

Размещено на [http: //www. allbest. ru/](http://www.allbest.ru/)

Введение

Толл-подобные рецепторы (TLR) являются главными компонентами системы врожденного иммунитета, которые опосредуют специфическое распознавание эволюционно консервативных молекулярных структур патогенов (PAMP - pathogen associated molecular patterns). Толл-подобные рецепторы представлены на клетках разного типа - от эпителиальных до иммунокомпетентных. Как известно, при связывании TLR с собственными лигандами происходит активация ряда адаптерных белков и киназ, которые участвуют в индукции ключевых провоспалительных факторов. Итогом такой индукции является развитие как врожденного иммунного ответа в результате усиления экспрессии ряда антиапоптотических белков, провоспалительных цитокинов, антибактериальных белков, так и приобретенного иммунного ответа через созревание дендритных клеток, презентации антигена и т.д. Благодаря своей способности усиливать специфические и неспецифические иммунные реакции организма агонисты Толл-подобных рецепторов нашли применение не только в терапии инфекционных заболеваний, но также в качестве адъювантов в химиотерапии различных злокачественных новообразований. Однако к настоящему моменту описаны принципиально различные эффекты TLR на опухоли. С одной стороны, показано, что TLR (и их лиганды) могут выступать в роли супрессоров опухолевого роста, с другой стороны, TLR могут стимулировать опухолевую прогрессию и влиять на устойчивость опухолей к химиотерапии. В представленном обзоре обобщены данные о влиянии TLR и их агонистов на рост опухоли, а также проанализированы основные механизмы, лежащие в основе таких различий.

Список сокращений TLR - Толл-подобные рецепторы; ЛПС - липополисахарид; NF- κ B - ядерный фактор транскрипции κ B; PRR - паттерн-распознающие рецепторы; PAMP - патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; DAMP - молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением; IRF - интерферонрегулирующий фактор, оци дцРНК - одной двухцепочечная рибонуклеиновая кислота; TNF- β - фактор некроза опухоли β ; IL - интерлейкин; IFN - интерферон; NK-клетки - естественные киллеры; мРНК - малые интерферирующие РНК; TGF - трансформирующий фактор роста.

1. История открытия

рецептор иммунный противоопухолевый патоген

В 1985 году при исследовании различных мутаций у мушки-дрозофилы знаменитый немецкий биолог Кристиана Ньюсляйн-Фольхард обнаружила личинок-мутантов с недоразвитой вентральной частью тела. Её немедленная реплика была «Das war ja

toll!» («Вот это класс!»). Эпитет толл (классный) был позднее дан соответствующему гену в качестве его названия.

В 1996 году выяснилось, что этот ген отвечает не только за дорзовентральную поляризацию при эмбриональном развитии, но и за устойчивость дрозофилы к грибковой инфекции. Это открытие французского ученого Жюля Хоффмана было удостоено Нобелевской премии 2011 года. В 1997 году Руслан Меджитов и Чарльз Джонуэйиз Йельского университета обнаружили толл-подобный гомологичный ген у млекопитающих (сейчас он носит название TLR4).[2] Оказалось, что TLR4 вызывает активацию ядерного фактора каппа-В NF-кВ таким же образом как, и интерлейкин-1. Наконец, в 1998 году выяснилось, что лигандом для рецептора является компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий липополисахарид.

2. TLR иммунной системы

2.1 Структура TLR

По своей структурной организации TLR относятся к семейству рецепторов IL-1 (IL-1R). TLR - это трансмембранные белки, которые экспрессируются на поверхности клетки и в субклеточных компартментах (таких, как эндосомы). Локализация TLR связана с типом распознаваемого им лиганда. Так, TLR 1, 2, 4, 5, 6, связывающие структурные бактериальные компоненты, локализуются на поверхности клеток, тогда как TLR 3, 7, 8, 9, распознающие преимущественно вирус-ассоциированные структуры - нуклеиновые кислоты (дцРНК, оцРНК, ДНК), находятся в эндосомах, где взаимодействуют с лигандами после депротенинизации вирионов.

В структуре TLR выделяют N-концевой лейцинбогатый (LRR) домен, ответственный за связывание лигандов, трансмембранный домен и C-концевой внутриклеточный сигнальный домен (гомологичный внутриклеточному домену IL-1R).

TLR экспрессируются в большинстве типов клеток организма человека, включая негемопоэтические эпителиальные и эндотелиальные клетки. Количество одновременно экспрессируемых TLR и их сочетание специфичны для каждого типа клеток, а больше всего TLR в клетках гемопоэтического происхождения, таких, как макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки

В настоящий момент у млекопитающих идентифицировано 13 различных TLR, у человека - 10 и 12 у мышей. TLR с 1-го по 9-й консервативны у человека и мыши.

Однако существуют и различия. Ген, кодирующий TLR10, обнаружен только у человека, а TLR11 - у обоих видов, но функционален только у мышей.

Главная особенность TLR, отличающая их от рецепторов приобретенного иммунитета (Ти В-клеточные рецепторы), состоит в их способности распознавать не уникальные эпитопы, а эволюционно консервативные патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP), широко представленные у всех классов микроорганизмов и вирусов независимо от их патогенности. Специфичность распознавания PAMP достаточно хорошо изучена у большинства TLR, сегодня известны лиганды TLR 1-9 и 11 (рис. 1). Биологическая роль и специфичность TLR10 (человек), 12 и 13 (мышь) остаются неизвестными.

Наиболее известные микробные лиганды TLR:

бактериальные липопептиды, липотейхоевая кислота и пептидогликаны;

липоарабидоманнан микобактерий; компонент клеточной стенки грибов зимозан, которые связываются с TLR2, образующим гетеродимеры с TLR1, TLR6 и CD14; ЛПС грамотрицательных бактерий, лиганд TLR4;

компонент жгутиков бактерий - флагеллин, активирующий TLR5; профиллин-подобные структуры простейших, связывающиеся с TLR11;

ДНК (неметилированные CpG-последовательности), распознаваемая TLR9;

дцРНК - лиганд TLR3;

оцРНК - лиганды TLR7 и TLR8.

Недавно было показано, что TLR могут активироваться многими эндогенными молекулами - алларминами (гиалуроновая кислота, белки теплового шока и др.), которые появляются при разрушении тканей. Эти гетерогенные по своей природе и структуре соединения (PAMP и аллармины), распознаваемые TLR, в настоящее время объединяют в одно семейство, именуемое DAMP (damage associated molecular patterns)

2.2 Взаимодействие TLR с собственными лигандами

Теперь от описания структуры и функций TLR перейдем к событиям, разворачивающимся после их связывания с собственными лигандами.

Связывание лиганда с TLR инициирует каскад сигналов, берущих начало от цитоплазматических TIR-доменов TLR. Сигнал от TIR-домена через адаптерные молекулы MyD88 (myeloid differentiation factor 88), TIRAP (TIR-доменсодержащие адаптеры), TICAM1 (TRIF), TICAM2 (TIR-containing adapter molecule) передается на соответствующие киназы (TAK, IKK, TBK, MAPK, JNKs, p38, ERK, Akt и др.), которые дифференциально активируют факторы транскрипции (NF- κ B, AP-1 и IRF), ответственные за экспрессию различных провоспалительных и антимикробных факторов. При этом все TLR, кроме TLR3, передают сигнал на киназы, используя MyD88. TLR3 передает сигнал через TICAM1, а TLR4 и через MyD88, и через TICAM1. Активация того или иного фактора определяется типом TLR, от которого передается сигнал. Так, практически все TLR (TLR2 и его корецепторы - TLR1 и TLR6, а также TLR4-9, TLR11), связываясь с собственными лигандами, способны активировать NF- κ B - один из основных факторов, регулирующих экспрессию таких провоспалительных цитокинов, как IL-1, -6, -8 и др. К активации другого семейства провоспалительных транскрипционных факторов - IRF приводит передача сигнала через TLR3, 4, 7-9. Сигналы, передаваемые через TLR3 или TLR4, ведут к активации IRF3, который регулирует экспрессию IFN- α и считается критическим компонентом противовирусных иммунных реакций. Передача сигналов посредством TLR7-9 ведет к активации IRF5 и IRF7 и экспрессии IFN- β , который также играет жизненно важную роль в противовирусной защите. Сигнализация через TLR2 или TLR5 не ведет к активации факторов семейства IRF.

Таким образом, взаимодействие TLR определенно го типа с собственным лигандом инициирует запуск сигнального каскада, который приводит к активации экспрессии специфического сочетания генов (цитокинов, антимикробных молекул и т.д.).

Однако в настоящее время многое в активации TLR-зависимых сигнальных путей и в развитии последующих эффектов остается непонятным. В доступной научной

литературе отсутствуют данные, характеризующие полные транскриптомные и протеомные изменения, которые происходят в ответ на активацию определенных TLR.

3. Функции TLR

TLR по выполняемым в организме функциям относят к семейству PRR, которые опосредуют специфическое распознавание эволюционно консервативных структур патогенов (PAMP - pathogen associated molecular patterns). Связываясь с PAMP, TLR активируют систему врожденного иммунитета и во многом определяют развитие адаптивного иммунитета. Наиболее консервативная роль TLR - активация антимикробного иммунитета в коже, слизистых оболочках респираторного, гастроинтестинального и урогенитального тракта.

TLR распознают микробные молекулы, что приводит к развитию воспалительных реакций, вызванных активацией фактора NF- κ B, который регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- β , IL-1, IL-6 и др.) и хемокинов (MCP-1, MCP-3, GM-CSF и др.).

TLR вовлечены в транскрипционную и посттрансляционную регуляцию (протеолитическое расщепление и секрецию) таких антимикробных факторов, как дефензины (β и γ), фосфолипаза A2, лизоцим и др. TLR усиливают поглощение микроорганизмов фагоцитами и оптимизируют их инактивацию, регулируя выброс перекисных радикалов и оксида азота.

Известно, что TLR, находящиеся на поверхности эндотелиальных клеток, опосредованно обеспечивают миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, стимулируя экспрессию молекул адгезии лейкоцитов - E-селектина и ICAM-1.

Стимуляция TLR прямо ведет к увеличению продукции интерферонов (IFN)- β / γ как стромальными, так и гемопоэтическими клетками, что важно для защиты организма от вирусных и некоторых бактериальных инфекций. Более того, недавно было установлено, что TLR, активируя ряд молекул (FADD, каспаза 8, протеинкиназа R (PKR)) или стимулируя экспрессию IFN- β / γ , могут индуцировать развитие апоптоза - важного механизма, защищающего клетки от патогенных микроорганизмов.

Показано, что TLR играют центральную роль в регуляции адаптивного иммунного ответа. Так, TLR-зависимая активация профессиональных антигенпредставляющих дендритных клеток является определяющим моментом в нескольких принципиальных для развития адаптивного иммунитета процессах: активации зрелых T-клеток; процессинга и презентации микробных антигенов; повышении экспрессии костимуляторных молекул (CD80, CD86), необходимых для активации наивных CD4⁺-T-клеток; подавлении регуляторных T-клеток посредством продукции IL-6. Также известно, что TLR-зависимая активация важна для пролиферации и созревания B-клеток во время инфекции.

Таким образом, TLR выполняют в организме важную роль, которая заключается в развитии воспалительных реакций (активации врожденного иммунитета) в ответ на попадание в организм самых различных патогенов (простейших, грибов, бактерий, вирусов). Более того, по современным представлениям распознавание патогенов посредством TLR является ключевым моментом в формировании второй линии

защиты - адаптивного иммунитета. Также показано, что TLR принимают участие в нормальном функционировании кишечника, они вовлечены в развитие аутоиммунных заболеваний (системная волчанка), артритов, атеросклероза и др. В последнее время получены данные, которые показывают, что TLR способны активировать противоопухолевый иммунитет или, наоборот, стимулировать опухолевую прогрессию.

3.1 Противоопухолевая активность TLR

Многие агонисты TLR в настоящее время проходят клинические испытания в качестве противоопухолевых средств. Так, природные (оцРНК) и синтетические (имиквимод) агонисты TLR7 и 8 показали высокую активность в отношении хронического лимфоцитарного лейкоза и опухолей кожи. Лиганд TLR9 - CpG, способен подавлять рост лимфом, опухолей головного мозга, почек, кожи. А лиганд TLR3 - poly(IC) обладает проапоптотическим действием не только в отношении опухолевых клеток, но и клеток окружения (например, эндотелия).

Показано, что агонисты TLR4 - ЛПС грамотрицательных бактерий и ОК-432 (препарат из стрептококков группы А), обладают высокой противоопухолевой активностью при внутриопухолевом введении. Однако при системном введении оба препарата (ЛПС и ОК432) не обладали способностью блокировать опухолевый рост. В настоящее время препарат ОК-432 проходит вторую стадию клинических испытаний, в качестве средства против колоректальных опухолей и рака легкого. Также показано, что ОМ-174, химический агонист TLR2/4, способен подавлять прогрессию меланомы и повышать выживаемость экспериментальных животных при совместном введении с циклофосфамидом. В этих экспериментах обнаружено, что агонисты TLR2/4 индуцируют секрецию TNF- β и экспрессию индуцибельной NO-синтазы. Как известно, NO способен индуцировать апоптоз в опухолевых клетках, устойчивых к химиотерапии, и тем самым повышать продолжительность жизни мышей. Еще один известный противоопухолевый препарат микробного происхождения, активирующий TLR-зависимые реакции (TLR2, 4, 9), - БЦЖ. Этот препарат уже более 30 лет относительно успешно применяется в терапии опухолей мочевого пузыря.

В целом, необходимо отметить, что в настоящее время различные агонисты TLR проходят клинические испытания как средства против опухолей различного происхождения.

Один из основных механизмов противоопухолевой активности TLR состоит в их способности стимулировать развитие опухолеспецифического иммунного ответа.

Так, активация TLR:

- 1) стимулирует (прямо или опосредованно) миграцию в опухоль NK-клеток, цитотоксических Т-клеток и Т-хелперов I-го типа, которые вызывают лизис опухолевых клеток при помощи различных эффекторных механизмов (секреция перфоринов, гранзимов, IFN- γ и др.);
- 2) приводит к секреции IFN I типа (IFN- β , γ). Еще один вероятный механизм противоопухолевой активности TLR - возможность TLR-зависимого перехода опухолестимулирующего типа макрофагов (M2) в опухолесупрессирующий тип M1.

Макрофаги типа M2 характеризуются экспрессией таких цитокинов, как TGF- β и IL-10, компонентов, необходимых для репарации и ремоделирования тканей. TGF- β стимулирует пролиферацию опухолевых клеток, IL-10 направляет развитие иммунного ответа в сторону Th2, блокируя тем самым развитие клеточного противоопухолевого иммунитета. Макрофаги типа M1, напротив, экспрессируют IL-1, -6, -12, TNF- β , IFN- γ и стимулируют развитие противоопухолевого клеточного (Th1) иммунного ответа.

3.2 Опухолестимулирующая активность TLR

Как известно, хронические инфекции и воспаление являются важнейшими факторами, стимулирующими развитие злокачественных новообразований. В частности, рак желудка может быть связан с хроническим воспалением, вызванным таким патогеном, как *Helicobacter pylori*, а хроническое воспаление пищеварительного тракта часто ассоциировано с развитием рака толстой кишки. Более того, показано, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов может снижать риск развития некоторых типов злокачественных новообразований.

TLR служат ключевым звеном системы врожденного иммунитета человека и животных, они участвуют в развитии воспалительных реакций при контакте клеток с различными патогенами. В настоящее время активно изучается роль TLR в развитии и прогрессии опухолей различного происхождения. TLR могут быть вовлечены в процесс развития и стимуляции опухолеобразования посредством нескольких механизмов.

Один из важнейших факторов, обуславливающих взаимосвязь хронического воспаления и опухолеобразования - NF- κ B. Этот фактор конститутивно активирован более чем в 90% опухолей человека, включая острый и хронический миелоидный лейкоз, рак предстательной железы, множественную миелому, злокачественную гепатому (рак печени) и т.д.

В связи с этим агенты, способные активировать NF- κ B, могут непосредственно участвовать в процессе развития и прогрессии опухоли. Как известно, взаимодействие патогенов с TLR на поверхности клетки приводит к активации NF- κ B и экспрессии NF- κ B-зависимых генов, что и обуславливает участие TLR в стимуляции канцерогенеза. Активация NF- κ B приводит к повышению продукции цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- β ; миграции клеток иммунной системы к месту воспаления в результате повышения продукции хемокинов; «поддержанию» хронического воспаления; повышению продукции антиапоптотических факторов и т.д. Указанные свойства могут обеспечивать выживаемость и прогрессию опухоли за счет подавления апоптоза и цитотоксичности, а также индукции ангиогенеза.

В настоящее время известно, что уровень TLR повышен в клетках различных опухолей, и у мышей с нокаутом генов TLR снижена частота образования индуцируемых опухолей. Более того, повышение экспрессии TLR на поверхности клеток опухоли предстательной железы или опухоли головы и шеи может стимулировать их пролиферацию.

Huang и соавт. показали, что *Listeria monocytogenes* обладает прямым

опухолестимулирующим действием, связанным с ее способностью активировать TLR2-зависимые сигнальные пути в клетках рака яичника. Более того, TLR2-зависимая активация NF- κ B, вызванная *L. monocytogenes*, приводила к повышению устойчивости опухолевых клеток к действию химиотерапевтических препаратов. Взаимосвязь TLR2 с опухолевой прогрессией подтверждена в еще одном независимом исследовании, в котором Karin и соавт. доказали ключевую роль этого рецептора в метастазировании рака легкого. Оказалось, что у мышей с нокаутом гена TLR2 метастазирование и прогрессия опухолей происходит значительно медленнее, чем у мышей дикого типа. Ключевую роль в прогрессии рака легкого играли миелоидные клетки, экспрессирующие TNF- β в ответ на их стимуляцию версиканом (протеогликаном внеклеточного матрикса, лиганда TLR2, уровень которого повышен в опухолевых клетках многих типов). В наших исследованиях также изучали роль TLR2 в опухолевой прогрессии. В частности, оказалось, что микоплазменная инфекция (*Mycoplasma arginini*) или добавление структурных компонентов (ЛАМБ) этого возбудителя к клеткам, экспрессирующим TLR2, приводит к подавлению в них апоптоза, а также к усилению опухолевого роста в условиях *in vivo*. Таким образом показано, что TLR могут оказывать опосредованный опухолестимулирующий эффект через клетки миелоидного ряда.

Сходные данные получены и для другого представителя семейства TLR - TLR4. Системное (внутривенное) введение лиганда этого рецептора - ЛПС, стимулировало миграцию опухолевых клеток (аденокарцинома молочной железы) и повышало их инвазивность, а также стимулировало ангиогенез в опухолях. Аналогичные результаты получены на другой модели - аденокарциноме кишечника: ЛПС увеличивал выживаемость клеток опухоли, стимулировал их пролиферацию, а при интраперитонеальном введении усиливал метастазирование. Более того, Huang и соавт. показали, что опухолевые клетки, экспрессирующие TLR4, вызывают значительно более агрессивное течение заболевания (сокращение времени жизни животных) по сравнению с мышами изогенной линии, у которых TLR4 инактивирован специфической мРНК. Полученные данные позволили предположить, что на прогрессию TLR4-позитивных опухолей могут влиять эндогенные лиганды (белки теплового шока; в-дефензины; эндогенный ЛПС, забрасываемый из кишечника), что отчасти напоминает ситуацию с опухолестимулирующим действием TLR2 и его лигандом эндогенного происхождения - версиканом.

Однако данные, иллюстрирующие опухолестимулирующее действие TLR, получены не только для TLR2 и 4. Известно, что повышенная экспрессия TLR5 и TLR9 на клетках эпителия шейки матки может быть ассоциирована с прогрессией рака шейки матки. Высокий уровень экспрессии TLR9 обнаружен в клинических образцах рака легкого и в линиях опухолевых клеток. В этих клетках стимуляция TLR9 специфическими агонистами приводила к повышению продукции опухоль-ассоциированных цитокинов. На поверхности клеток опухоли предстательной железы человека также повышен уровень TLR9. Обработка таких клеток CpG-олигодезоксинуклеотидами (ODN-CpG) или бактериальной ДНК, служащих

лигандами для TLR9, способствовала повышению инвазии опухолевых клеток. Повышение инвазии опухолевых клеток в результате активации TLR9 можно рассматривать как новый механизм, посредством которого хронические инфекции могут стимулировать рост клеток опухоли предстательной железы. Однако способностью стимулировать канцерогенез через взаимодействие с TLR обладают не только различные инфекционные агенты и их структурные компоненты. Как известно, лигандами для TLR служат также DAMP - ядерные и цитоплазматические белки клеток, подвергшихся некрозу. Высвобождаемые из поврежденных клеток DAMP могут распознаваться различными TLR на поверхности иммунных клеток, а последующая активация TLR-зависимых сигналов способна приводить к подавлению противоопухолевого иммунного ответа и, как следствие, к стимуляции прогрессии опухоли.

К таким молекулам, обладающим потенциальным опухолестимулирующим действием, относятся: белки теплового шока (HSP60, 70), ATP и мочевая кислота, семейство Ca²⁺-модулирующих белков (S100), белок HMGB1 и нуклеиновые кислоты, из которых наиболее хорошо изучен ДНК-связывающий белок HMGB1.

Высвобождаемый в результате повреждения клеток белок HMGB1 активирует иммунную систему через взаимодействие с TLR. На культурах клеток показано, что белок HMGB1 стимулирует рост клеток меланомы, рака молочной железы, толстой кишки, поджелудочной и предстательной железы. HMGB1 способен активировать TLR2 и TLR4 на опухолевых клетках и клетках иммунной системы и, как следствие, индуцировать опухолевую прогрессию и метастазирование.

Показано, что в клетках меланомы повышена экспрессия таких DAMP, как белки семейства S100, способные стимулировать рост и самих клеток меланомы, и лимфоцитов периферической крови, действуя как аутокринный фактор роста опухоли. Белок S100A4, служащий лигандом для TLR, стимулирует метастазирование клеток рака молочной железы, а его повышенная экспрессия является показателем плохого прогноза. Несмотря на взаимосвязь S100A4 с метастазированием, этот белок может экспрессироваться макрофагами, лимфоцитами и фибробластами. Недавние исследования показали, что белки S100A8 и S100A9, продуцируемые первичной опухолью, способны активировать сывороточный амилоид А (SAA) 3 в легочных тканях и создавать тем самым условия для образования метастатической ниши. SAA3 служит лигандом для TLR4 на эндотелиальных клетках легкого и макрофагах.

Активация TLR4 облегчает миграцию опухолевых клеток из первичного очага в ткань легкого за счет формирования микроокружения, способствующего росту опухоли. Таким образом, подавление сигнального пути S100-TLR4 может эффективно противодействовать образованию метастазов в легком.

Суммируя описанные эффекты, можно сделать вывод о способности TLR, с одной стороны, прямо или опосредованно участвовать в опухолевой прогрессии, а с другой - повышать устойчивость опухолевых клеток к проапоптотическим воздействиям. Представленные данные показывают, что опухолестимулирующие эффекты TLR и их лигандов имеют сложный механизм, который необходимо изучать более детально. Однако, несмотря на сложность данного вопроса, можно выделить несколько

ключевых моментов, определяющих опухолестимулирующее действие TLR:

- 1) взаимодействие TLR с собственными лигандами индуцирует активацию транскрипционного фактора NF- κ B и, как следствие, повышение продукции различных провоспалительных цитокинов (IL-6, MCP-1, MIF, GRO α и др.), а также ряда антиапоптотических белков, тем самым способствуя прямому или опосредованному опухолестимулирующему действию;
- 2) TLR-зависимая активация миелоидных клеток и их предшественников, по-видимому, является определяющим фактором в формировании метастазов. В серии независимых работ показано, что миелоидные клетки, мигрирующие из костного мозга (в ответ на эндогенную стимуляцию) в ткани, играют ключевую роль в формировании метастатических ниш. Поскольку известно, что эндогенные (версикан, фибронектин и др.) и экзогенные (микробного происхождения) лиганды TLR способны, с одной стороны, стимулировать миелоидные клетки и их предшественники, а с другой - увеличивать метастатический потенциал опухоли, то можно с высокой вероятностью предположить существование взаимосвязи между TLR-зависимой активацией миелоидных клеток и их последующим участием в метастазировании;
- 3) активация TLR может стимулировать ангиогенез через такие антигенные факторы, как IL-8, фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) и матриксные металлопротеиназы (ММР), а также усиливать адгезивные и инвазивные свойства опухолевых клеток наряду с увеличением проницаемости сосудов....