

РАЗЛИЧНЫЕ РОЛИ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ОНКОТЕРАПИИ

Е.М. Трещалина, И.Н. Михайлова, М.В. Киселевский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Елена Михайловна Трещалина treshalina@yandex.ru

В обзоре рассмотрены и проанализированы данные литературы о функциях семейства толл-подобных рецепторов (ТПР), значимых для опухолевого процесса, кратко отражены такие важные аспекты, как строение ТПР, механизмы внутриклеточной передачи сигнала, известные специфические лиганды и агонисты ТПР. Кроме того, описаны эффекты воздействия на различные ТПР с точки зрения влияния на рост самой опухоли и реакций клеточного иммунитета. Приведено сравнение неоднозначных результатов экспериментального изучения и клинического применения агонистов и антагонистов ТПР. Сделан вывод о необходимости получения информации об отсутствии стимуляции опухолевого роста *in vivo* агонистов ТПР на этапе доклинического изучения.

Ключевые слова: толл-подобные рецепторы, агонисты, антагонисты, опухолевый процесс

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-3-15-22

THE DIFFERENT ROLES OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN ONCOTHERAPY

E.M. Treshalina, I.N. Mikhaylova, M.V. Kiselevskiy

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia;
24 Kashyrskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The review considers and analyzes the literature data on the functions of the toll-like receptor family (TLR) in the development of malignant process. The structure of TLR, mechanisms of intracellular signal transduction, specific ligands antagonists and agonists of TLR are briefly reflected. Effects of various TLR from the point of view of influence on tumor growth and reactions of cellular immunity are given. The ambiguous results of experimental and clinical application of agonists and antagonists of TLR are compared. It is concluded that it is necessary to obtain additional information with the agonists of TLR at the stages of preclinical study.

Key words: toll-like receptors, agonists, antagonists, malignant process

Введение

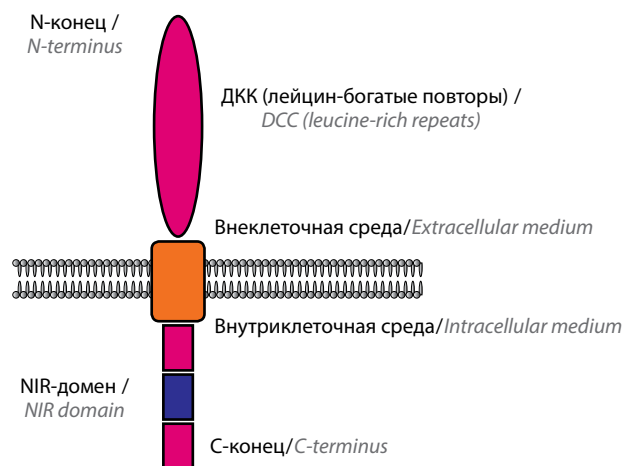
Биологические эффекты многочисленных лигандов толл-подобных рецепторов (ТПР), опосредованные врожденным и адаптивным иммунным ответом (активация дендритных клеток, провоспалительных цитокинов и цитотоксических лимфоцитов), широко изучаются [1]. В последние годы обсуждается разнонаправленное воздействие на различные подтипы ТПР, на стволовые и опухолевые клетки [2, 3].

Сведения о свойствах ТПР

Семейство ТПР человека представлено 10 видами. ТПР активируются различными лигандами — структурными компонентами бактерий, вирусов или грибов, а также продуктами разрушенных клеток. ТПР 1, 2, 4, 10 локализуются на клеточной мембране, а ТПР 3, 7, 8, 9 — в клеточных эндосомах. Набор ТПР варьирует в зависимости от типа клетки [4–6].

Структура ТПР изучена и описана в литературе довольно детально. Так, ТПР образованы 3 основными доменами: 1) богатым лейцином внеклеточным доменом; 2) трансмембранным доменом; 3) цитоплазматическим TIR-доменом, гомологичным подобному в рецепторе интерлейкина-1 (ИЛ-1), называемом толл/ИЛ-1-рецепторным (толл/интерлейкин-1-подобный рецептор, TIR) доменом. За узнавание ТПР-лиганда отвечает внеклеточный домен, который содержит 19–25 tandemных копий структурного мотива с так называемыми лейцин-богатыми повторами (LRR) (см. рисунок).

Внутриклеточный домен отвечает за образование гомо- и гетеродимеров между ТПР, т.е. с аналогичными белками или белками других ТПР. При образовании гетеродимеров их обозначают таким образом: ТПР1/2 (гетеродимер ТПР1 и ТПР2). Кроме того, внутриклеточный домен отвечает за взаимодействие



Строение ТЛР (адаптировано из [5])

The structure of a TLR (adapted from [5])

с белками-адаптерами, содержащими TIR-домены (толл/интерлейкин-1 подобный рецептор). Образование таких белковых комплексов приводит к активации ТЛР-сигнальных путей [5]. Внутриклеточная передача сигнала реализуется с участием нескольких адаптерных белков. Основным адаптером для ТЛР 1, 2, 4–10 является белок МyD88. В случае ТЛР3 адаптером служит TRIF (внутриклеточный адаптерный белок, содержащий TIR-домен, включающий интерферон β), связанный с синтезом интерферона (ИФН) 1-го типа. ТЛР-регулируемым сигнальным путем активации генов цитокинов и ИФН посвящено множество публикаций [7–17]. Механизмы, связывающие иммунные реакции и воспаление с развитием опухоли, изучены недостаточно. Известно, например, что протеогликан декорин (его растворимая форма), служащий эндогенным лигандом ТЛР2 и 4, стимулирует продукцию провоспалительных молекул, включая PDCD4 (белок программированной клеточной гибели 4) в макрофагах. Декорин также предотвращает трансляционную репрессию PDCD4 путем снижения активности трансформирующего фактора роста- β 1 и обилия онкогенного miR-21, трансляционного ингибитора PDCD4. Растворимая форма внеклеточного матрикса декорина контролирует воспаление и рост опухоли через PDCD4 и miR-21 (микроРНК-21), а увеличение количества PDCD4 приводит к снижению высвобождения цитокина ИЛ-10, усиливая противовоспалительный профиль. Таким образом, декорин-сигналинг задерживает рост опухолевых ксенотрансплантатов [11].

Опухолевые эффекты ТЛР

На протяжении первого десятилетия XXI века были выявлены факты экспрессии ТЛР в клетках злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, репродуктивных органов, легкого, головы

и шеи, головного мозга, меланомы [18–24]. Ингибирование ТЛР с помощью siРНК или в сочетании с классическими цитостатиками и/или иммунокорректорами сопровождалось в ряде случаев ингибированием роста и/или снижением уровня клеточной злокачественности [24]. Активация ТЛР7, ТЛР8 специфическими агонистами приводила к промоции опухолевого роста, сопровождаемого повышенной экспрессией антиапоптотических белков [20]. В то же время воздействие ТЛР3 на полиинозин-полицитидиловую двуспиральную РНК запускало апоптоз в клетках рака молочной железы и меланомы [25]. Таким образом, можно заметить, что стимуляция ТЛР приводит к неоднозначной ответной реакции опухолевых клеток в зависимости от типа ТЛР.

Стимуляция иммунного ответа на опухолевые антигены вследствие снижения толерантности к аутоантигенам позволила отнести лиганды ТЛР к вакцинным адъювантам [26–29]. Стимулирующее действие ТЛР неизбирательно и может распространяться на опухолевый процесс. Исследования в этом направлении показали, что на фоне двойственного характера активационного действия можно получить промоцию опухолевого роста [30–35]. В клинических условиях выявлено прогрессирование опухолевого процесса при хроническом лимфолейкозе и различных солидных новообразованиях [36–39].

Эффекты, вызываемые ТЛР в клетках различных типов опухолей, суммированы в кратком обзоре 2013 г. (табл. 1). На основании приведенных данных авторы предлагают обосновывать выбор терапевтических агонистов ТЛР профилем вызываемых клеточных реакций и их функциональными последствиями для данного типа рака [37].

Таким образом, онкологическую направленность ТЛР определяют следующие эффекты: 1) арест клеточного цикла, подавление пролиферации, апоптоз, некроз; 2) подавление нейтрофильной инфильтрации, проницаемости и воспаления легкого, увеличение ICAM I, ИФН1-го типа и NO. Такая коллаборация обеспечивает контроль опухолевой прогрессии. На основании приведенных данных можно говорить о неоднозначности влияния активации ТЛР на опухоли. Показана стимулирующая роль ТЛР4 в опухолевой прогрессии за счет ускользания опухоли от иммунологического контроля, благодаря индукции иммуносупрессивных цитокинов и воспалительных реакций. Однако ТЛР3 и ТЛР5 на опухолевых клетках проявляют апоптотические эффекты и подавляют пролиферацию опухолей разных локализаций, поэтому можно говорить о возможностях использования их ингибиторных функций в онкотерапии.

В 2016 г. были проанализированы результаты клинического изучения взаимодействия ТЛР с различными лигандами с точки зрения влияния на опухолевый

Таблица 1. Эффекты, вызываемые ТПР в опухолевых клетках (адаптировано из [37])

Table 1. Effects caused by TLR in tumor cells (adapted from [37])

ТПР TLR	Локализация опухоли Tumor location	Направленность опухолевого эффекта Tumor effect	
		Стимуляция Stimulation	Ингибирование Inhibition
ТПР2 TLR2	Рак желудка Gastric cancer	Воспаление, васкуляризация, метастазирование, ↑ ИЛ-8, COX-2, PGE2 Inflammation, vascularization, metastasis, ↑ IL-8, COX-2, PGE2	—
ТПР3 TLR3	Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	Иммуносупрессия, ↑ ИЛ-6, NO Immunosuppression, ↑ IL-6, NO	—
	Рак молочной железы Breast cancer		Апоптоз, ИФН 1-го типа Apoptosis, ↑ IFN type 1
	Рак кишечника Colon cancer		Апоптоз Apoptosis
	Рак шейки матки Cervical cancer		Апоптоз Apoptosis
	Рак головы и шеи Head and neck cancer		Апоптоз, некроз, ICAM 1 Apoptosis, necrosis, ↑ ICAM 1
	Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma		Апоптоз Apoptosis
	Меланома Melanoma		Подавление пролиферации, апоптоз Proliferation suppression, apoptosis
ТПР4 TLR4	Миелома Myeloma	—	Апоптоз, ИФН 1-го типа Apoptosis, ↑ IFN type 1
	Рак легкого Lung cancer	Пролиферация и выживание Proliferation and survival	Апоптоз Apoptosis
	Рак предстательной железы Prostate cancer		Воспаление, апоптоз Inflammation, apoptosis
	Рак молочной железы Breast cancer	Жизнеспособность, иммунное ускользание, ↑ VEGF, NO, ИЛ-6, ИЛ-12, MMPs Viability, immune escape, ↑ VEGF, NO, IL-6, IL-12, MMPs	—
	Рак кишечника Colon cancer	Воспаление, рост новообразования, иммунное ускользание, ↑ B7–H2, B7–H2, Fas↓ Inflammation, tumor growth, immune escape, ↑ B7–H2, B7–H2, Fas↓	—
	Рак желудка Gastric cancer	Пролиферация Proliferation	—
	Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	Канцерогенез Carcinogenesis	—
	Рак легкого Lung cancer	Иммуносупрессия, иммунное ускользание, подавление апоптоза, ↑ TGF-β, VEGF, ИЛ-8 Immunosuppression, immune escape, apoptosis suppression, ↑ TGF-β, VEGF, IL-8	Подавление проницаемости и воспаления легкого Suppression of lung permeability and pneumonia
	Меланома Melanoma	Канцерогенез Carcinogenesis	—

Окончание таблицы 1

The end of the table 1

ТПР TLR	Локализация опухоли Tumor location	Направленность опухолевого эффекта Tumor effect	
		Стимуляция Stimulation	Ингибирование Inhibition
ТПР5 TLR5	Рак молочной железы Breast cancer	—	Подавление пролиферации, нейтрофильной инфильтрации, некроз Suppression of proliferation and neutrophilic infiltration, necrosis
	Рак головы и шеи Head and neck cancer	—	Подавление пролиферации, апоптоз Proliferation suppression, apoptosis
	Рак кишечника Colon cancer	—	
	Рак желудка Gastric cancer	Пролиферация, ↑ИЛ-8, ТНФ-α, ИЛ-8 Proliferation, ↑IL-8, TNF-α, IL-8	—
ТПР7/8 TLR7/8	Рак легкого Lung cancer	Пролиферация, выживаемость, лекарственная резистентность, ↑метастазирование, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ГМ-КСФ, VEGFR2, Bcl-2 Proliferation, survival, drug resistance, ↑metastasis, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, VEGFR2, Bcl-2	—
ТПР9 TLR9	Рак молочной железы Breast cancer	Метастазирование, ↑ММР Metastasis, ↑MMP	—
	Рак желудка Stomach cancer	Метастазирование, ↑COX-2 Metastasis, ↑COX-2	—
	Глиобластома Glioblastoma	Метастазирование Metastasis	Арест клеточного цикла, NO Cell cycle arrest, NO
	Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	Пролиферация, выживаемость, лекарственная резистентность Proliferation, survival, drug resistance	
	Рак легкого Lung cancer	Пролиферация, выживаемость, ↑ИЛ-1, -6, -8 Proliferation, survival, ↑IL-1, IL-6, IL-8	—
	Нейробластома Neuroblastoma	—	Подавление пролиферации, апоптоз Proliferation suppression, apoptosis
	Рак яичников Ovarian cancer	Метастазирование Metastasis	—
	Рак предстательной железы Prostate cancer	Пролиферация, подавление апоптоза Proliferation, apoptosis suppression	—

Примечание. ИЛ — интерлейкин; COX-2 — селективные ингибиторы циклооксигеназы; PGE2 — простагландин E2; ИФН — интерферон; ICAM 1 — антитела к CD54; MMPs — матриксные металлопротеиназы; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; NO — окись азота; TGF-β — трансформирующий фактор роста β; ГМ-КСФ — гранулоцитарно макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Note. IL — interleukin; COX-2 — selective cyclooxygenase inhibitors; PGE2 — prostaglandin E2; IFN — interferon; ICAM 1 — antibodies to CD54; VEGF — vascular endothelial growth factor; NO — nitrogen oxide; TGF-β — transforming growth factor-β; GM-CSF — Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

процесс (табл. 2) [40]. Показано, что стимуляция прогрессии новообразований регистрируется нечасто и при конкретных локализациях опухолей. Однако настораживает тот факт, что одни и те же эндогенные

лиганды оказывают на разные опухоли противоположные эффекты.

Лиганд ТПР4 — липополисахарид в случае гепатоцеллюлярной карциномы и рака шейки матки является

Таблица 2. Различная роль лигандов ТПР в опухолевой терапии (адаптировано из [40])

Table 2. Different role of TLR ligands in tumor therapy (adapted from [40])

ТПР TLR	Лиганд ТПР TLR ligand	Локализация опухоли Tumor location	Роль Role
ТПР2 TLR2	Нейтрофилактивирующий белок <i>H. pylori</i> (HP-NAP) Neutrophil-activating protein <i>H. pylori</i> (HP-NAP)	Рак яичка Ovarian cancer	Ингибитор Inhibitor
ТПР3 TLR3	Полиинозин-полицитидиловая двуспиральная РНК (Poly (I : C) – dsRNA) Polyinosinic-polycytidylic double-stranded RNA (Poly (I : C) – dsRNA)	Рак легкого Lung cancer	Ингибитор Inhibitor
		Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	
	Полиаденил-полиуридиловая двуспиральная РНК (Poly (A : U) – dsRNA) Polyadenylic-polycytidylic double-stranded RNA (Poly (A : U) – dsRNA)	Рак желудка Gastric cancer	Ингибитор Inhibitor
		Рак молочной железы Breast cancer	Ингибитор Inhibitor
ТПР 2/4 TLR 2/4	Сол-токсин Coly-toxin	Меланома Melanoma	Ингибитор Inhibitor
ТПР4 TLR4	Липополисахарид Lipopolysaccharide	В-клеточный гемобластоз B-cell hemoblastosis	Ингибитор Inhibitor
		Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	Стимулятор Stimulant
		Рак шейки матки Cervical cancer	
ТПР5 TLR5	Флагеллин (<i>H. pylori</i>) Flagellin (<i>H. pylori</i>)	Гепатобластома Gepatoblastoma	Ингибитор Inhibitor
		Рак молочной железы Breast cancer	Ингибитор Inhibitor
	СВЛБ502 из флагеллина Flagellin CBLB502	Рак желудка Stomach cancer	Стимулятор Stimulant
ТПР7/8 TLR7/8	Имиквимод Imiquimod	Рак легкого Lung cancer	Ингибитор Inhibitor
	852A	Рак кожи Skin cancer	Ингибитор Inhibitor
	МикроРНК MicroRNA	Гемобласты Hematological malignances	Ингибитор Inhibitor
ТПР9 TLR9	СрГ лигодезоксинуклеотид (ODN) CpG ligodeoxynucleotide (ODN)	Рак легкого Lung cancer	Стимулятор Stimulant
	Онколитический вирус СрГ Oncolytic CpG virus	Немелкоклеточный рак легкого Non-small cell lung cancer	Ингибитор Inhibitor
		Рак легкого Lung cancer	Ингибитор Inhibitor

стимулятором опухолевого процесса, тогда как при гепатобластоме, напротив, тормозит рост опухоли.

Флагеллин (*H. pylori*) – лиганд ТПР5 при раке желудка способствует опухолевой промоции, а при раке легкого и молочной железы выступает как опухолевый ингибитор.

МикроРНК – агонист ТПР7/8 играет стимулирующую роль при раке легкого, но другие агонисты

этих рецепторов в клетках острого миелоидного лейкоза – имиквимод и 852A – являются ингибиторами.

Активация ТПР1/ТПР2 также приводила к индукции апоптоза через р38 МАРК-зависимый путь [15].

Было высказано предположение, что причиной такой двойственности эффектов бактериальных ТПР (липополисахарид – лиганд ТПР4, флагеллин – лиганд ТПР5 и липопротеины – лиганды ТПР2) может

служить их загрязнение белками теплового шока с образованием патогенассоциированных комплексов [41, 42]. Раскрытие механизмов двойственного характера действия ТПР на клетках опухолей разной локализации имеет ключевое значение для эффективного использования агонистов ТПР в терапии онкологических заболеваний.

Заключение

Сегодня можно подвести промежуточные итоги результатов модуляции активности ТПР в опухолях различной локализации и клеточного состава. Для окончательной оценки значимости ТПР в противоопухолевой терапии требуется получение дополнительной более однозначной информации на доклиническом этапе и в клинике. Краткий анализ данных литературы (публикации до 2018 г., суммированы в табл. 1 и 2), демонстрирует возможную связь ТПР3 и ТПР5 с противоопухолевыми эффектами. Напротив, активация ТПР4 чаще приводит к стимуляции опухолевого процесса. Накопленная информация об эффектах ТПР2 и ТПР9 в клетках и опухолях имеет неоднозначный характер. Механизмы ТПР-сигнальных реакций в опухолевых клетках включают синтез цитокинов, факторов пролиферации, апоптоза и клеточной дифференцировки, которые регулируются универсальным фактором транскрипции NF- κ B [38, 42, 43]. В ТПР-индуцируемых процессах активно участвуют макрофаги и дендритные клетки, реакции которых подвержены иммуносупрессии со стороны опухолевых факторов. Профили экспрессии ТПР в опухолевых клетках различаются в зависимости от их происхождения и локализации. Поэтому для изучения эффектов агонистов ТПР важен выбор адекватной клеточной модели, которая позволит с большей вероятностью переносить результаты экспериментального изучения агонистов ТПР в клинику. Разнонаправленные эффекты одного вида ТПР заставляют внимательно относиться к оценке его терапевтической значимости.

Обязательно надо учитывать прогноз соотношения риска и пользы и выбирать чувствительную опухолевую модель при доклиническом изучении [44, 45]. Появившиеся за последние 2 года публикации [46–48] свидетельствуют об активном поиске таких моделей с углубленным анализом Т-клеточных реакций. В разных исследованиях подтверждается неоднозначная роль активации ТПР4 на иммунокомпетентных и опухолевых клетках [11, 12, 45, 49]. Модуляция ТПР4 растительным пептидогликаном иммуномаксом подавляет прогрессирование метастатического рака молочной железы. Дальнейшего изучения требует описанное подавление метастатической активности активированных липополисахаридом опухолевых клеток антагонистом ТПР2/4, действующим через p38 и ERK1/2 сигнальный путь [50–52]. Следует иметь в виду, что между разными видами ТПР возможны перекрестные взаимодействия, что может приводить к неожиданным эффектам.

Существует ряд нерешенных проблем с путями введения агонистов и антагонистов ТПР в организм. Так, агонист ТПР4, введенный интратуморально, индуцирует антиопухолевые иммунные ответы и вызывает опухолевую регрессию, но такой способ введения не всегда приемлем. Стимуляция гематогенного метастазирования при увеличении внутриопухолевого давления продемонстрирована на меланоме B16/F10 с гиперэкспрессией Т-катгерина и характерной васкулогенной мимикрией [49].

Мы поддерживаем сложившееся мнение [52, 53] о значимой роли ТПР в иммунологическом контроле онкологического заболевания и процессов клеточной регуляции (пролиферации, апоптоза, аутофагии и системы интерферона). Все это свидетельствует об обоснованном интересе к изучению терапевтических возможностей ТПР в онкологии. При этом двойственный и неоднозначный характер функций ТПР на опухолях различного происхождения диктует необходимость продолжения всестороннего экспериментального доклинического изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чикилева И.О., Караулов А.В., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В. Двойственная роль толл-подобных рецепторов в регуляции противоопухолевого ответа. Иммунология 2010;(1):52–5. [Chikileva I.O., Karaulov A.V., Anisimova N.Yu., Kiselevskiy M.V. The dual role of toll-like receptors in the regulation of the antitumor response. Immunology = Immunologiya 2010;(1):52–5. (In Russ.)].
2. Alvarado A.G., Thiagarajan P.S., Mulkearns-Hubert E.E. et al. Glioblastoma cancer stem cells evade innate immune suppression of self-renewal through reduced TLR4 expression. Cell Stem Cell 2017;20(4):450–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.12.001>.
3. Chen D., Wu M., Li Y. et al. Targeting BMI1 + cancer stem cells overcomes chemoresistance and inhibits metastases in squamous cell carcinoma. Cell Stem Cell 2017;20(5):621–34. DOI: [10.1016/j.stem.2017.02.003](https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.02.003).
4. Jin M.S., Lee J.-O. Structures of the toll-like receptor family and its ligand complexes. Immunity 2008;29:182–91. DOI: [10.1016/j.immuni.2008.07.007](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.07.007).
5. Chistyakov D.V., Aleshin S., Sergeeva M.G. and Reiser G. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor β/δ expression and activity levels by toll-like receptor agonists and MAP kinase inhibitors in rat astrocytes. J Neurochem 2017;20(5):621–34.

- 2014;130(4):563–74.
DOI: 10.1111/jnc.12757.
6. Randhawa A.K., Hawn T.R. Toll-like receptors: their roles in bacterial recognition and respiratory infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6(4):479–95.
DOI: 10.1586/14787210.6.4.479.
7. Merline R., Moreth K., Beckmann J. et al. Signaling by the matrix proteoglycan decorin controls inflammation and cancer through PDCD4 and microRNA-21. *Sci Signal* 2011;4(199):75.
DOI: 10.1126/scisignal.2001868.
8. Gharbaran R. Advances in the molecular functions of syndecan-1 (SDC1/CD138) in the pathogenesis of malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(1):1–17.
DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.12.003.
9. Shi X., Liang W., Yang W. et al. Decorin is responsible for progression of non-small-cell lung cancer by promoting cell proliferation and metastasis. *Tumour Biol* 2015;36(5):3345–54.
DOI: 10.1007/s13277-014-2968-8.
10. Суховских А.В., Григорьева Э.В. Тканеспецифичность экспрессии протеогликанов в различных типах опухолей человека. *Успехи молекулярной онкологии* 2016;3(1):53–60.
DOI: 10.17650/2313-805X-2016-3-1-53-60. [Suhovskih A.V., Grigor'eva E.V. Tissue-specificity of proteoglycans expression in different cancers.. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in molecular oncology* 2016;(3):53–60. (In Russ.)].
11. Соколова Т.М., Полосков В.В., Бурова О.С. и др. Действие интерферонов и индукторов интерферонов на экспрессию генов рецепторов TLR/RLR и дифференцировку опухолевых линий клеток THP-1 и HCT-116. *Российский биотерапевтический журнал* 2016(15):3:28–33.
DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-3-28-33. [Sokolova T.M., Poloskov V.V., Burova O.S. et al. Action interferons and IFN-inductors on TLR/RLRs genes expression and differentiation of tumor cell lines THP-1 and HCT-116. *Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal* = *Russian Journal of Biotherapy* 2016;15(3):28–33 (In Russ.)].
12. He W., Liu Q., Wang L. et al. TLR4 signaling promotes immune escape of human lung cancer cells by inducing immunosuppressive cytokines and apoptosis resistance. *Mol Immunol* 2007;(44):2850–9.
DOI: 10.1016/j.molimm.2007.01.022.
13. Bertin S., Pierrefite-Carle V. Autophagy and toll-like receptors: a new link in cancer cells. *Autophagy* 2008;4:1086–9.
DOI: 10.4161/auto.7138.
14. Nystrom S., Antoine D.J., Lundback P. et al. TLR activation regulates damage-associated molecular pattern isoforms released during pyroptosis. *Embo J* 2013;32:86–99.
DOI: 10.1038/emboj.2012.344.
15. Narayanan K.B., Park H.H. Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain-mediated cellular signaling pathways. *Apoptosis* 2015;20(2):196–209.
DOI: 10.1007/s10495-014-1073-1.
16. Eriksson M., Peña-Martínez P., Ramakrishnan R. et al. Agonistic targeting of TLR1/TLR2 induces p38 MAPK-dependent apoptosis and NFκB-dependent differentiation of AML cells. *Blood Adv* 2017;1(23):2046–57.
DOI: 10.1182/bloodadvances.2017006148.
17. Sipos F., Kiss A.L., Constantinovits M. et al. Modified genomic self-DNA influences in vitro survival of HT29 tumor cells via TLR9- and autophagy signaling. *Pathol Oncol Res* 2018.
DOI: 10.1007/s12253-018-0544-z.
18. Szczepanski M.J., Czystowska M., Szajnik M. et al. Triggering of Toll-like receptor 4 expressed on human head and neck squamous cell carcinoma promotes tumor development and protects the tumor from immune attack. *Cancer Res* 2009;69(7):3105–13.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3838.
19. Yang H., Zhou H., Feng P. et al. Reduced expression of Toll-like receptor 4 inhibits human breast cancer cells proliferation and inflammatory cytokines secretion. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29(1):92.
DOI: 10.1186/1756-9966-29-92.
20. Cherfils-Vicini J., Platonova S., Gillard M. et al. Triggering of TLR7 and TLR8 expressed by human lung cancer cells induces cell survival and chemoresistance. *J Clin Invest* 2010;120(4):1285–97.
DOI: 10.1172/JCI36551.
21. Sheyhidin I., Nabi G., Hasim A. et al. Overexpression of TLR-3, TLR-4, TLR-7 and TLR-9 in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011;17(32):3745–51.
DOI: 10.1007/s00262-011-1057-8.
22. Saint-Jean M., Knol A.C., Nguyen J.M. et al. TLR expression in human melanoma cells. *Eur J Dermatol* 2011;21(6):899–905.
DOI: 10.1684/ejd.2011.1526.
23. Petricevic B., Vrbancic D., Jakic-Razumovic J. et al. Expression of Toll-like receptor 4 and beta 1 integrin in breast cancer. *Med Oncol* 2012;29(2):486–94.
DOI: 10.1007/s12032-011-9885-0.
24. Ye K., Wu Yi., Sun Ya. et al. TLR4 siRNA inhibits proliferation and invasion in colorectal cancer cells by downregulating ACAT1 expression. *Life Sciences* 2016;155:133–9.
DOI: 10.1016/j.lfs.2016.05.0120024-3205.
25. Bianchi F., Pretto S., Tagliabue E. et al. Exploiting poly (I : C) to induce cancer cell apoptosis. *Cancer Biol Ther* 2017;18(10):47–756.
DOI: 10.1080/15384047.2017.1373220.
26. Haining W.N., Davies J., Kanzler H. et al. CpG oligodeoxynucleotides alter lymphocyte and dendritic cell trafficking in humans. *Clin Cancer Res* 2008;14(17):5626–34.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0526.
27. Katsuda M., Iwahashi M., Matsuda K. et al. Peptide vaccine therapy with TLR-9 agonist for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Gan to Kagaku Ryoho* 2011;38(12):1942–4.
28. Rapoport A.P., Aquino N.A., Stadtmayer E.A. et al. Combination immunotherapy after ASCT for multiple myeloma using MAGE-A3/Poly-ICLC immunizations followed by adoptive transfer of vaccine-primed and costimulated autologous T cells. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1355–65.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2817.
29. Волков М.Ю. Роль Toll-подобных рецепторов и их эндогенных лигандов в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология* 2016;54(1):78–85. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-78-85. [Volkov M.Yu. Role of Toll-like receptors and their endogenous ligands in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice* 2016;54(1):78–85 (In Russ.)].
30. Weigel B.J., Cooley S., DeFor T. et al. Prolonged subcutaneous administration of 852A, a novel systemic toll-like receptor 7 agonist, to activate innate immune responses in patients with advanced hematologic malignancies. *Am J Hematol* 2012;87(10):953–6.
DOI: 10.1002/ajh.23280.
31. Kazma R., Mefford J.A., Cheng I. et al. Association of the innate immunity and inflammation pathway with advanced prostate cancer risk. *PLoS One* 2012;7(12):51680.
DOI: 10.1371/journal.pone.0051680.
32. Li C., Li H., Jiang K. et al. TLR4 signaling pathway in mouse Lewis lung cancer cells promotes the expression of TGF-β1 and IL-10 and tumor cells migration. *Biomed Mater Eng* 2014;24(1):869–75.
DOI: 10.3233/BME-130879.
33. Zhang X., Xu J., Ke X. et al. Expression and function of Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells from patients with ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64(3):275–86. DOI: 10.1007/s00262-014-1632-x.
34. Palani C.D., Ramanathapuram L., Lam-Ubol A., Kurago Z.B. Toll-like receptor 2

- induces adenosine receptor A2a and promotes human squamous carcinoma cell growth via extracellular signal regulated kinases 1/2. *Oncotarget* 2017;9(6):6814–6829. DOI: 10.18632/oncotarget.23784.
35. Liang P., Guo J., Li S. et al. Prevention of prostate tumor development by stimulation of antitumor immunity using a standardized herbal extract (Deep Immune®) in TRAMP mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018;9707543. DOI: 10.1155/2018/9707543.
 36. Geller M.A., Cooley S., Argenta P.A. et al. Toll-like receptor-7 agonist administered subcutaneously in a prolonged dosing schedule in heavily pretreated recurrent breast, ovarian, and cervix cancers. *Cancer Immunol. Immunother* 2010;59(12):1877–84. DOI: 10.1007/s00262-010-0914-1.
 37. Falke J., Lammers R.J., Arentsen H.C. et al. Results of a phase I dose escalation study of intravesical TMX-101 in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2013;189(6):2077–82. DOI: 10.1016/j.juro.2012.11.150.
 38. Isambert N., Fumoleau P., Paul C. et al. Phase I study of OM-174, a lipid A analogue, with assessment of immunological response, in patients with refractory solid tumors. *BMC Cancer* 2013;13:172. DOI: 10.1186/1471-2407-13-172.
 39. Kaczanowska S., Joseph A.M., Davila E. TLR agonists: our best frenemy in cancer. *Immunotherapy J Leukoc Biol* 2013;93:847–63. DOI: 10.1189/jlb.1012501.
 40. Shi M., Chen X., Ye K. et al. Application potential of toll-like receptors in cancer immunotherapy: Systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(25):3951. DOI: 10.1097/MD.0000000000003951.
 41. Tsan M.F., Gao B. Heat shock proteins and immune system. *J Leukoc Biol* 2009;85(6):905–10. DOI: 10.1189/jlb.0109005.
 42. Лазанович В.А., Маркелова Е.В., Смирнов Г.А., Смолина Т.П. Клиническая значимость экспрессии Toll2, Toll4, CD14, HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология* 2015;17(3):221–228. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-3-221-228. [Lazanovich V.A., Markelova E.V., Smirnov G.A., Smolina T.P. Clinical significance of Toll2, Toll4, CD14, and HLA-DR expression on the monocytes in patients with sepsis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2015;17(3):221–8 (In Russ.)].
 43. Барышникова М.А., Косоруков В.С. Адьюванты в вакцинотерапии опухолей. *Российский биотерапевтический журнал* 2018;17(4):36–44. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-36-44. [Baryshnikova M.A., Kosorukov V.S. Cancer vaccine adjuvants *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2018;17(4):36–44. (In Russ.)].
 44. Бережная Н.М. Toll-лике рецепторы и онкогенез. *Онкология* 2013;15(2):76–86. [Berezhnaya N.M. Toll-like receptors and oncogenesis. *Onkologiya = Oncology* 2013;15(2):76–86 (In Russ.)].
 45. Stone G.W., Barzee S., Snarsky V. et al. Nanoparticle-delivered multimeric soluble CD40L DNA combined with Toll-Like Receptor agonists as a treatment for melanoma. *PLoS One* 2009;4(10):7334. DOI: 10.1371/journal.pone.0007334.
 46. Ghochikyan A., Pichugin A., Bagaev A. et al. Targeting TLR-4 with a novel pharmaceutical grade plant derived agonist, Immunomax®, as a therapeutic strategy for metastatic breast cancer. *J Transl Med* 2014;12:322. DOI: 10.1186/s12967-014-0322-y.
 47. Klein J.C., Moses K., Zelinskyy G. et al. Combined toll-like receptor 3/7/9 deficiency on host cells results in T-cell-dependent control of tumour growth. *Nat Commun* 2017;8:14600. DOI: 10.1038/ncomms14600.
 48. Zahm C.D., Colluru V.T., McIlwain S.J. et al. TLR Stimulation During T-cell Activation Lowers PD-1 Expression on CD8+ T Cells. *Cancer Immunol Res* 2018;6(11):1364–74. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0243.
 49. Bhatia S., Miller N.J., Lu H. et al. Intratumoral G100, a TLR4 agonist, induces antitumor immune responses and tumor regression in patients with Merkel cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2018. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0469.
 50. Rubina K.A., Surkova E.I., Semina E.V. et al. T-Cadherin Expression in Melanoma Cells Stimulates Stromal Cell Recruitment and Invasion by Regulating the Expression of Chemokines, Integrins and Adhesion Molecules. *Cancers (Basel)* 2015;7(3):1349–70. DOI: 10.3390/cancers70308400.
 51. Florea I.D., Karaoulani Ch. Epigenetic Changes of the Immune System with Role in Tumor Development. Ch.11. In: *Cancer Epigenetics for Precision Medicine: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. Eds.: R.G. Dumitrescu, M. Verma, Springer Science + Business Media, LLC. 2018;1856:203–17. DOI: 10.1007/978-1-4939-8751-1_11.
 52. Tang Y.M., Cao Q.Y., Guo X.Y. et al. Inhibition of p38 and ERK1/2 pathways by Sparstolonin B suppresses inflammation-induced melanoma metastasis. *Biomed Pharmacother* 2018;98:382–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.12.047.
 53. Tartey S., Takeuchi O. Pathogen recognition and Toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells. *Int Rev Immunol* 2017;36(2):57–73. DOI: 10.1080/08830185.2016.1261318.

Вклад авторов

Е.М. Трещалина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
И.Н. Михайлова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
М.В. Киселевский: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.M. Treshalina: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
I.N. Mikhaylova: developing the research design. obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
M.V. Kiselevskiy: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.М. Трещалина/E.M. Treshalina: <https://orcid.org/0000-0002-3878-3958>
И.Н. Михайлова/I.N. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-7659-6045>
М.В. Киселевский/M.V. Kiselevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 19.02.2019. Принята в печать: 05.08.2019.

Article received: 19.02.2019. Accepted for publication: 05.08.2019.