

РОЛЬ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПРОЦЕССЕ ОПУХОЛЕОБРАЗОВАНИЯ

Свитич О.А.^{1,2,3}, Филина А.Б.^{1,2}, Давыдова Н.В.², Ганковская Л.В.³,
Зверев В.В.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»,
Москва, Россия

Резюме. Одной из важнейших теорий канцерогенеза является теория о полиэтиологичности опухолеобразования. Большое место в этой теории отводится роли воспалительного компонента, который реализуется посредством факторов врожденного иммунитета.

К факторам врожденного иммунитета, участвующим в опухолеобразовании, относятся TLRs, хемокины и их рецепторы. Активация TLRs может приводить как к снижению прогрессии онкологического процесса, так и, наоборот, к усилению. Известно, что TLR3, TLR5, TLR7, TLR9 обладают наибольшим противоопухолевым эффектом через DCs-опосредованную активацию Th1, активацию макрофагов M1-типа и ингибирование Treg. Стимуляция TLR4 и TLR2 обладает опухоль-активирующим эффектом, путем гиперактивации MyD88 и выработки IL-6 и TNF α , однако механизмы до конца не изучены. Помимо TLRs, большое влияние на развитие онкологического процесса оказывают хемокины и их рецепторы. Показано, что CCL2, CCL4, CCL17, CCL22 и CXCL12, выделяемые клетками микроокружения опухоли, активно влияют на хемотаксис опухолевых клеток. Также известно, что CXCR4 и CCR7, экспрессируемые опухолевыми клетками, активируются хемокинами, что ведет к метастазированию. Также показаны ассоциации некоторых полиморфизмов генов TLRs, хемокинов и их рецепторов с развитием опухолевого процесса. Таким образом, на основании литературных данных, можно сделать заключение о том, что TLR и хемокины имеют большое значение при онкогенезе. Дальнейшее изучение влияния факторов врожденного иммунитета на онкогенез имеет больше значение для обоснования новых подходов терапии рака, а также потенциал для создания вакцин против рака.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, TLR, хемокины, опухолеобразование, генетика

THE ROLE OF INNATE IMMUNITY FACTORS IN TUMORIGENESIS PROCESS

Svitich O.A.^{a,b,c}, Filina A.B.^{a,b}, Davydova N.V.^b, Gankovskaya L.V.^c,
Zverev V.V.^{a,b}

^a I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b First Moscow I.M. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation

^c Russian National Research N.I. Pirogov Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. The theory of polyetiological tumorigenesis is one of the most important theories of carcinogenesis. A great place in this theory is given to the role of inflammatory component, which is implemented *via* the

Адрес для переписки:

Свитич Оксана Анатольевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин
и сывороток имени И.И. Мечникова»
105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, 5а.
Тел.: 8 (926) 148-83-22.
E-mail: svitichoa@yandex.ru

Address for correspondence:

Svitich Oxana A.
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera
105064, Russian Federation, Moscow, Malii Kasennii lane, 5a.
Phone: 7 (926) 148-83-22.
E-mail: svitichoa@yandex.ru

Образец цитирования:

О.А. Свитич, А.Б. Филина, Н.В. Давыдова,
Л.В. Ганковская, В.В. Зверев «Роль факторов
врожденного иммунитета в процессе
опухолеобразования» // Медицинская иммунология,
2018. Т. 20, № 2. С. 151-162.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-151-162

© Свитич О.А. и соавт., 2018

For citation:

O.A. Svitch, A.B. Filina, N.V. Davydova, L.V. Gankovskaya,
V.V. Zverev "The role of innate immunity factors in
tumorigenesis process", *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 2, pp. 151-162.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-151-162

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-151-162

factors of innate immunity. I.e., toll-like receptors (TLRs), chemokines and their receptors are related to innate immunity. Activation of TLRs may lead to regress or progression of cancer process. It is known that TLR3, TLR5, TLR7, TLR9 have the greatest anti-tumor effect due to the dendritic cells (DCs)-mediated activation of type I T helpers, activation of M1-type macrophages and Treg inhibition. Stimulation of TLR2 and TLR4 exerts an activating effect upon the tumor, by the MyD88 hyperactivation and secretion of IL-6 and TNF α , but exact mechanisms are not fully understood. In addition to TLRs, chemokines and their receptors have a great influence on the cancer development. It is shown that CCL2, CCL4, CCL17, CCL22 and CXCL12, which are secreted by cancer microenvironment, activate chemotaxis of tumor cells. It is also known that the chemokines activate CXCR4 and CCR7 (expressed by tumor cells) thus leading to metastasis.

It is shown that there is an association between some gene polymorphisms of TLRs, chemokines and their receptors, and development of cancer.

Thus, we may conclude that the role of TLRs and chemokines is important in oncogenesis. Further study of innate immunity factors influencing tumorigenesis are important for finding new approaches to cancer therapy and new potential vaccines against cancer.

Keywords: innate immunity, toll-like receptors (TLR), chemokines, tumorigenesis, genetics

Введение

На сегодняшний день одной из ведущих теорий онкогенеза является теория о полиэтиологичности опухолеобразования, в которой большое внимание уделяется воспалительным процессам [1, 5]. Важнейшей проблемой в понимании взаимосвязи воспаления и онкологии является выявление иницирующих механизмов, которые ведут от воспаления к опухолеобразованию.

Согласно Mantovani A. и соавт., связь между онкогенезом и воспалением опосредуется через «внутренний» и «внешний» пути [35]. «Внутренний» путь активируется с помощью генетических изменений, опосредованно вызывающих воспаление и неоплазию. Эти изменения включают в себя мутации в протоонкогенах, хромосомные транслокации, а также инактивацию генов-супрессоров опухолевого роста и другие нарушения. «Внешний» путь обусловлен воспалительным заболеванием и/или инфекциями, а также «сигналами опасности» (продуктами распада клеток собственного организма), которые увеличивают риск развития онкологии. Известно, что как генетические, так и воспалительные факторы могут TLR-опосредованно индуцировать активацию факторов транскрипции, приводящих к экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов и противомикробных пептидов [32]. На следующем этапе происходит активация клеточного звена врожденного иммунитета (макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и др.). В случае развития хронического воспаления увеличивается риск образования опухолевых клеток. В данном обзоре речь пойдет о позитивной и негативной роли распознающих структур врожденного иммунитета (TLR), а также хемокинов в образовании и метастазировании опухолевых клеток.

TLRs (Toll-like receptors) являются одной из групп так называемых образспознающих рецепторов – PRRs (pattern recognition receptors),

которые распознают PAMPs (pathogen-associated molecular patterns). Известно, что PAMPs относятся к молекулам чужеродного происхождения (в основном инфекционным). Молекулы эндогенного происхождения – DAMPs (damage-associated molecular patterns), которые образуются при распаде структур и клеток организма [1]. TLRs экспрессируются практически на всех клетках организма, но в большей степени на клетках иммунной системы: моноцитах, нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках, Т-клетках, В-клетках и на эпителиальных клетках кожи и слизистых, представляющих первую линию защиты от патогенов [37]. Известно, что TLR4, TLR5 и TLR9 экспрессируются на эпителиальных клетках желудка [1]. На клетках слизистой дыхательных путей, которая также постоянно подвергается опасности инфицирования, определяли экспрессию TLR4 и TLR9 в эпителиальных клетках альвеол и бронхов [2, 5]. Экспрессия генов TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 была определена в фаллопиевых трубах, матке, шейке матки и в цервикальном канале. Следует отметить, что наибольшие уровни экспрессии TLR2 отмечены на эпителиальных клетках фаллопиевых труб и цервикального канала. Известно, что кератиноциты человека экспрессируют на высоком уровне гены TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 и TLR9 [6, 33] (табл. 1). Однако известно, что TLRs могут экспрессироваться не только «здоровыми», но также опухолевыми клетками. Экспрессия TLRs на опухолевых клетках может играть в развитии опухолевого процесса как положительную, так и отрицательную роль.

Отрицательная роль TLRs в опухолеобразовании

По данным литературы известно, что TLRs обладают опухоль-активирующим эффектом (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Данный феномен лучше всего известен в клетках толстого кишечника, желудка, печени, поджелудочной железы, кожи в основном при участии TLR4 и TLR2. Так,

ТАБЛИЦА 1. ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ TLRs В «ЗДОРОВЫХ» И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

TABLE 1. EXPRESSION OF TLRs GENES IN "HEALTHY" AND IN TUMOR CELLS

Система органов System of organs	Норма Normal tissue		Опухоль Cancer tissue	
	Ткань/клетки Tissue/cells	TLRs	Ткань/клетки Tissue/cells	TLRs
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Эндотелий желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal tract endothelium	TLR4, TLR5, TLR9	Желудочная карцинома Gastric carcinoma	TLR4, TLR5, TLR9
	Клетки слизистой кишечника Cells of intestinal mucosa	TLR3, TLR5	Рак кишечника Bowel cancer	TLR1, TLR2, TLR3, TLR4
	Эпителий толстой кишки Epithelium of colon	TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7, TLR9	Печеночно-клеточная карцинома Hepatic carcinoma	TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR9
Респираторный тракт Respiratory tract	Эпителий респираторного тракта Epithelium of the respiratory tract	TLR4, TLR9	Рак легких Lung cancer	TLR2, TLR3, TLR4, TLR9
Женская мочеполовая система Female urogenital system	Эндометрий, клетки слизистой фаллопиевых труб Endometrium, cells of the Fallopian tubal mucosa	TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6	Рак яичников Ovarian cancer	TLR4
	Эктоцервикс и влагалище Ectocervix and vagina	TLR1, TLR2, TLR3, TLR5, TLR6	Карцинома цервикального канала Carcinoma of the cervical canal	TLR5, TLR9
	Эндоцервикс Endocervix	TLR4		
	Эпителий цервикального канала Epithelium of the cervical canal	TLR1, TLR2, TLR3, TLR5, TLR6, TLR7, TLR9, TLR10		
Мужская мочеполовая система Male urogenital system		Рак предстательной железы Prostate cancer	TLR9	
Кожа Skin	Кератиноциты Keratinocytes	TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR9	Меланома Melanoma	TLR3, TLR4

к примеру, в толстом кишечнике, где есть постоянное взаимодействие между микрофлорой кишечника и эпителиальными клетками, инактивация TLR4 значительно уменьшает воспаление, а также снижает риск прогрессирования опухоли (колит-ассоциированная неоплазия) с использованием АОМ-DSS (azoxymethane/dextran sulfate

sodium) модели [36]. Эти исследования согласуются с результатами других исследований, в которых либо удаление молекулы адаптера TLR4 MyD88 [41], либо истощение микрофлоры кишечника (которая является источником PAMPs) значительно снижает прогрессию рака толстой кишки [43].

В коже у TLR4- и MyD88-дефицитных мышей проявлялось сильное подавление роста опухолей, которые были вызваны путем двухступенчатого химического канцерогенеза [8]. Канцерогенез в коже зависит от повышенной экспрессии TLR4 миелоидными и эпителиальными клетками, а также от наличия TLR4 эндогенного лиганда — HMGB1 (high-mobility group protein B1). Факт, что TLR4 оказывает защитную роль в невоспалительной модели канцерогенеза кожи, предполагает, что влияние TLR4 на рак кожи может зависеть от условий микроокружения опухоли [7, 51]. В поджелудочной железе ингибирование TLR4 уменьшает рост опухоли, в то время как постоянное воздействие ЛПС ускоряет прогрессирование рака. Если TLR4 в толстом кишечнике, печени, коже и поджелудочной железе проявляет себя как активатор опухолеобразования, то в легких активация данного рецептора имеет противоопухолевый эффект: у мышей, которые экспрессируют нефункциональный TLR4, частота 3-метилхолантрен-индуцированного рака легких выше, чем у мышей с функционирующим TLR4 [2]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять вклад TLR4 в опухолеобразование. Вполне возможно, что TLR4-активирующие PAMPs действуют главным образом в качестве потенциальных промоуторов опухоли, в то время как DAMPs — в качестве потенциальных супрессоров опухолей.

По другим работам известно, что активация TLR2 также может способствовать развитию онкологического процесса. Большое значение TLR2 играет в развитии рака желудка: была показана зависимость между высоким уровнем экспрессии TLR2 и худшим прогнозом исхода рака желудка у мышей. При раке легкого активация TLR2 оказывает опухоль-стимулирующий эффект, а также усиливает метастазирование опухолевых клеток. Раковые клетки легких секретируют внеклеточный матричный компонент — версикан, что приводит к версикан-опосредованной стимуляции TLR2, что в свою очередь ведет к активной продукции IL-6 и TNF α макрофагами, которые стимулируют метастазирование [29]. В печени при хроническом повреждении TLR2 не влияет на гепатоканцерогенез [13, 24], однако в чисто генотоксической модели рака печени у TLR2-нокаутных мышей обнаруживается более высокое число опухолей и снижение выживаемости. Опухолевые клетки от мышей с повышенной экспрессией TLR2 показали высокую степень выживаемости и подавление апоптоза. Роль TLR2 остается спорной в развитии колоректального рака. В одном исследовании колоректально-

го рака не было никаких различий между мышами дикого типа и TLR2-дефицитными мышами с использованием модели AOM-DSS [45]. В противоположность к этим фактам в другом исследовании сообщалось об увеличении развития опухоли и о более высоких уровнях продукции IL-6 и IL-17A в колоректальном раке у TLR2-дефицитных мышей с использованием аналогичной модели AOM-DSS [14].

Несмотря на полученные данные о значимости TLR2 и TLR4 в канцерогенезе, до конца не понятны механизмы развития онкологического процесса, что открывает границы для дальнейшего изучения влияния TLRs на онкогенез (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки).

Роль TLRs в противоопухолевом иммунитете

Один из основных механизмов, лежащих в противоопухолевой активности TLRs, основан на их способности активировать противоопухолевый иммунитет [21]. Известно, что опосредованная активация дендритных клеток DCs (dendritic cells) может привести к выработке IFN α , который снижает противоопухолевую толерантность и активирует противоопухолевый иммунитет через активацию NK (nature killers), главная функция которых — уничтожение измененных и опухолевых клеток [18]. TLR-опосредованная активация DCs приводит к стимуляции миграции NK-клеток и усилению активности Th1 и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые вызывают гибель опухолевых клеток [11, 19]. По данным литературы также известно, что стимуляция TLRs снижает супрессорную активность Treg-клеток, что в свою очередь ведет к изменению противоопухолевой толерантности. Кроме вышеописанных механизмов борьбы с опухолью, по данным литературы, известен TLR-зависимый переход опухоль-стимулирующего типа M2 макрофагов в опухоль-подавляющий тип (тип M1). Если активация M2 ведет к выработке таких цитокинов, как TGF- β и IL-10 (TGF- β стимулирует пролиферацию опухолевых клеток, а IL-10 активирует Th2, которые блокируют развитие противоопухолевого иммунного ответа), то активация M1 ведет к выработке IL-1, IL-6, IL-12, TNF α и IFN γ , которые обладают наибольшим потенциалом против туморогенеза [11].

Считается, что наибольшим противоопухолевым эффектом обладает активация TLR3, TLR5, TLR7 и TLR9 (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). В сингенных и ксенотрансплантантных моделях рака простаты у TLR3 дефицитных мышей обнаруживается усиление роста опухоли [10]. С другой стороны, лечение TLR3-агонистом поли I:C ингибирует рост опухоли генетической модели

рака предстательной железы с гиперэкспрессией TRAMP (Transgenic Adenocarcinoma of Mouse Prostate). Систематическое введение поли I:C снижает рост метастазирования меланомы в печени, существует положительная корреляция между экспрессией TLR3 и выживаемостью [26]. Однако, несмотря на вышеописанные эффекты активации TLR3, нельзя отрицать на данный момент возможность развития опухоли или ее прогрессии при гиперактивации TLR3.

Большинство исследований, направленных на изучение вклада TLR5 в развитие опухоли, выявили мощный противоопухолевый эффект, который во многом зависит от влияния данного рецептора на активацию DC-клеток. Этот эффект лучше всего был представлен в исследовании, где опухолевая линия клеток, экспрессирующая TLR5-агонист флагеллин, сцепленный с опухолевым антигеном, активировала DC-опосредованный противоопухолевый иммунный ответ [44]. В толстом кишечнике в ксенотрансплантантной модели нокдаун по TLR5 или MyD88 наблюдалось резкое усиление роста опухоли и торможение некроза [4]. TLR5 высоко экспрессирован в клетках рака молочной железы человека по сравнению с неопухолевой тканью. Известно, что воздействие агониста TLR5 флагеллина на опухолевые клетки молочной железы замедляет рост опухоли путем усиления клеточной смерти и снижения клеточной пролиферации. Тем не менее использование иммунодефицитных моделей мышей с дефицитом по DC-клеткам является существенным ограничением вышеупомянутых исследований. Таким образом, опухоль-подавляющая функция TLR5 требует дополнительных исследований.

TLR7 и TLR8 являются структурно родственными рецепторами для одноцепочечной РНК, TLR7 и TLR8 не так давно оказались в центре внимания исследований по взаимосвязи TLRs и онкологии из-за глубоких иммуномодулирующих и противоопухолевых эффектов низкомолекулярных агонистов [18, 22, 30]. В то время как существуют значительные данные о клиническом применении сильнодействующих TLR7/8-агонистов для противоопухолевой терапии, относительно мало известно о вкладе эндогенной активации TLR7 и TLR8 в канцерогенез. В своем исследовании Fabbri M. и соавт. показали, что микроРНК, выделенные из опухолей через экзосомы, связываются с TLR7 и TLR8 и способствуют метастазированию [18], что позволяет предполагать, что активация TLR7 и TLR8 эндогенными агонистами оказывает опухоль-стимулирующие эффекты. TLR7- и TLR8-агонисты преимуще-

ственно используются для противоопухолевой терапии базально-клеточной карциномы и меланомы [46, 48]. TLR7- и TLR8-активированные DC-клетки активируют NK-клетки и подавляют Treg. Несмотря на огромное число литературных данных о противоопухолевом эффекте TLR7- и TLR8- агонистов, последние исследования указывают на потенциальную опухоль-стимулирующую роль TLR7 и TLR8 в некоторых ситуациях: при раке поджелудочной железы определялась не только высокая экспрессия TLR7 в эпителиальных и иммунных клетках, но и ускорение роста опухоли после активации TLR7. С другой стороны, фармакологическое ингибирование TLR7 уменьшает прогрессирование рака поджелудочной железы. В легких также TLR7 и TLR8 экспрессируются на опухолевых клетках и способствуют выживаемости этих клеток через активацию NF-κB и повышение экспрессии Bcl-2. Как уже говорилось выше, TLR7- и TLR8-агонисты микроРНК способствуют росту опухоли легких. Таким образом, эффекты TLR7 и TLR8 по отношению к опухолевым клеткам могут зависеть от органа, стадии опухоли, типа клеток и роли, которую противоопухолевые иммунные реакции играют в той или иной опухоли. В свете потенциальных клинических применений TLR7- и TLR8-агонистов для противоопухолевой терапии, дальнейшие фармакологические и генетические исследования необходимы для понимания, в каких из органов и при каких условиях TLR7 и TLR8 связаны с прогрессированием онкологического процесса.

TLR9 является рецептором для неметилированной CpG-богатой ДНК, которая обычно характерна для вирусов и бактерий [30]. По аналогии с TLR7 и TLR8, хорошо изучена роль TLR9 в иммунологическом надзоре при онкологическом процессе и в качестве потенциальной мишени для противоопухолевой таргетной терапии с использованием синтетических агонистов TLR9. О важной роли TLR9 в иммунологическом надзоре свидетельствует тот факт, что дефицит TLR9 приводит к острому лимфобластному лейкозу Т-клеток после заражения ретровирусом [50]. Эти данные свидетельствуют о том, что изучение и использование TLR9 может быть особенно актуально для вирус-индуцированных опухолей. Также активация TLR9 синтетическими агонистами, например олигодезоксинуклеотидами (CpG-ODN), показала противоопухолевую активность в ксенотрансплантантной мышинной модели карциномы шейки матки, нейробластомы и рака толстой кишки [30]. CpG-ODN изучаются для лечения различных типов опухолей как в виде монотерапии, так и в сочетании с лу-

чевой терапией и цитотоксической химиотерапией. Показано, что агонисты TLR9 индуцируют выработку интерферонов I типа в DCs, которые приводят к активации NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, что способствует развитию противоопухолевого иммунного ответа [30]. Также, помимо иммунных клеток, TLR9 экспрессируется на опухолевых клетках многих тканей [9], но функция TLR9 на опухолевых клетках в естественных условиях в настоящее время только изучается.

Хемокины и их значение в развитии онкологического процесса

Выше обсуждалась взаимосвязь развития онкологического процесса с выработкой хемокинов при активации TLRs. Хемокины являются неотъемлемым компонентом хемотаксиса, который участвует в иммунном «уклонении» опухоли, ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухолевых клеток [25, 27]. Сеть хемокинов и других цитокинов, которые секретируются опухолевыми и стромальными клетками, может привести к иммунной толерантности. Например, клетки рака яичников могут экспрессировать CCL2 и, таким образом, вызывать миграцию Treg в опухоль. Под действием хемокинов в микроокружении опухоли макрофаги и нейтрофилы могут переходить от фенотипа, который участвует в противоопухолевом иммунитете (M1 и N1 соответственно) к противоположному фенотипу (M2 или N2 соответственно) [42]. TAMs (tumor-associated macrophages) и TANs (tumor-associated neutrophils) могут продуцировать цитокины, подавляющие противоопухолевый иммунитет, например интерлейкин-10 (IL-10), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и хемокины (CCL2, CCL4, CCL17, CCL22 и CXCL12). По данным литературы известно, что у пациентов с онкологией определяется повышенное количество TAMs и TANs, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом заболевания [20, 49]. Таким образом, один из механизмов влияния хемокинов на прогрессирование опухоли – активация опухоль-ассоциированных иммунных клеток микроокружения (рис. 2).

Хемокины и цитокины принимают участие также в ангиогенезе опухоли, который необходим для оптимальной прогрессии онкологического процесса. Количество кровеносных сосудов в опухоли коррелирует с более высокой частотой метастазирования и более частыми рецидивами. Опухолевые клетки продуцируют хемокины (CCL11, CXCL1, CXCL2 и CXCL8 и др.), которые действуют непосредственно на эндотелиальные клетки, экспрессирующие хемокиновые рецепторы (CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR7 и др.) [3, 12, 27, 28]. Известно, что также CXCL12 играет

важную роль в миграции и пролиферации эндотелиальных клеток путем связывания с CXCR4 на поверхности, действуя синергически с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF – Vascular endothelial growth factor) [30, 38]. CXCL12 может выступать в качестве проангиогенного фактора через активацию миграции клеток-предшественников эндотелия (endothelial precursor cells – EPCs), экспрессирующих CXCR4, к месту локализации опухоли, где они могут дифференцироваться в эндотелиальные клетки сосудов, ассоциированные с опухолью, что способствует активному ангиогенезу в опухоли. Кроме того, EPCs экспрессируют CCR2 и CCR5 и, следовательно, также могут мигрировать к месту локализации злокачественных клеток, где опухоль-ассоциированные клетки эндотелия выделяют CCL2, CCL3 и CCL5 [31] (рис. 2).

Опухолевые клетки могут секретировать хемокины, которые косвенно влияют на ангиогенез путем активации иммунной инфильтрации ткани опухоли. Миелоидные моноциты, такие как TAMs, MDSCs (myeloid-derived suppressor cells – MDSC) и DCs, мигрируют в зону опухоли и участвуют в ангиогенезе путем продукции VEGF (platelet-derived growth factor – PDGF), TGF- β и CXCL8 [27]. Таким образом, хемотаксис является важным процессом для ангиогенеза в опухоли: либо непосредственно путем активации миграции эндотелиальных клеток в область опухоли с дальнейшим прорастанием сосудов, либо косвенным путем через иммунные клетки микроокружения.

Показано, что хемокины также участвуют в метастазировании опухолей. В этом процессе задействованы CXCR4 (23 вида опухолей экспрессируют данный рецептор) и CCR7 (рис. 2). В исследованиях хемотаксиса *in vitro* показано, что CXCR4-экспрессирующие опухолевые клетки направленно мигрируют к CXCL12, в то время как CCR7-экспрессирующие опухолевые клетки мигрируют к CCL21. В микроокружении опухоли-ассоциированные фибробласты (Cancer-associated fibroblasts – CAFs) или мезенхимальные стволовые клетки (mesenchymal stem cells – MSCs) могут быть источником CXCL12, что способствует направленной миграции опухолевых к сосудам или инвазивной части опухоли [16, 23, 40]. CAFs также продуцируют высокие уровни CXCL1, CXCL2, CXCL3 и CXCL8, которые вызывают хемотаксис опухолевых клеток.

В зарубежных исследованиях была высказана теория о том, что опухолевый тропизм к тканям при метастазировании можно объяснить хемокиновым градиентом данной ткани для многих разновидностей опухолей [26]. Эта теория говорит о том, что органы или ткани с высоким уровнем

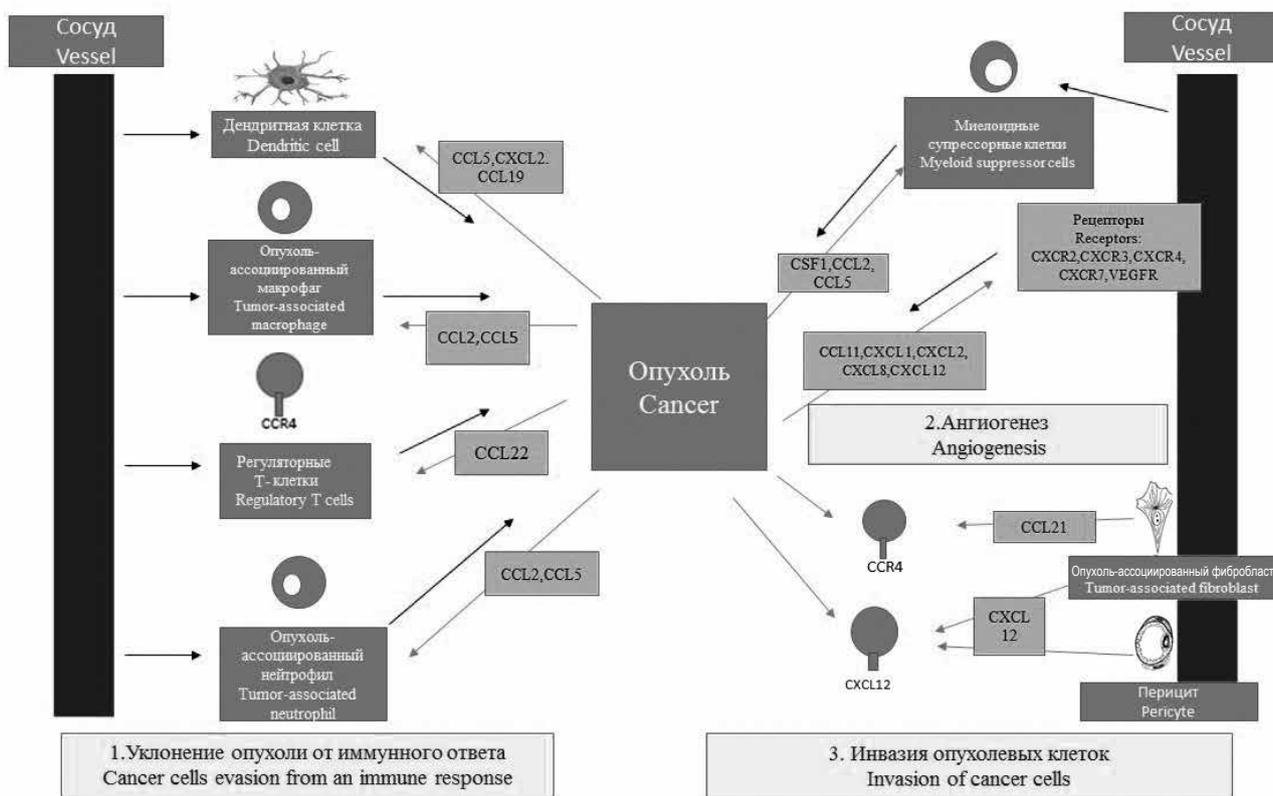


Рисунок 2. Хемокиновое микроокружение опухоли

Figure 2. Chemokine microenvironment of the tumor

экспрессии определенных хемокинов могут направлять миграцию опухолевых клеток, которые экспрессируют рецепторы данных хемокинов. Этот феномен был показан для CXCR4-CXCL12 при метастазировании в кости клеток рака молочной железы и предстательной железы, CCL21-CCR7 и CCL19-CCR7 при метастазировании опухолевых клеток в лимфатические узлы из различных солидных опухолей и гемопоэтических опухолей и CCL27-CCR10 при метастазировании в кожу клеток меланомы [5]. Также есть вероятность того, что опухолевые клетки оказываются в том или ином органе с током крови или лимфы, особенно актуально это для клеток крови, однако взаимодействие рецептор—хемокин способствует дальнейшему выживанию опухолевых клеток. В дополнение к CAFs, взаимодействие с другими клетками внутри стромы опухоли может оказывать значительное влияние на поведение миграции опухолевых клеток *in vivo*. TAMs играют роль в инвазии клеток опухоли и метастазов в экспериментальных моделях рака молочной железы [10]. TAMs мигрируют совместно с опухолевыми клетками, в этом процессе принимает участие EGF, который продуцируется TAMs, увеличивает миграцию клеток рака молочной железы,

экспрессирующих EGFRs. В ответ опухолевые клетки секретируют CSF1, который привлекает CSF1-рецептор, экспрессирующий TAMs. У пациентов с раком молочной железы более 50% опухолей молочной железы имеют сопутствующую экспрессию CSF1 и CSF1R, повышая потенциал для аутокринной активации. Оба пути имеют важное значение для хемотаксиса, миграции и инвазии клеток опухолей *in vivo* [41]. В дополнение к EGF и CSF1, другие хемоаттрактанты, такие как CXCL12 и нейрегулин-1 (Neuregulin 1 – NRG1), являются сильными триггерами хемотаксиса опухолевых клеток в трансгенных и ксенотрансплантантных моделях рака молочной железы. Интересно, что миграция к CXCL12 требуются макрофаги и паракринное взаимодействие EGF-CSF1 с опухолевыми клетками, т.к. предполагается, что это взаимодействие опухолевых клеток и макрофагов является «центральным двигателем», который управляет инвазией и миграцией клеток опухоли молочной железы. CXCL12 также может быть продуцирован перницитами и опухолевыми клетками, что свидетельствует о сложном взаимодействии сети хемокинов, опухоль-ассоциированных клеток, направленной миграции и инвазии.

ТАБЛИЦА 2. АССОЦИАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ В ГЕНАХ *TLRs* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

TABLE 2. ASSOCIATION OF SOME POLYMORPHIC MARKERS IN *TLRs* WITH A RISK OF DEVELOPING TUMOR DISEASES

Хромосома Chromosome	Ген <i>TLRs</i> <i>TLRs</i> gene	Полиморфный маркер Polymorphous marker	Ассоциация с опухолью Association with cancer
4p14	<i>TLR1</i>	-7202 A/G	Рак простаты Prostate cancer
		-6399 C/T	
		-833 C/T	
4q32	<i>TLR2</i>	(GT) микросателлитный повтор во втором интроне Microsatellite repeat in the second intron	Колоректальный рак Colorectal cancer
		-196 to 174del	Рак желудка Gastric carcinoma
		-16933T>A	Лимфома Lymphoma
9q32-q33	<i>TLR4</i>	<i>Asp299Gly</i>	Рак желудка Gastric carcinoma
		<i>Thr399Ile</i>	
		<i>G11481C</i>	Рак простаты Prostate cancer
4p14	<i>TLR6</i>	-1401 A/G	Рак простаты Prostate cancer
		-673 C/T	
3p21.3	<i>TLR9</i>	3p21-p22	Рак груди, рак почки Breast cancer, kidney cancer
		-1237T/C	Рак желудка Gastric carcinoma
4p14	<i>TLR10</i>	-3260 C/T, -1692 C/T, -260 A/G, +720 A/C	Рак простаты Prostate cancer

Ассоциация полиморфизмов в генах *TLRs* с развитием опухолевого процесса

Многие исследователи также связывают развитие онкологического процесса с полиморфизмом генов [17, 47]. Сотни SNPs (single nucleotide polymorphisms) были идентифицированы в генах *TLRs*, но связь с функцией не была раскрыта в подавляющем большинстве. Существует множество работ, описывающих ассоциацию полиморфных маркеров в генах *TLRs* и с инфекционными заболеваниями, и с образованием опухолей [7, 39]. К *TLR2*-подсемейству относятся *TLR2*, *TLR1* и *TLR6*, которые имеют высокую степень гомологии, следует отметить, что гены *TLR1* и *TLR6* образуют кластер с геном *TLR10* в районе 4p14. Подсемейства *TLR3*, *TLR4*, *TLR5* содержат по одному представителю, которые локализируются на 4 (4q35), 9 (9q32 – q33) и 1 (1q41 – q42) хромосомах человека соответственно. *TLR9*-подсемейство включает гены *TLR7*, *TLR8*, *TLR9*. Гены, кодирующие *TLR7* и *TLR8*, идентичны на 42,3% и лока-

лизованы на X-хромосоме (Xp22). Ген *TLR9* картирован на коротком плече 3 хромосомы (3p21.3) и сцеплен с такими генами, как *MYD88* и *CAMP*, которые находятся в регионе, содержащем гены опухолевого роста (табл. 2).

Показаны ассоциации полиморфизмов генов *TLRs* с риском развития таких опухолей, как рак желудка и рак простаты, в патогенезе которых хроническое воспаление играет большую роль. SNPs в гене *TLR2* могут приводить к изменению восприимчивости к различным инфекционным агентам. Полиморфный маркер *Arg753Gln* в гене *TLR2* расположен в области, кодирующей TIR-домен, и связан с увеличением риска развития сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями в кавказской популяции. Jelavic и соавт. показали, что другой полиморфный маркер, который располагается в гене *TLR2* – (GT) микросателлитный повтор во втором интроне, ассоциирован с развитием колоректального рака [57]. Показана ассоциация полиморфизма в промо-

торной области гена *TLR2* (-16933T/A) с образованием лимфом (табл. 2).

TLR4 является рецептором, распознающим ЛПС. SNP в гене *TLR4* также связаны с риском развития воспалительных и онкологических процессов. Показано, что SNP *Asp299Gly* и *Thr399Ile*, которые локализованы в третьем экзоне гена *TLR4*, ассоциированы с восприимчивостью к некоторым инфекционным болезням: сепсис, малярия и также *Helicobacter pylori* инфекция, которая является причиной рака желудка. SNPs способствуют нарушению структуры паттерн-распознающего домена *TLR4*, что может приводить к снижению распознавания ЛПС [34]. Многими авторами было показано, что вышеперечисленные полиморфные маркеры ассоциированы с развитием рака желудка (табл. 2). Возможные механизмы вклада *TLR4* в развитие рака желудка будут рассмотрены позже. Полный генетический анализ SNPs гена *TLR4* показал ассоциацию между редкой мутацией *G11481C* в области 3'UTR гена с риском развития рака простаты. Генотипы *GC* и *CC* вышеуказанного полиморфного маркера были найдены у 39% пациентов с риском развития рака простаты до 65 лет.

В других исследованиях была показана положительная корреляция между SNPs в гене *TLR9* с заболеваниями. Следует отметить, что ген *TLR9* локализуется в районе генов-супрессоров опухолевого роста на коротком плече 3 хромосомы человека. Этот район ассоциирован с раком груди, раком почки и другими. В промоторной области гена *TLR9* был определен полиморфный маркер -1237 T/C, который связан с раком желудка. Другой кластер генов – *TLR1-TLR6-TLR10* – ассоциирован с риском развития рака простаты [49].

Вклад микробной компоненты в опухолеобразование часто связывают с воспалительными процессами. На примере *H. pylori* инфекции можно представить роль полиморфных маркеров в генах *TLRs* в риске развития опухоли. Многими авторами было показано, что инфекция, вызванная *H. pylori*, является основной причиной хронического гастрита и рака желудка. Известно, что патогены *H. pylori* могут взаимодействовать с *TLRs*, а также что полиморфизмы в генах, белковые продукты которых участвуют в реакциях врожденного иммунитета, связаны с реализацией ответа на инфекцию. *TLR4* был идентифицирован как потенциальный сигнальный рецептор для распознавания *H. pylori* клетками эпителия желудка. Полиморфный маркер *Asp299Gly* был ассоциирован с различными инфекционными заболеваниями: с воспалительными заболеваниями кишечника, с септическим шоком и др. Нарушение передачи сигналов с *TLR4* в конечном счете приводит к увеличению воспалительного ответа с серьезным разрушением ткани. Суще-

ствует гипотеза о том, что полиморфный маркер в гене *TLR4* (+896A>G) ассоциирован с активацией воспалительных реакций при инфекции, вызванной *H. pylori*. Этот фенотип связан с атрофией желудка и с гипохлорией, которые являются факторами риска развития рака желудка. Была показана ассоциация этого полиморфного маркера с предраковыми изменениями желудка, а также с гипохлорией (относительный риск – 7,7) и с атрофией желудка.

Таким образом, на опухолеобразование может влиять не только активация или инактивация *TLRs* *in vivo*, но также и непосредственные мутации в генах рецепторов.

Взаимосвязь полиморфизмов генов хемокинов с онкологическим процессом

По данным литературы известно, что хемокины играют немаловажную роль в развитии онкологического процесса, в метастазировании и т.д. Следовательно, огромный интерес представляет изучение SNP и мутаций в генах хемокинов и поиск их ассоциации с онкологией. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) характеризуется неконтролируемой пролиферацией миелоидных клеток-предшественников в костном мозге. Хемокиновый рецептор *CXCR4* и молекула *CXCL12* активно участвуют в направленной миграции данных опухолевых клеток. Dommange и соавт. показали, что полиморфизм *801-G/A* гена *CXCL12* ассоциирован с увеличением количества blastов в крови и количеством экстрамедуллярных метастатических очагов. Этот же полиморфизм связан с высоким уровнем экспрессии белка. Так, было показано, что у носителей *801-A/A* генотипа определяли повышение периферических blastов в крови относительно показателя в группе здоровых доноров, среди которых доминировали носители *801-G/G*. Экспрессия *CXCR4* также коррелировала с увеличением количества blastов в крови [15].

Известно, что полиморфизмы в генах хемокинов и их рецепторов влияют на развитие рака легких. Первые ассоциации между полиморфизмом генов и раком легких были показаны в 2004 году. Было показано, что полиморфизм, локализованный в промоторной области гена *CXCL8*, является «протективным» относительно рака легких у женщин. Показано, что риск развития рака легких немелкоклеточного резко сократился среди женщин с генотипом *CXCL8-251-A/A* (OR = 0,2). Li N. и соавт. показали, что у пациентов с генотипом AA в гене *CXCL12* ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и более неблагоприятным прогнозом [33].

Выявлено, что маркер *CX3CR1-1249* является «протективным», но только среди пациентов, прошедших операцию. Пациенты с этим маркером выживали в течение значительно более

длительного периода (в 2 раза чаще). Вследствие этого авторы предположили, что данный маркер может быть предиктором выживаемости при оперированной глиобластоме [33].

Исследований, направленных на изучение влияния полиморфизмов генов хемокинов и их рецепторов на развитие онкологического процесса, крайне мало. Имеется острая необходимость в продолжении изучения полиморфизма генов системы хемокинов и других факторов врожденного иммунитета при онкологической патологии.

Заключение

Активация TLR-опосредованных механизмов врожденного иммунитета может способствовать озлокачествлению клеток, росту опухоли и защите опухоли от механизмов иммунитета и от

апоптоза. В то же время имеются данные о том, что агонисты TLRs ингибируют пролиферацию клеток и приводят к гибели опухолевых клеток. Известно, что активация TLRs приводит к выработке провоспалительных цитокинов, хемокинов и др. А хемокины могут действовать на опухолевые клетки двояко: как увеличивать активность и приводить к метастазированию, так и блокировать данные процессы. Таким образом, можно сделать заключение о том, что TLR и хемокины, которые относятся к TLR-опосредованному пути, имеют большое значение при онкогенезе. Затронутые в обзоре вопросы требуют дальнейшего многоуровневого изучения (на уровне полиморфных маркеров, на уровне межмолекулярных и межклеточных взаимодействий), в результате которого появится возможность обоснования новых подходов к терапии рака, а также создания вакцины против рака.

Список литературы / References

1. Филина А.Б., Свитич О.А., Ганковская Л.В., Лабжинов П.А., Парфенова Т.М., Зверев В.В. Изучение лиганд-опосредованного хемотаксиса клеток макрофагальной линии U93 // Медицинская иммунология, 2014. № 5. С. 443-448. [Filina A.B., Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Labzhinov P.A., Parfenova T.M., Zverev V.V. The study of ligand-mediated chemotaxis of macrophage line cells U93. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, no. 5, pp. 443-448. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-5-443-448.
2. Bauer A.K., Dixon D., DeGraff L.M., Cho H.Y., Walker C.R., Malkinson A.M., Kleeberger S.R. Toll-like receptor 4 in butylated hydroxytoluene-induced mouse pulmonary inflammation and tumorigenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005, Vol. 97, no. 23, pp. 1778-1781.
3. Barbieri F., Bajetto A., Thellung S., Würth R., Florio T. Drug design strategies focusing on the CXCR4/CXCR7/CXCL12 pathway in leukemia and lymphoma. *Expert Opin. Drug. Discov.*, 2016, Vol. 11, no. 11, pp. 1093-1109.
4. Bednarczyk M., Muc-Wierzgoń M., Walkiewicz K., Kokot T., Fatyga E., Mazurek U. Profile of gene expression of TLR-signaling pathways in colorectal cancer tissues. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2017, Vol. 30, no. 3, pp. 322-326.
5. Ben-Baruch A. Organ selectivity in metastasis: regulation by chemokines and their receptors. *Clin. Exp. Metastasis.*, 2008, Vol. 25, no. 4, pp. 345-356.
6. Cai Z., Sanchez A., Shi Z., Zhang T., Liu M., Zhang D. Activation of Toll-like receptor 5 on breast cancer cells by flagellin suppresses cell proliferation and tumor growth. *Cancer Research*, 2011, Vol. 71, no. 7, pp. 2466-2475.
7. Cannova J., Breslin S.J.P., Zhang J. Toll-like receptor signaling in hematopoietic homeostasis and the pathogenesis of hematologic diseases. *Front Med.*, 2015, Vol. 9, no. 3, pp. 288-303.
8. Cataisson C., Salcedo R., Hakim S., Moffitt B.A., Wright L., Yi M., Stephens R., Dai R.M., Lyakh L., Schenten D., Yuspa H.S., Trinchieri G. IL-1R-MyD88 signaling in keratinocyte transformation and carcinogenesis. *The Journal of Experimental Medicine*, 2012, Vol. 209, no. 9, pp. 1689-1702.
9. Cherfils-Vicini J., Platonova S., Gillard M., Laurans L., Validire P., Caliendo R., Magdeleinat P., Mami-Chouaib F., Dieu-Nosjean M.C., Fridman W.H., Damotte D., Sautès-Fridman C., Cremer I. Triggering of TLR7 and TLR8 expressed by human lung cancer cells induces cell survival and chemoresistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 2010, Vol. 120, no. 4, pp. 1285-1297.
10. Chin A.I., Miyahira A.K., Covarrubias A., Teague J., Guo B., Dempsey P.W., Cheng G. Toll-like receptor 3-mediated suppression of TRAMP prostate cancer shows the critical role of type I interferons in tumor immune surveillance. *Cancer Research*, 2010, Vol. 70, no. 7, pp. 2595-2603.
11. Chew V., Tow C., Huang C., Bard-Chapeau E., Copeland N.G., Jenkins N.A., Weber A., Lim K.H., Toh H.C., Heikenwalder M., Ng I.O., Nardin A., Abastado J.P. Toll-like receptor 3 expressing tumor parenchyma and infiltrating natural killer cells in hepatocellular carcinoma patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 2012, Vol. 104, no. 23, pp. 1796-1807.
12. D'Alterio C., Nasti G., Polimeno M., Ottaiano A., Conson M., Circelli L., Botti G., Scognamiglio G., Santagata S., De Divitiis C., Nappi A., Napolitano M., Tatangelo F., Pacelli R., Izzo F., Vuttariello E., Botti G., Scala S. CXCR4-CXCL12-CXCR7, TLR2-TLR4, and PD-1/PD-L1 in colorectal cancer liver metastases from neoadjuvant-treated patients. *Oncoimmunology*, 2016, Vol. 5, no. 12, e1254313. doi: 10.1080/2162402X.2016.1254313.
13. Dapito D.H., Mencin A., Gwak G.Y., Pradere J.P., Jang M.K., Mederacke I., Caviglia J.M., Khiabani H., Adeyemi A., Batailler R., Lefkowitz J.H., Bower M., Friedman R., Sartor R.B., Rabadan R., Schwabe R.F. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell*, 2012, Vol. 21, no. 4, pp. 504-516.
14. Diamond M.S., Kinder M., Matsushita H., Mashayekhi M., Dunn G.P., Archambault J.M., Lee H., Arthur C.D., White J.M., Kalinke U., Murphy K.M., Schreiber R.D. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. *J. Exp. Med.*, 2011, Vol. 208, no. 10, pp. 1989-2003.

15. Dommange F, Cartron G., Espanel C., Gallay N., Domenech J., Benboubker L., Ohresser M., Colombat P., Binet C., Watier H., Herault O. CXCL12 polymorphism and malignant cell dissemination/tissue infiltration in acute myeloid leukemia. *FASEB Journal*, 2006, Vol. 20, no. 11, pp. 1913-1915.
16. Elmusrati A.A., Pilborough A.E., Khurram S.A., Lambert D.W. Cancer-associated fibroblasts promote bone invasion in oral squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer*, 2017, Vol. 117, no. 6, pp. 867-875.
17. El-Omar E.M., Ng M.T., Hold G.L. Polymorphisms in Toll-like receptor genes and risk of cancer. *Oncogene*, 2008, Vol. 27, no. 2, pp. 244-252.
18. Fabbri M., Paone A., Calore F., Galli R., Gaudio E., Santhanam R., Lovat F., Fadda P., Mao C., Nuovo G.J., Zanesi N., Crawford M., Ozer G.H., Wernicke D., Alder H., Caligiuri M.A., Nana-Sinkam P., Perrotti D., Croce C.M. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, no. 31, pp. 2110-2116.
19. Fuertes M.B., Kacha A.K., Kline J. Seng-Ryong Woo, David M. Kranz, Kenneth M. Murphy, Thomas F. Gajewski-corresponding. Host type I IFN signals are required for antitumor CD8⁺ T cell responses through CD8 α + dendritic cells. *J. Exp. Med.*, 2011, Vol. 208, no. 10, pp. 2005-2016.
20. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S., Veena K., Guanjun C., Leona L., G. Scott W., Steven M. Albelda Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*, 2009, Vol. 16, no. 3, pp. 183-194
21. Garaude J., Kent A., van Rooijen N., Blander J.M. Simultaneous targeting of toll- and nod-like receptors induces effective tumor-specific immune responses. *Science Translational Medicine*, 2012, Vol. 4, no. 120, 120ra16. doi: 10.1126/scitranslmed.3002868.
22. Ignatz-Hoover J.J., Wang H, Moreton S.A., Chakrabarti A., Agarwal M.K., Sun K., Gupta K., Wald D.N. The role of TLR8 signaling in acute myeloid leukemia differentiation. *Leukemia*, 2015, Vol. 29, no. 4, pp. 918-926.
23. Itoh G., Chida S., Yanagihara K., Yashiro M., Aiba N., Tanaka M. Cancer-associated fibroblasts induce cancer cell apoptosis that regulates invasion mode of tumours. *Oncogene*, 2017, Vol. 36, no. 31, pp. 4434-4444.
24. Jing Yang, Min Li, Qi Chang Zheng. Emerging role of Toll-like receptor 4 in hepatocellular carcinoma. *J. Hepatocell Carcinoma*, 2015, Vol. 2, pp. 11-17.
25. Johdi N.A., Mazlan L., Sagap I., Jamal R. Profiling of cytokines, chemokines and other soluble proteins as a potential biomarker in colorectal cancer and polyps. *Cytokine*, 2017, Vol. 99, pp. 35-42.
26. Gomes Lopes J.A., Borges-Canha M., Pimentel-Nunes P. Innate immunity and hepatocarcinoma: Can toll-like receptors open the door to oncogenesis? *World J. Hepatol.*, 2016, Vol. 8, no. 3, pp. 162-182.
27. Joyce J.A., Pollard J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nature Rev. Cancer*, 2009, Vol. 9, no. 4, pp. 239-252.
28. Kim H.Y., Lee S.Y., Kim D.Y., Moon J.Y., Choi Y.S., Song I.C., Lee H., Yun H.J., Kim S., Jo D.Y. Expression and functional roles of the chemokine receptor CXCR7 in acute myeloid leukemia cells. *Blood Res.*, 2015, Vol. 50, no. 4, pp. 218-226.
29. Kim S., Takahashi H., Lin W.W. Descargues P., Grivennikov S., Kim Y., Luo J.L., Karin M. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. *Nature*, 2009, Vol. 457, no. 7225, pp. 102-106.
30. Krieg A.M. Development of TLR9 agonists for cancer therapy. *The Journal of Clinical Investigation*, 2007, Vol. 117, no. 5, pp. 1184-1194.
31. Lazennec G., Richmond A. Chemokines and chemokine receptors: new insights into cancer-related inflammation. A comprehensive review of the role of chemokines and their receptors in cancer and cancer-associated inflammation. *Trends Mol. Med.*, 2010, Vol. 16, no. 3, pp. 133-144.
32. Lee M.S., Kim Y.J. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk. *Annu. Rev. Biochem.*, 2007, Vol. 76, pp. 447-480.
33. Li N., Zhou P., Zheng J. Jieqiong D., Hongchun W., Wei L., Fang L., Hongbin L., Jiachun L., Yifeng Z. and Chun Z. A polymorphism rs12325489C>T in the lincRNA-ENST00000515084 exon was found to modulate breast cancer risk via GWAS-based association analyses. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, no. 5, e98251. doi: 10.1371/journal.pone.0098251.
34. Li Y., Kundu P., Seow S.W. de Matos C.T., Aronsson L., Chin K.C., Kärre K., Pettersson S., Greicius G. Gut microbiota accelerate tumor growth via c-jun and STAT3 phosphorylation in APCMin/+ mice. *Carcinogenesis*, 2012, Vol. 33, no. 6, pp. 1231-1238.
35. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, Vol. 454, no. 7203, pp. 436-444.
36. Masayuki F, Yasmin H., Daisy C., Jason C., Anli C., Keith B., Tyralee G., David H., Ruliang X., Maria T.A. Innate immune signaling by Toll-like receptor-4 (TLR4) shapes the inflammatory microenvironment in colitis-associated tumors. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2009, Vol. 15, no. 7, pp. 997-1006.
37. McGettrick A.F., O'Neill L.A. Toll-like receptors: key activators of leucocytes and regulator of haematopoiesis. *Br. J. Haematol.*, 2007, Vol. 139, pp. 185-193.
38. Mills S.C., Goh P.H., Kudatsih J., Ncube S., Gurung R., Maxwell W., Mueller A. Cell migration towards CXCL12 in leukemic cells compared to breast cancer cells. *Cell Signal.*, 2016, Vol. 28, no. 4, pp. 316-324.
39. Monlish D.A., Bhatt S.T., Schuettpelz L.G. The role of Toll-like receptors in hematopoietic malignancies. *Front Immunol.*, 2016, no. 7, p. 390.
40. Paradis A., Bernier S., Dumais N. TLR4 induces CCR7-dependent monocytes transmigration through the blood-brain barrier. *J. Neuroimmunol.*, 2016, no. 295-296, pp. 12-17.
41. Patsialou A., Wyckoff J., Wang Y. Sumanta G., E. Richard Stanle, J., Condeelis S. Invasion of human breast cancer cells *in vivo* requires both paracrine and autocrine loops involving the colony-stimulating factor-1 receptor. *Cancer Res.*, 2009, Vol. 69, no. 24, pp. 9498-9506.
42. Peng G., Guo Z., Kiniwa Y. Voo K.S., Peng W., Fu T., Wang D.Y., Li Y., Wang H.Y., Wang R.F. Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4⁺ regulatory T cell function. *Science*, 2005, Vol. 309, no. 5739, pp. 1380-1384.

43. Rakoff-Nahoum S., Medzhitov R. Regulation of spontaneous intestinal tumorigenesis through the adaptor protein MyD88. *Science*, 2007, Vol. 317, no. 5834, pp. 124-127.
44. Rhee S.H., Im E., Pothoulakis C. Toll-like receptor 5 engagement modulates tumor development and growth in a mouse xenograft model of human colon cancer. *Gastroenterology*, 2008, Vol. 135, no. 2, pp. 518-528.
45. Salcedo R., Worschech A., Cardone M. Jones Y., Gyulai Z., Dai R.M., Wang E., Ma W., Haines D., O'hUigin C., Marincola F.M., Trinchieri G. MyD88-mediated signaling prevents development of adenocarcinomas of the colon: role of interleukin 18. *The Journal of Experimental Medicine*, 2010, Vol. 207, no. 8, pp. 1625-1636.
46. Schön M.P., Schön M. TLR7 and TLR8 as targets in cancer therapy. *Oncogene*, 2008, Vol. 27, no. 2, pp. 190-199.
47. Rousseau S., Martel G. Gain-of-function mutations in the toll-like receptor pathway: TPL2-Mediated ERK1/ERK2 MAPK activation, a path to tumorigenesis in lymphoid neoplasms? *Front. Cell Dev. Biol.*, 2016, no. 4, p. 50.
48. So E.Y., Ouchi T. The application of Toll like receptors for cancer therapy. *International Journal of Biological Sciences*, 2010, Vol. 6, no. 7, pp. 675-681.
49. Tazzyman S., Lewis C.E., Murdoch C. Neutrophils: key mediators of tumour angiogenesis. *Int. J. Exp Pathol.*, 2009, Vol. 90, no. 3, pp. 222-231.
50. Yu P., Lübben W., Slomka H., Gebler J., Konert M., Cai C., Neubrandt L., Prazeres da Costa O., Paul S., Dehnert S., Döhne K., Thanisch M., Storsberg S., Wiegand L., Kaufmann A., Nain M., Quintanilla-Martinez L., Bettio S., Schnierle B., Kolesnikova L., Becker S., Schnare M., Bauer S. Author information Nucleic acid-sensing Toll-like receptors are essential for the control of endogenous retrovirus viremia and ERV-induced tumors. *Immunity*, 2012, Vol. 37, no. 5, pp. 867-879.
51. Yusuf N., Nasti T.H., Long J.A. Mohammed N., Alan P.L., Hui Xu, Craig A. Elmet's Protective role of Toll-like receptor 4 during the initiation stage of cutaneous chemical carcinogenesis. *Cancer Research*, 2008, Vol. 68, pp. 615-622.

Авторы:

Свитич О.А. — д.м.н., член-корр. РАН, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Филина А.Б. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Давыдова Н.В. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Ганковская Л.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Зверев В.В. — д.б.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Svitich O.A., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; First Moscow I.M. Sechenov State Medical University; Russian National N.I. Pirogov Research Medical University; Moscow, Russian Federation

Filina A.B., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; First Moscow I.M. Sechenov State Medical University; Moscow, Russian Federation

Davydova N.V. — PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, First Moscow I.M. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation

Gankovskaya L.V. — PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology, Russian National N.I. Pirogov Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Zverev V.V., PhD, MD (Biology), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; First Moscow I.M. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 09.08.2017

Отправлена на доработку 25.09.2017

Принята к печати 12.10.2017

Received 09.08.2017

Revision received 25.09.2017

Accepted 12.10.2017