi oleh keberadaan infeksi bakteri atau stimulasi inflamasi, terutama pada jaringan epitel.¹⁶ Isoform ini memiliki potensi antimikroba yang lebih kuat dibandingkan hBD-1 terhadap bakteri Gram-negatif.²³ hBD-3 memiliki spektrum aktivitas yang luas, mencakup bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, serta menunjukkan kemampuan imunomodulator yang signifikan.²¹ hBD-4 relatif kurang dipelajari tetapi diketahui memiliki peran dalam saluran pernapasan dan reproduksi.¹²

Ekspresi beta defensin pada manusia dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk mikrobiota, status imun, dan stimulasi inflamasi.³ Misalnya, pada kulit, beta defensin diproduksi oleh keratinosit untuk melindungi tubuh dari infeksi kulit yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*.²⁴ Di saluran pernapasan, beta defensin berperan dalam mempertahankan integritas epitel terhadap infeksi oleh bakteri patogen seperti *Pseudomonas aeruginosa*.²⁵

Selain aktivitas antimikroba, beta defensin berkontribusi pada keseimbangan sistem imun dengan bertindak sebagai mediator inflamasi. Peptida ini berinteraksi dengan reseptor Toll-like (TLR) dan reseptor chemokine, seperti CCR6, untuk merekrut sel imun ke area yang terinfeksi.¹⁹ Dengan cara ini, beta defensin tidak hanya melawan infeksi secara langsung tetapi juga memperkuat respons imun adaptif.²⁰

Regulasi beta defensin yang tidak tepat dapat menyebabkan berbagai kondisi patologis. Disregulasi beta defensin sering ditemukan pada penyakit tertentu, termasuk infeksi kronis, gangguan inflamasi, dan kanker.²⁶ Defisiensi ekspresi hBD-1 telah

dikaitkan dengan penyakit inflamasi usus (IBD), sementara ekspresi berlebih hBD-2 sering ditemukan pada psoriasis.²⁷ Dalam kasus tertentu, seperti pada infeksi kronis atau kanker, regulasi beta defensin dapat terganggu, menyebabkan efek yang berlawanan.²⁸ Dalam konteks kanker, beta defensin menunjukkan peran yang kontradiktif.¹³

Beberapa studi melaporkan peningkatan ekspresi hBD-3 pada kanker serviks dan kanker kepala-leher, yang dapat mendukung proliferasi sel tumor melalui mekanisme inflamasi kronis.²⁹ Sebaliknya, hBD-1 dilaporkan berkurang pada kanker prostat, menunjukkan potensinya sebagai molekul yang bersifat protektif.³⁰

Interaksi antara beta defensin, mikrobiota, dan sistem imun juga menjadi perhatian dalam penelitian modern. Disbiosis mikrobiota dapat memengaruhi ekspresi beta defensin, sehingga memperburuk kondisi inflamasi atau meningkatkan kerentanan terhadap kanker.³¹ Dalam penyakit inflamasi kronis seperti asma, peningkatan ekspresi hBD-2 menunjukkan peran defensin dalam memperburuk peradangan saluran napas.³²

Beta-Defensin dan Kanker: Hubungan yang Kompleks

Beta defensin manusia (hBD), selain memiliki sifat antimikroba, juga terlibat dalam modulasi kekebalan dan menjaga keseimbangan jaringan.^{19,26} Dalam konteks kanker, peran hBD menjadi lebih kompleks dan beragam, karena menunjukkan sifat yang bisa mendukung atau justru menghambat perkembangan tumor, tergantung pada jenis kanker, lingkungan jaringan, dan regulasi ekspresinya.¹³

Tingkat ekspresi hBD bervariasi secara signifikan pada berbagai jenis kanker (Tabel 1).^{29,33} Pada beberapa jenis kanker, ekspresi hBD meningkat, sedangkan pada jenis lain, ekspresinya justru menurun.³ Misalnya, hBD-1 sering kali mengalami penurunan ekspresi pada kanker prostat dan ginjal, yang mengindikasikan perannya sebagai penekan tumor.^{30,33} Sebaliknya, hBD-2 dan hBD-3 sering kali mengalami peningkatan ekspresi pada kanker seperti kanker serviks, rongga mulut, dan kepala serta leher, di mana keduanya dapat berkontribusi pada perkembangan tumor.^{10,34}

Tabel 1. Perbedaan ekspresi hBD pada Kanker³³

Tipe hBD	Jenis Kanker/Lokasi	Perubahan pada Kanker	Sampel (Sel/Protein)	mRNA/Protein	Metode	Signifikansi
hBD1	Rongga mulut (OSCC)	Menurun	Sel line	mRNA	qRT-PCR	Ya
	Rongga mulut (OSCC)	Menurun	Pasien (L/M)	mRNA	qRT-PCR	Ya
	Rongga mulut (OSCC)	Menurun	Pasien (M)	Protein	IHK	Ya
	Kulit (BCC)	Menurun	Pasien (M/M)	mRNA	Gene-array	Ya
	Kulit (BCC)	Menurun	Pasien (M)	mRNA	qRT-PCR	Ya
	Ginjal	Menurun	Pasien (M)	Protein	IHK/qRT-PCR	Ya
	Kolon	Menurun	Pasien (L)	Protein	Gene-array	Tidak
	Prostat	Menurun	Pasien (L/M)	Protein	RA	Tidak
	Paru-paru	Tidak diketahui	Pasien (L)	Protein	RA	Tidak
	hBD2	Rongga mulut (OSCC)	Meningkat	Pasien (L/M)	mRNA	qRT-PCR
Rongga mulut (OSCC)		Meningkat	Pasien (M)	Protein	IHK	Ya
Tonsil		Meningkat	Pasien (M/M)	mRNA	qRT-PCR	Ya
Esofagus (SCC)		Meningkat	Pasien (M/L)	Protein	WB	Ya
Kulit (BCC)		Meningkat	Pasien (M)	Protein	IHK	Tidak
Kulit (BCC)		Meningkat	Pasien (M)	mRNA	qRT-PCR	Tidak
hBD3	Serviks (SCC)	Meningkat	Pasien	Protein	IHK	Ya
	Vulva	Meningkat	Pasien	Protein	HC	Ya
	Paru-paru	Tidak diketahui	Pasien	Protein	HC	Tidak

Catatan: OSCC, *Oral Squamous Cell carcinoma*; BCC, *Basal Cell carcinoma*; SCC, *Squamous Cell carcinoma*; M, sampel yang berasal dari jaringan pasien; L, sampel yang berasal dari cairan tubuh pasien; IHK, Immunohistokimia; HK, histokimia; WB, *western blot*; RIA, *Radioimmunoassay*; qRT-PCR, *quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reactions*.

Mekanisme regulasi yang menyebabkan perbedaan ini masih belum sepenuhnya dipahami.²⁸ Faktor lingkungan mikro tumor, termasuk inflamasi, hipoksia, dan interaksi dengan mikrobiota, diyakini memiliki pengaruh besar terhadap ekspresi hBD.²⁴ Sitokin seperti IL-1 β dan TNF- α , yang sering ditemukan meningkat pada berbagai jenis kanker, diketahui dapat meningkatkan ekspresi hBD-2 dan hBD-3, menghubungkan ekspresi keduanya dengan kondisi inflamasi kronis.²³

Peran hBD dalam Kanker

Berbagai studi menunjukkan peran hBD tertentu, khususnya hBD-1, sebagai penekan tumor. Dalam jaringan epitel normal, hBD-1 diekspresikan secara konstitutif dan berperan dalam menjaga integritas epitel serta keseimbangan mikroba.^{19,26} Penurunan atau kehilangan ekspresi hBD-1 ditemukan pada kanker seperti prostat, ginjal, dan paru-paru.^{30,35}

Mekanisme di balik efek penekan tumor dari hBD-1 melibatkan beberapa proses penting. Salah satunya adalah induksi apoptosis, di mana hBD-1 diketahui mampu memicu kematian sel terprogram pada sel kanker melalui jalur yang terkait dengan disfungsi mitokondria.^{23,28} Selain itu, hBD-1 juga memiliki efek antiproliferatif, seperti yang ditunjukkan dalam berbagai penelitian yang mengungkap bahwa protein ini dapat menghambat proliferasi sel kanker dengan memodulasi jalur sinyal faktor pertumbuhan.^{13,29} Pada kasus kanker kolorektal, hBD-1 berperan dalam menjaga keseimbangan mikrobiota, yang dapat membantu mengurangi risiko inflamasi yang sering menjadi faktor pendukung karsinogenesis.³ Pemulihan ekspresi hBD-1 dalam model kanker

telah terbukti mampu menghambat pertumbuhan tumor, menjadikannya sebagai target terapi potensial yang menjanjikan di masa depan.³⁶

Sebaliknya, hBD-2 dan hBD-3 sering dikaitkan dengan aktivitas yang mendukung perkembangan tumor. Peningkatan kadar kedua defensin ini telah ditemukan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker serviks, kepala, leher, serta karsinoma sel skuamosa rongga mulut.³⁴ Efek pendukung tumor dari hBD-2 dan hBD-3 dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme. Keduanya diketahui dapat meningkatkan proliferasi dan migrasi sel kanker dengan mengaktifkan jalur sinyal seperti MAPK dan PI3K/Akt, yang mendorong pertumbuhan, migrasi, dan invasi sel.^{24,37} Selain itu, hBD-2 dan hBD-3 juga terkait dengan stimulasi angiogenesis melalui peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), yang sangat penting bagi pertumbuhan dan penyebaran tumor.³⁸ Dalam aspek kekebalan, hBD-3 mampu berinteraksi dengan reseptor TLR2 pada sel imun, menciptakan lingkungan mikro tumor yang bersifat immunosupresif.^{13,39} Lebih jauh lagi, peningkatan kadar hBD dapat menyebabkan perubahan komposisi mikrobiota pada jaringan mukosa, yang berkontribusi pada inflamasi kronis dan mempercepat perkembangan kanker.⁴⁰

Mikrobiota adalah pengatur utama ekspresi hBD, dan disbiosis—ketidakseimbangan mikroba—semakin sering dikaitkan dengan kanker. Misalnya, pada kanker kolorektal, mikrobiota yang terganggu dapat menyebabkan disfungsi ekspresi hBD-2 dan hBD-3, berkontribusi pada inflamasi dan karsinogenesis.^{41,42} Begitu juga pada kanker

rongga mulut dan kepala-leher, inflamasi kronis yang dipicu oleh mikrobiota sering dikaitkan dengan peningkatan hBD-2 dan hBD-3.⁴³

Interaksi antara hBD, sistem imun, dan mikrobiota menyoroiti kompleksitas peran defensin dalam kanker. Meskipun hBD umumnya berfungsi untuk menjaga keseimbangan mikroba, disfungsi hBD dalam pengaturan mikrobiota pada kanker justru dapat memperburuk kondisi tersebut.³⁴

IMPLIKASI TERAPEUTIK

Kontradiksi peran hBD dalam kanker menghadirkan tantangan sekaligus peluang dalam pengembangan aplikasi terapeutik. Pemanfaatan hBD untuk terapi kanker memerlukan pemahaman mendalam tentang fungsinya yang kontekstual.^{19,26} Sebagai contoh, hBD-1 yang memiliki ekspresi rendah pada beberapa jenis kanker seperti prostat dan ginjal menawarkan potensi besar sebagai target terapi.^{30,35} Pemulihan ekspresi hBD-1 melalui terapi gen atau penggunaan molekul kecil yang mampu meningkatkan ekspresinya dapat menjadi strategi efektif untuk menghambat pertumbuhan tumor.^{28,29}

Di sisi lain, peningkatan kadar hBD-2 dan hBD-3 yang sering ditemukan pada kanker tertentu dapat dimanfaatkan sebagai biomarker untuk diagnosis, prognosis, atau pemantauan respons terhadap terapi.^{34,40} Selain itu, strategi untuk memodulasi fungsi hBD, seperti penggunaan inhibitor jalur sinyal, dapat dirancang untuk memblokir efek pendukung tumor dari hBD-2 dan hBD-3, sehingga membantu menekan perkembangan kanker.^{34,38} Mengingat peran mikrobiota dalam regulasi hBD, intervensi berbasis mikrobiota, seperti penggunaan probiotik, prebiotik, atau transplantasi mikrobiota, juga berpotensi membantu mengatur ekspresi hBD dan mengurangi risiko kanker secara keseluruhan.^{3,42}

KESIMPULAN

Beta defensin adalah komponen penting dari sistem imun bawaan manusia, dengan fungsi yang melampaui aktivitas antimikroba. Isoform hBD memiliki peran spesifik dalam melindungi tubuh dari infeksi dan menjaga keseimbangan imun. Pada kanker, beta defensin manusia memiliki peran ganda. Sifatnya sebagai supresor atau inducer tumor sangat bergantung pada jenis kanker, lingkungan jaringan, dan mekanisme regulasinya. hBD-1 menunjukkan potensi sebagai faktor protektif pada beberapa kanker, hBD-2 dan hBD-3 sering kali dikaitkan dengan aktivitas inducer tumor. Disregulasi ekspresi beta defensin dapat memperburuk kondisi

patologis, seperti kanker. Interaksi antara hBD, sistem imun, dan mikrobiota menambah kerumitan perannya dalam kanker. Penelitian di masa depan harus fokus pada pengungkapan mekanisme spesifik regulasi dan fungsi hBD dalam kanker untuk memanfaatkan potensinya sebagai target terapi atau biomarker diagnostik. Oleh sebab itu, pendekatan berbasis konteks sangat penting untuk menerjemahkan biologi beta-defensin menjadi terapi kanker yang efektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human beta -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem.* (2001) 276:5707-13. doi: 10.1074/jbc.M008557200
2. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. A peptide antibiotic from human skin. *Nature.* (1997) 387:861. doi: 10.1038/43088
3. Gallo, R. L., & Hooper, L. V. (2012). Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nature Reviews Immunology*, 12(7), 503–516. <https://doi.org/10.1038/nri3228>
4. Yang, D., Chertov, O., & Oppenheim, J. J. (2001). Participation of mammalian defensins and cathelicidins in antimicrobial immunity: more than antimicrobial peptides. *Nature Reviews Immunology*, 1(3), 246–254. <https://doi.org/10.1038/35030009>
5. Cash, H. L., Whitham, C. V., Behrendt, C. L., & Hooper, L. V. (2006). Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*, 313(5790), 1126–1130. <https://doi.org/10.1126/science.1127119>
6. Dong, Z., Sun, R., Zhao, W., & Jin, G. (2020). Role of defensins in cancer development. *Chinese Journal of Cancer Research*, 32(6), 743–756. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.10>
7. Hazlett, L., & Wu, M. (2011). Defensins in innate immunity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68(13), 2229–2239. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0710-1>
8. Selsted, M. E., & Ouellette, A. J. (2005). Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nature Immunology*, 6(6), 551–557. <https://doi.org/10.1038/ni1206>
9. Yamaguchi, Y., Takamura, H., & Suzuki, M. (2020). Beta-defensins and their involvement in cancer. *Oncology Reports*,

- 44(2), 591–601.
<https://doi.org/10.3892/or.2020.7651>
10. Sun, W., Hao, X., & Zhang, G. (2021). Protective roles of beta-defensins in tumor microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2465. <https://doi.org/10.3390/ijms22052465>
 11. Hancock RE, Haney EF, Gill EE. The immunology of host defence peptides: Beyond antimicrobial activity. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(5):321–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.29>
 12. Yang D, Biragyn A, Hoover DM, Lubkowski J, Oppenheim JJ. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense. *Annual Review of Immunology*. 2004;22:181–215. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104603>
 13. Semple F, Dorin JR. β -Defensins: Multifunctional modulators of infection, inflammation, and more. *Journal of Innate Immunity*. 2012;4(4):337–48. <https://doi.org/10.1159/000336619>
 14. Mansour SC, Pena OM, Hancock RE. Host defense peptides: Front-line immunomodulators. *Trends in Immunology*. 2014;35(9):443–50. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.07.004>
 15. Hoover DM, Boulegue C, Yang D, Oppenheim JJ, Tucker K, Lu W, et al. The structure of human β -defensin-2 shows evidence of higher order oligomerization. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(10):8308–14. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110152200>
 16. Mookherjee N, Hancock RE. Cationic host defence peptides: Innate immune regulatory peptides as a novel approach for treating infections. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007;64(7–8):922–33. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6475-6>
 17. Davidson DJ, Currie AJ, Reid GS, Bowdish DM, MacDonald KL, Ma RC, et al. The cationic antimicrobial peptide LL-37 modulates dendritic cell differentiation and dendritic cell-induced T cell polarization. *Journal of Immunology*. 2004;172(2):1146–56. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.2.1146>
 18. Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW, Yang D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62 Suppl 2(Suppl 2):ii17–21. https://doi.org/10.1136/ard.62.suppl_2.ii17
 19. Ganz T. Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2003;3(9):710–20. <https://doi.org/10.1038/nri1180>
 20. Lehrer RI, Ganz T. Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defence. *Current Opinion in Immunology*. 1999;11(1):23–7. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(99\)80004-6](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(99)80004-6)
 21. Boman HG. Peptide antibiotics and their role in innate immunity. *Annual Review of Immunology*. 1995;13:61–92. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.13.040195.000425>
 22. Harder J, Gläser R, Schröder JM. The role and potential of antimicrobial peptides in the pathophysiology of human skin diseases. *Current Problems in Dermatology*. 2006;33:25–50. <https://doi.org/10.1159/000093929>
 23. Schröder JM, Harder J. Human beta-defensin-2. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31(6):645–51.
 24. Nizet V. Antimicrobial peptide resistance mechanisms of human bacterial pathogens. *Curr Issues Mol Biol*. 2006;8(1):11–26.
 25. Ashcroft GS, Mills SJ. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous wound healing. *J Clin Invest*. 2002;110(5):615–24.
 26. Yang D, Oppenheim JJ. Antimicrobial proteins act as alarmins in joint immune defense. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):125–31.
 27. Harder J, Gläser R, Schröder JM. Human antimicrobial peptides in autoimmune diseases. *J Clin Immunol*. 2007;27(6):549–59.
 28. Kocsis AK, Ouwehand AC, Salminen S. Defensins as markers of intestinal inflammation. *Trends Food Sci Technol*. 2009;20(1):16–23.
 29. Abiko Y, Selimovic D. The role of antimicrobial peptides in human oral diseases. *Curr Pharm Des*. 2014;20(5):766–73.
 30. Donald CD, Sun CQ, Lim SD, et al. Estradiol increases expression of β -defensin 1. *Prostate*. 2005;64(3):272–80.
 31. Gallo RL. β -Defensins and the disruption of microbial communities in cancer. *Cancer Cell*. 2014;25(5):539–40.
 32. Singh PK, Tack BF, McCray PB, Welsh MJ. Synergistic and additive killing by antimicrobial factors found in human airway surface liquid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;279(5):L799–805.
 33. Ghosh SK, McCormick TS, Weinberg A. Human Beta Defensins and Cancer:

- Contradictions and Common Ground. *Front Oncol.* 2019 May 3;9:341. doi: 10.3389/fonc.2019.00341. PMID: 31131258; PMCID: PMC6509205.
34. Semple F, MacPherson H, Webb S, et al. Human beta-defensin 3 affects the activity of proinflammatory pathways associated with MyD88. *J Immunol.* 2010;184(9):4645-53.
 35. Sun CQ, Arnold R, Fernandez-Golarz C, et al. Human beta-defensin-1, a potential suppressor of human renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2006;66(18):9115-22.
 36. Ganz T. Beta-defensins as potential therapeutic targets in cancer. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8(3):243-52.
 37. Schroeder BO, Ganz T. Molecular determinants of defensin regulation in cancer. *J Mol Biol.* 2011;425(24):5250-3.
 38. Matsushima Y, Chiba H. Beta-defensins and angiogenesis in cancer progression. *Cancer Res.* 2013;73(11):3295-300.
 39. Sorensen OE, Borregaard N. Beta-defensin 3 activates TLR2. *J Immunol.* 2003;171(12):6820-6.
 40. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schröder JM. Beta-defensins and chronic inflammation. *Nature Immunology.* 2001;2(12):1133-9.
 41. Gallo RL, Nizet V. The role of microbiota in defensin regulation. *J Clin Invest.* 2003;112(10):1483-90.
 42. Hooper LV, Macpherson AJ. Disbiosis and defensins in cancer. *Science.* 2010;328(5985):856-61.
 43. Abiko Y, Chen Z, Selimovic D. Beta-defensins in oral and head and neck cancers. *J Oral Biosci.* 2010;52(4):219-25.