

ПЕПТИДЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

Чернов А.Н.¹, Орлов Д.С.¹, Шамова О.В.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Онкологические заболевания представляют серьезную социально-экономическую проблему. Основным подходом к терапии опухолей является их хирургическая резекция, часто дополняемая лучевой и химиотерапией. Эффективность такого комплексного лечения во многих случаях остается невысокой. В связи с этим возникает острая необходимость поиска новых соединений, обладающих селективной цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток и не повреждающих нормальные ткани организма. В обзоре рассматриваются механизмы противоопухолевого действия катионных антимикробных пептидов (АМП) семейства кателицидинов — α -спирального кателицидина человека (LL-37) и пептида с конформацией β -шпильки — протегрина-1 (PG-1) на клетки рака легкого, молочной, поджелудочной, предстательной желез, меланомы, плоскоклеточного рака кожи, полости рта, желудка, яичников, колоректального рака, лейкозов, лимфом, глиом и нейробластом. Обсуждается возможность противоопухолевого и противоположного — проонкогенного действия пептидов и взаимосвязь этих эффектов с иммуномодулирующей активностью АМП на опухоль-ассоциированные макрофаги, естественные киллерные клетки и Т-лимфоциты. Приводятся возможные механизмы селективного действия LL-37 и PG-1 на опухолевые клетки, включающее взаимодействие LL-37 с G-белок-связанными рецепторами: N-формилпептида-2 (FPR2), CXС хемокина-2 (CXCR2), Mas-ассоциированным с геном X (MrgX2), пуринергическим (P2Y11), эпидермального (EGFR/ErbB1, ERBB2), инсулино-подобного (IGF1R) факторов роста, лиганд-управляемых ионных каналов (LGIC) и Toll-подобными (TLR) рецепторами, экспрессия которых значительно изменяется в разных типах опухолей по сравнению с нормой. Однако при этом особенно важно учитывать, что терапевтические эффекты LL-37 и его производных могут использоваться только для конкретных типов опухолей. Механизмы действия PG-1 на опухолевые клетки остаются еще плохо изученными, хотя имеющиеся данные свидетельствуют, что протегрин проявляет более однонаправленное действие — повреждает мембраны. Протегрин-1 и LL-37 могут синергически усиливать противоопухолевые эффекты химиопрепаратов и оказывают более выраженное действие на опухолевые, чем на нормальные клетки. Природные АМП представляются перспективными кандидатами на роль новых противоопухолевых средств, которые проявляют активность и в отношении злокачественных метастазирующих, рецидивирующих опухолей с множественной лекарственной устойчивостью. С другой стороны, такие пептиды, как LL-37, проявляют в некоторых случаях свойства, которые могут рас-

Адрес для переписки:

Чернов Александр Николаевич
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197376, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Акад. Павлова, 12.
Тел.: 8 (960) 270-43-97.
E-mail: al.chernov@mail.ru

Address for correspondence:

Chernov Alexander N.
Institute of Experimental Medicine
197376, Russian Federation, St. Petersburg,
Acad. Pavlov str., 12.
Phone: 7 (960) 270-43-97.
E-mail: al.chernov@mail.ru

Образец цитирования:

А.Н. Чернов, Д.С. Орлов, О.В. Шамова «Пептиды врожденного иммунитета как потенциальные противоопухолевые агенты: плюсы и минусы» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1285-1306.
doi: 10.15789/1563-0625-POT-2303
© Чернов А.Н. и соавт., 2021

For citation:

A.N. Chernov, D.S. Orlov, O.V. Shamova "Peptides of the innate immunity as potential anticancer agents: pros and cons", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1285-1306.
doi: 10.15789/1563-0625-POT-2303
DOI: 10.15789/1563-0625-POT-2303

смаиваться как проонкогенные, что указывает на необходимость дальнейшего детального изучения молекулярных механизмов их действия на опухолевые клетки.

Ключевые слова: пептиды семейства кателицидинов, LL-37, протегрин-1, опухоль, механизмы противоопухолевого действия, механизмы проонкогенного действия, врожденный иммунитет

PEPTIDES OF THE INNATE IMMUNITY AS POTENTIAL ANTICANCER AGENTS: PROS AND CONS

Chernov A.N.^a, Orlov D.S.^a, Shamova O.V.^{a, b}

^a Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Surgical resection was the main approach to cancer therapy, often supplemented by radiation and chemotherapy. The effectiveness of such complex treatment in many cases remains low. In this regard, there is an urgent need to search for new compounds that have selective cytotoxic activity against tumor cells and do not damage normal tissues of the organism. The review discusses mechanisms of antitumor action of cationic antimicrobial peptides (AMPs) of the cathelicidin family - human α -helical cathelicidin (LL-37), and a peptide with β -hairpin conformation – protegrin-1 (PG-1) on lung, breast, pancreas, prostate, squamous skin cancer cells, oral cancer, stomach, ovarian, colorectal cancer, melanoma, leukemia, lymphoma, glioma and neuroblastoma cells. An opportunity of antitumor and pro-oncogenic actions of the peptides and an interplay of these effects with immunomodulatory action of AMPs on tumor-associated macrophages, natural killer cells and T-lymphocytes is discussed. Possible mechanisms of LL-37 and PG-1 selective action upon tumor cells are presented, including the interaction of LL-37 with G-protein-coupled receptors: the N formylpeptide-2 receptor (FPR2), CXC chemokine-2 (CXCR2), Mas-related gene X2 (MrgX2), purinergic (P2Y11), epidermal (EGFR/ErbB1, ERBB2), insulin-like (IGF1R) growth factors, ligand-gated ion channels (LGIC) and Toll-like (TLR) receptors, with expression varying significantly in different types of tumors, as compared to normal tissues. An increase in the level of LL-37 secretion and expression of its CAMP gene are associated with progression of lung adenocarcinoma, breast, pancreas, and prostate cancer, ovarian cancer, melanoma, and squamous cell carcinoma of the skin. In contrast, CAMP expression and LL-37 secretion are significantly reduced in gastric cancer cells, oral squamous cell cancer, colorectal cancer, leukemia, lymphomas, gliomas, and SH-SY5Y neuroblastoma. Therefore, therapeutic effects of LL-37 can only be used for specific types of tumors. The mechanisms of action of PG-1 on tumor cells are still poorly understood, although the available data indicate that protegrin exhibits a more unidirectional effect, i.e., it damages cell membranes. Protegrin-1 and LL-37 can synergistically enhance the antitumor effects of chemotherapy drugs and have a more pronounced effect on tumor cells, than upon normal cells. Natural AMPs appear to be promising candidates for the role of new antitumor agents, which are also active against malignant metastatic, recurrent multidrug-resistant tumors. On the other hand, peptides such as LL-37, in some cases, exhibit properties that can be considered pro-oncogenic, which indicates a need for further detailed studies on the molecular mechanisms of their action on tumor cells.

Keywords: cathelicidin family, LL-37, protegrin-1, tumor, antitumor mechanisms, protooncogenic effects, innate immunity

Введение

Онкологические заболевания представляют серьезную социально-экономическую проблему. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по изучению рака – Globocan в мире в 2018 г. зарегистрировано 18078957 новых случаев онкологических заболеваний, из которых 9555027 случаев закончились летальным исходом (53%) [50]. По

прогнозам ВОЗ к 2040 г показатели заболеваемости и смертности от рака увеличатся на 70% и составят соответственно 29,5 и 16,4 млн случаев [50].

Основным подходом к терапии опухолей является их хирургическая резекция, часто дополняемая лучевой и химиотерапией. К сожалению, эффективность такого комплексного лечения во многих случаях остается невысокой. Например,

5-летняя выживаемость пациентов с наиболее распространенными новообразованиями — раком легкого и молочной железы составляет, соответственно, 4 и 26% [77]. Одной из основных причин недостаточной эффективности лечения является неселективное действие химиопрепаратов, в результате которого гибнут не только опухолевые, но и нормальные высокопролиферирующие клетки (эпителиоциты и клетки красного костного мозга), что приводит к существенному ухудшению состояния здоровья пациентов. Другая проблема связана с развитием в опухолевых и стволовых клетках феномена множественной лекарственной устойчивости (MDR), что определяет неэффективность терапии, возникновение метастазов и рецидивов опухолей у пролеченных пациентов [2, 29, 95].

В связи с этим возникает острая необходимость поиска новых соединений, обладающих селективной цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток, не вызывающих развития MDR и не повреждающих нормальные (здоровые) ткани организма. В качестве потенциальных кандидатов на роль таких лекарственных средств могут рассматриваться эндогенные катионные пептиды, называемые антимикробными пептидами (АМП), системы врожденного иммунитета человека и животных [113]. На сегодняшний день известно более 5000 АМП [123]. Большинство АМП — это молекулы, включающие 12-50 аминокислотных остатков с высоким содержанием аргинина и/или лизина. Хотя первоначально пептиды были названы антимикробными, как соединения, которым свойственна антибиотическая активность в отношении бактерий, одноклеточных грибов, простейших и вирусов, как оказалось, многие АМП обладают иммуномодулирующим, митогенным, ранозаживляющим действием, в то время как некоторые пептиды — противоопухолевой активностью [31, 49, 89]. АМП имеют различные структуры, наличие и выраженность того или иного эффекта зависит от структурных особенностей каждого пептида. Некоторые АМП проявляют значительную цитотоксическую активность против неопластических клеток, резистентных к применяемым в медицине противоопухолевым препаратам. Такие соединения представляются перспективными кандидатами на роль новых средств терапии онкологических заболеваний, поэтому актуальной задачей экспериментальной медицины является детальное исследование механизмов противоопухолевой активности АМП человека и млекопитающих, анализ их многообразных биологических эффектов, разработка новых синтетических аналогов природных пептидов для получения соединений с оптимальными для применения в

медицине свойствами и установление мишеней их цитотоксического действия.

В данном обзоре обсуждаются механизмы противоопухолевого действия двух структурно различных пептидов семейства кателицидинов: α -спирального кателицидина человека LL-37 и пептида с конформацией β -шпильки — протегрина 1 (PG-1) нейтрофилов свиньи.

Структурные особенности пептидов LL-37 и PG-1

Два отличающихся по структуре пептида объединены в одно семейство на основании сходства молекул их белков предшественников. Белки-предшественники всех АМП семейства кателицидинов включают высококонсервативную область — кателиновый домен (около 100 аминокислот), а также вариабельный участок (пептидный домен). В частности, единственный представитель семейства кателицидинов у человека — пептид LL-37 представляет собой катионный амфифильный АМП (молекулярная масса 4,5 кДа), содержащий 37 аминокислот (LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES), в том числе два N-концевых остатка лейцина, вследствие чего и получил свое название. Этот пептид образуется из белка-предшественника, имеющего молекулярную массу 18 кДа — hCAP-18, кодируемого геном CAMP, в результате протеолитического расщепления данного белка сериновой протеиназой-3 между остатками аланина и лейцина [24, 66, 87, 101]. Интересно, что протеиназа гастрицин (пепсин C), попадая во влагалищную жидкость, при низком pH также процессирует hCAP-18 до функционально активной формы LL-37 [101]. Исследования с применением ядерного магнитного резонанса показали, что LL-37 имеет α -спиральную конформацию в мембранах клеток и формирует олигомеры в липидном окружении или в водном растворе при высокой концентрации пептида, что препятствует его протеолитической деградации [49, 66, 85].

Протегрин-1 также относится к семейству кателицидинов и представляет собой катионный АМП из 18 аминокислот (RGGRLCYCRRRFCVCGR-NH₂), имеющий β -шпильчатую структуру, стабилизированную двумя дисульфидными связями. Впервые PG-1 и две его изоформы — PG-2 и PG-3 — были обнаружены в нейтрофилах свиньи *Sus scrofa*, а к настоящему времени идентифицировано 5 изоформ протегринов [62, 103].

Локализация LL-37 и PG-1 в клетках

Оба рассматриваемых пептида содержатся в клетках, выполняющих защитные функции. Так, LL-37 локализуется во вторичных гранулах нейтрофилов и эпителиальных клетках яичка, шейки

матки, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и др., а также в небольших количествах присутствует в макрофагах, моноцитах, тучных и дендритных клетках, естественных киллерах, лимфоцитах, миелоидных клетках костного мозга, кератиноцитах кожи, в слезной жидкости, слюне и других биологических жидкостях [2, 7, 12, 39, 48, 49, 80, 83, 100, 110].

Экспрессия гена *SAMP* в большинстве эпителиальных клеток является конститутивной, однако в кератиноцитах она индуцируется бактериальной инфекцией, компонентами бактериальных клеток, например липополисахаридами, фактором некроза опухоли- α (TNF α), витамином D, бутиратом, некоторыми короткоцепочечными жирными кислотами [43, 106]. Интересно, что LL-37 также обнаружен в опухолях: эпителиальной аденокарциноме легкого (A549), эпителиоидной карциноме (A431), EBV-трансформированных В-клетках, в клетках острого миелоидного лейкоза (HL-60, MG63), эритромиелолойкоза (K562), лимфомы (U937), гепатомы (Hep22a) и в эпителиальных клетках рака толстой кишки (HT-29) [6, 66].

Протегрины не имеют столь широкой локализации и содержатся лишь в специфических гранулах нейтрофилов.

В последнее время установлено, что АМП могут не только продуцироваться и секретироваться разнообразными клетками во внеклеточное пространство, но и проникать затем в различные клетки организма, тем самым оказывая влияние на процессы их жизнедеятельности.

Эффекты LL-37 и PG-1 на опухолевые и нормальные клетки

Кателицидин LL-37 проявляет цитотоксическую активность в отношении клеток SAS-H1 плоскоклеточного рака полости рта, нетрансформированных эндотелиоцитов и лимфоцитов, но не оказывает цитотоксического действия на фибробласты десны и линию клеток HaCaT кератиноцитов человека [49, 56, 84]. Когда пептид был впервые описан, его основной функцией считалась антимикробная. LL-37 проявляет антимикробное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий в микромолярных концентрациях [49]. Впоследствии было показано, что в низких концентрациях (нано-, пикомолярных) LL-37 стимулирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов, дендритных и Т-клеток, ангиогенез, пролиферацию, миграцию эпителиальных клеток и секрецию цитокинов [49, 98, 111]. Эти процессы способствуют заживлению ран, регенерации тканей и поддержанию гомеостаза, что играет важную роль для реализации защитных функций, но может быть ассоциировано с развитием рака при протекании

хронических инфекций, воспалительного процесса, так как повышает способность опухолевых клеток к миграции, инвазии и стимулирует ангиогенез. Наличие этих свойств указывает на неоднозначность эффектов пептида: с одной стороны, он обладает цитотоксическим действием на опухолевые клетки, с другой — проявляет ряд эффектов, позволяющих предположить участие LL-37 в канцерогенезе [66, 87]. Показано, что пептид регулирует апоптоз и остановку клеточного цикла, что в ситуации дисбаланса между апоптозом и пролиферацией может способствовать образованию опухолей [87, 93].

Протегрин-1 оказывает цитотоксическое действие на большинство опухолевых клеток и обладает низкой цитотоксичностью в отношении нетрансформированных фибробластов и ряда других клеток, в частности макрофагов 3D4/2 [103]. Однако, как установлено в экспериментах *in vitro*, он может в бессывороточной среде повреждать нормальные клетки крови человека — эритроциты, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, хотя в присутствии компонентов сыворотки крови эти эффекты существенно менее выражены [6]. Протегрины проявляют высокую антимикробную активность в отношении широкого спектра микроорганизмов: грамположительных, грамотрицательных бактерий, грибов, а также вирусов [62, 124]. Иммуномодулирующее действие PG-1 может реализоваться через дегрануляцию тучных клеток (обсуждается ниже) [42].

Механизмы взаимодействия LL-37 и PG-1 с опухолевыми клетками

Избирательность действия LL-37 и PG-1 на опухолевые клетки объясняется отличием липидного, белкового состава мембран неопластических клеток от состава мембран нормальных клеток. Мембраны опухолевых клеток имеют высокий отрицательный заряд вследствие наличия относительно большого количества кислых фосфолипидов (фосфатидилсерина), сиалированных гликопротеинов, гликолипидов и O-гликозилированных муцинов [32, 51, 126]. Причиной увеличенного содержания гликозилированных компонентов в мембранах является нарушение экспрессии генов гликозилтрансфераз [34]. Кроме того, повышенное содержание фосфатидилсерина, сиаловых кислот в мембранах опухолевых клеток приводит к возрастанию текучести вследствие менее плотной упаковки липидов, которая увеличивает их чувствительность к катионным LL-37 и PG-1 [72]. Исследования показали, что ферментативное расщепление остатков сиаловых кислот на мембранах опухолевых клеток уменьшает противоопухолевое действие катионных АМП [32]. Таким образом, критически важным для селективного

действия LL-37, PG-1 и других пептидов по отношению к опухолевым клеткам является электростатическое притяжение между молекулами положительно заряженных АМП и отрицательно заряженными мембранами клеток [49, 66, 97]. Однако в мембранах опухолевых клеток может наблюдаться повышенное содержание холестерина, которое увеличивает жесткость мембран и препятствует проявлению противоопухолевого действия α -спиральных пептидов, в частности LL-37 [28, 99]. С другой стороны, модификации состава мембран опухолевых клеток могут способствовать изменению адгезивности, их «маскировке» от иммунной системы, нарушению каскадов пролиферации и дифференцировки [2].

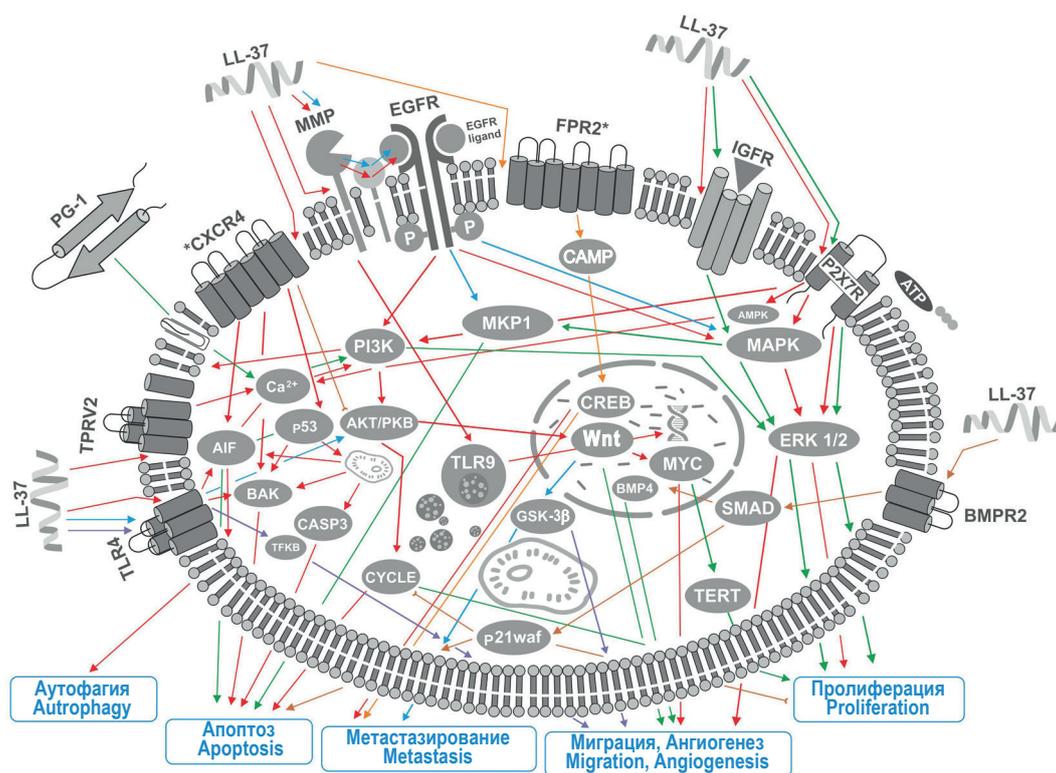
Исследования, проведенные на культуре A549 эпителиальных клеток легкого человека с применением брефельдина А и нокодазола (соответственно, ингибиторов эндоцитоза и полимеризации микротрубочек), показали, что проникновение LL-37 внутрь клеток может происходить также путем эндоцитоза, а внутриклеточный транспорт пептида к ядру опосредуется микротрубочками [68]. Активация эндоцитоза LL-37 наблюдается при его связывании с участком мембраны, где локализируются G-белок-связанные FPR2 рецепторы.

В последние годы показано, что взаимодействие LL-37 с мембранами (опухолевых и нормальных) клеток может быть не только электростатическим, но и обусловленным его связыванием с определенными рецепторами. Установлено, что LL-37 может связываться с трансмембранными доменами нескольких мембранных рецепторов, что объясняет разнообразие его эффектов в отношении разных типов клеток. LL-37 взаимодействует с P2X7 пуриnergическим метаболитным и четырьмя типами G-белок-связанных рецепторов (GPCR): рецептором N-формилпептида-2 (FPR2), CXCR хемокина-2 (CXCR2), Mas-ассоциированным с геном X (MrgX2), пуриnergическим (P2Y11) рецепторами [1, 21]. Активация P2X7 стимулирует секрецию провоспалительных интерлейкинов IL-1 β и IL-8 [37, 78], полиморфизм генов, которых ассоциирован с развитием опухолей [41, 61]. Также LL-37 неспецифически связывается с рецепторными тирозинкиназами (RTK): рецепторами-1, рецепторами-2 эпидермального фактора роста (EGFR/ErbB1, ERBB2) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF1R) (рис. 1) [21]. Взаимодействие LL-37 с IGF1R индуцирует пролиферацию и метастазирование опухолей через β -аррестин-1-зависимую активацию MAPK/ERK каскада (рис. 1) [42, 57]. LL-37 может взаимодействовать не столько с сайтами связывания лигандов данных рецепторов, сколько с трансмембранными

доменами лиганд-управляемых ионных каналов (LGIC) и Toll-подобных рецепторов (TLR) [21]. Последние подразделяются на мембранные: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10 и эндосомальные: TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 [70]. В результате взаимодействия пептида с перечисленными рецепторами активируются внутриклеточные белки: глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH) [21], апоптотические Bax, AIF белки и снижается активность теломеразы, как предполагается, через взаимодействие с G-квадруплексом теломеразы [53]. Кроме того, связывание пептида с TLR1, TLR2, TLR4 или ко-рецептором CD14 снижает развитие провоспалительного ответа, опосредованного этими рецепторами.

Помимо механизмов, запускающих внутриклеточные каскады, показано, что в присутствии LL-37 повышается экспрессия CD86, CD103, CD141 молекул, что, по мнению Findlay и соавт., происходит через активацию основного ATF-подобного транскрипционного фактора 3 – белка типа лейциновой молнии (BATF3) и маркеров – белка А семейства-9, содержащего C-типа лектинный домен (CLEC9A) и X-C мотив-содержащего хемокинового лиганда-1 (CXCR1) на дендритных клетках и их дифференцировку при совместном использовании с гранулоцит-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF). Такие зрелые дендритные клетки усиливают активацию и пролиферацию цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитов, секрецию ими цитокинов и гранзимов, обеспечивающих противоопухолевую защиту [38].

Для мембраноактивного пептида PG-1 не показано столь широкого спектра иммуномодулирующих эффектов, наиболее хорошо изучены его антимикробные и противоопухолевые свойства. PG-1 в результате электростатических взаимодействий связывается с мембранами опухолевых клеток. Именно электростатическое взаимодействие между остатками аргинина PG-1 и фосфатными группами фосфолипидов, а также другими отрицательно заряженными компонентами мембран, оказывается решающим для реализации его цитотоксических эффектов [103], хотя гидрофобные свойства этого пептида также играют важную роль для его встраивания в липидные мембраны. При взаимодействии PG-1 с липидным бислоем происходит его олигомеризация с образованием трансмембранных каналов (пор) [75, 95]. Поэтому отличия в липидном составе мембран различных типов опухолей и нормальных клеток могут обуславливать и различную цитотоксическую активность PG-1 [52]. По некоторым данным, проникновение PG-1 и его синтетических линейных аналогов SynB3 и SynB5 в клетки происходит путем эндоцитоза через их интернализацию в



- Рак предстательной железы / Prostate cancer
- Рак молочной железы / Breast cancer
- Рак легкого / Lung cancer
- Меланома кожи / Melanoma of the skin
- Рак яичников / Ovarian cancer
- Колоректальный рак / Colorectal cancer

* CXCR4, FPR2 – относится к G-белок связанным рецепторам.
* CXCR4, FPR2 – refers to G-protein-coupled receptors.

Митохондрия / Mitochondria

Ангиогенез / Angiogenesis; Апоптоз / Apoptosis; Аутофагия / Autophagy; Колоректальный рак / Colorectal cancer; Меланома кожи / Melanoma of the skin; MMP – металлопротеиназы / Metalloproteinases; Метастазирование / Metastasis; Миграция / Migration; Митохондрия / Mitochondria; Пролиферация / Proliferation; Рак легкого / Lung cancer; Рак молочной железы / Breast cancer; Рак предстательной железы / Prostate cancer; Рак яичников / Ovarian cancer; AIF – апоптоз-индуцирующий фактор / Apoptosis-inducing factor; AKT/PKB – протеинкиназа Б / Protein kinase B; AMPK – АМФ-активируемая протеинкиназа / AMP activated protein kinase; ATP – АТФ-аденозинтрифосфат / Adenosine triphosphate; BAK – Bcl-2 подобный антагонист-киллер / Bcl-2 homologous antagonist killer; BMP4 – костноморфогенетический белок-4 / Bone morphogenetic protein-4; BMPR2-рецептор 2 костномозгового белка / Bone marrow protein receptor 2; Ca²⁺-кальций / Calcium; CAMP – циклический аденозинмонофосфат / cyclic adenosine monophosphate; CASP3 – каспаза-3 / Caspase-3; CREB – белок, связывающийся с цАМФ-элементом ответа / CAMP response element-binding protein; CXCR4 – хемокиновый рецептор 4 / Chemokine receptor 4; CYCLE – циклин Е / Cyclin E; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста / Epidermal growth factor receptor; ERK 1/2 – киназа 2, регулируемая внеклеточными сигналами / Extracellular signal-regulated kinase 2; GSK-3β – гликоген-синтаза киназа 3 бета / Glycogen synthase kinase-3 beta; LL-37 – кателицидин LL-37 / Cathelicidin LL-37; IGFR – рецептор инсулино-подобного фактора роста / Insulin-like growth factor receptor; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа / Mitogen-activated protein kinase; MKP1 – митоген-активируемая протеинкиназа-1 / Mitogen-activated protein kinase 1; MYC – транскрипционный фактор / Transcription factor; p21waf – белок p21 / p21 protein, cyclin-dependent kinase inhibitor 1; p53 – белок p53 / p53 protein; P2X7R – пуринергический рецептор / Purinergic receptor; PG-1 – протегрин-1 / Protegrin PG-1; PI3K – фосфоинозитол-3-киназа / Phosphoinositide-3-kinase; SMAD – структурно сходные белки / Structurally similar proteins; TERT – обратная транскриптаза теломеразы / Telomerase reverse transcriptase; TFkB – ядерный фактор κB / nuclear factor κB; TLR4 – Toll-подобный рецептор 4 / Toll-like receptor 4; TLR9 – Toll-подобный рецептор 9 / Toll-like receptor 9; TPRV2 – рецептор 2 подсемейства V, активируемый переменным потенциалом / Transient receptor potential cation channel subfamily V member 2; Wnt – белок сигнальной трансдукции / Wingless signaling pathway

Рисунок 1. Сигнальные пути кателицидина LL-37 и протегрина-1 (PG-1) в опухолевой клетке

Figure 1. Signaling pathways of cathelicidin LL-37 and protegrin-1 (PG-1) in a tumor cell

составе эндосом [33]. Нами получены данные, свидетельствующие, что, наряду с переносом PG-1 с помощью эндоцитоза, имеет место и независимое от эндоцитоза проникновение пептида через мембрану клеток [5]. В относительно высоких концентрациях (5–30 мкМ) пептид вызывает существенные повреждения клеточных мембран, что приводит к быстрой гибели клеток (в течение 5–10 мин) по типу некроза [6]. В более низких концентрациях (1,5–2,5 мкМ) пептид может инициировать процесс апоптоза через формирование трансмембранных пор, приводящих к индукции Ca^{2+} потока внутрь клетки, что запускает процессы, в конечном счете приводящие к активации белка p53 и каспаз [17, 95]. Интересно, что есть данные о том, что в тучных клетках PG-1 связывается с MrgX2 рецептором [44], а в энтероцитах IPEC-J2 свиньи — пептид взаимодействует с трансмембранными доменами IGF1R и EGFR рецепторов [5], активируя их, что приводит к усилению миграции клеток кишечника. Как предполагается, механизмы проапоптотического действия PG-1 опосредовано реализуются в том числе и через индукцию экспрессии белка p53, который, являясь транскрипционным фактором, активирует экспрессию апоптотических генов, таких как *CDKN1A* (ингибитор циклинзависимой киназы 1A или p21). В свою очередь, белок p21 ингибирует экспрессию ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA). В результате экспрессии этих генов и повышения уровня кодируемых ими белков наблюдается ингибирование прохождения клеточного цикла из G_1 в S-фазу, что блокирует деление раковых клеток и рост опухоли [74, 119].

Однако Hussin A. Rothan и соавт. наблюдали, что в результате обработки PG-1 клеток MCF-7 рака молочной железы имеет место повышение экспрессии онкогенов *MYC* и *erbB2*, что способствует активации теломеразы, репарации повреждений ДНК и пролиферации раковых клеток [16, 76, 95].

Механизмы действия LL-37 на клетки рака легкого

Кателицидин LL-37 обнаружен в эпителиоцитах и слизистых клетках подслизистых желез легких, причем экспрессия его гена повышается при регенерации эпителиальных клеток и раке легкого [54, 66, 109]. В присутствии LL-37 снижается экспрессия гена интерлейкина-32 (*IL32*) в клетках рака легкого, которая ассоциирована с увеличением концентрации матриксных металлопротеиназ-2, -9 (MMP-2 и MMP-9) и инвазивным, метастатическим потенциалом первичной аденокарциномы легкого [102, 122]. По мнению Chen и соавт., пептид LL-37 таким образом снижает IL-32-индуцированную секрецию провоспалительных

цитокинов: $TNF\alpha$ и $IL-1\beta$, стимулирует продукцию антагониста рецептора интерлейкина $IL-1ra$ через Rho, Ras-ГТФаза независимый путь и активность митоген-активируемой протеинкиназы (p44/42MAPK), MKP1, что в итоге запускает апоптоз раковых клеток (табл. 1) [21].

Однако, с другой стороны, предполагается, что LL-37 также может действовать как митоген и стимулировать пролиферацию раковых клеток бронхов. Установлена значимая корреляция между его уровнем в крови и прогрессированием аденокарциномы или плоскоклеточного рака легкого [66, 112]. Такой митогенный эффект LL-37 в низких концентрациях (5 нг/мл) реализуется через связывание пептида с трансмембранным доменом матриксных металлопротеиназ, что приводит к их активации и далее расщеплению ими заякоренных в мембране гепарин-связывающих EGF, которые, высвобождаясь, связываются и активируют рецепторы EGFR, запускающие MAPK каскад (табл. 2, рис. 1) [109, 122]. Применение ингибиторов EGFR — AG1478 и MEK — PD98059 и U1260 сильно подавляет LL-37-опосредуемую пролиферацию клеток рака легкого [113].

На модели опухолевого процесса у мышей, нокаутированных по гену *CAMP*, которым трансплантировали клетки немелкоклеточного рака легкого, показано, что LL-37 посредством связывания с трансмембранным доменом Toll-подобного рецептора-4 (TLR4) активирует его по «не-каноническому» пути через протеинкиназу В (AKT) и Wnt/ β -катенин/GSK-3 β каскады, которые стимулируют пролиферацию раковых клеток. Кроме того, предполагается, что LL-37 через активацию Wnt/ β -катенинового каскада повышает уровень РНК-связывающего белка тристе-трапролина (табл. 2, рис. 1) [54].

Механизмы действия LL-37 и PG-1 на клетки рака молочной железы

Кателицидин LL-37 секретируется клетками эпителия молочной железы [10], причем усиление экспрессии его гена наблюдается в малигнизированных клетках [46]. Установлено, что уровень LL-37 в крови положительно коррелирует со стадией рака (> 5 нг/мг общего белка) и плохим прогнозом [18, 46]. Причем экспрессия мРНК LL-37 в клетках рака молочной железы ассоциирована с наличием метастазов в лимфатические узлы [73]. При взаимодействии LL-37 с ErbB2 рецептором наблюдается стимуляция герегулин (лиганд ErbB3/ErbB4)/MAPK и MEK-опосредованной пролиферации, миграции, инвазии и метастазирования клеток рака молочной железы (табл. 1) [66, 109, 116]. Кроме того, показано, что LL-37 связывается с трансмембранным доменом G-белок-связанного рецептора 2-формилпептида (FRP2, FPRL1), что стимулирует

ТАБЛИЦА 1. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ LL-37 В КЛЕТКАХ РАЗНЫХ ТИПОВ РАКА
TABLE 1. ANTITUMOR MECHANISMS OF LL-37 ACTION IN DIFFERENT TYPES OF CANCER CELLS

| Тип опухоли, клеточная линия Type of tumor, cell line | Рецептор Receptor | Сигнальный путь Signalling pathway | Гены Genes | Эффект Effect | Источник Reference |
|---|----------------------|---|--|---|-----------------------|
| Аденокарцинома легкого Lung adenocarcinoma | – | NF-κB, p44/42 MAPK, MKP1 Ингибирует секрецию TNFα, IL-1β; активирует секрецию IL-1ra NF-κB, p44/42 MAPK, MKP1 Inhibits the secretion of TNFα, IL-1β; activates the secretion of IL-1ra | Ингибирование экспрессии IL-32, MMP2, MMP9 Inhibition of expression IL-32, MMP2, MMP9 | Ингибирование пролиферации раковых клеток, инвазии, метастазирование Inhibition of cancer cell proliferation, invasion, metastasis | [21, 102, 122] |
| Плоскоклеточный рак полости рта Oral cavity squamous cell carcinoma | – | – | Метилирование промотора <i>SAMP</i> гена Methylation the promoter of <i>SAMP</i> gene | – | [20] |
| Клетки SAS-H1 плоскоклеточном рака полости рта SAS-H1 oral squamous cell carcinoma cells | – | Деполаризация мембран митохондрий и каспаза-3, каспаза-9 независимый апоптоз Depolarization of mitochondrial membranes and caspase-3, caspase-9 independent apoptosis | – | Стимуляция апоптоза Stimulation of apoptosis | [84] |
| Рак желудка Stomach cancer | BMPR2 | Активация: BMP4 p21Waf1/Cip1, Smad1/5/8 Smad4 белки, ингибирование: циклина E2, протеасома Activation: BMP4 p21Waf1/Cip1, Smad1/5/8 Smad4 proteins, inhibition: cyclin E2, proteasome | – | Апоптоз, остановка клеточного цикла в G0/G1 фазе, ингибирование пролиферации Apoptosis, cell cycle arrest in G0/G1 phase, inhibition of proliferation | [117, 118] |
| Рак желудка Stomach cancer | FPRL1 | – | – | Ингибирование ангиогенеза активация натуральных киллеров (NKs) и типа-1 CD4+T-лимфоцитов Inhibition of angiogenesis, activation of natural killer cells (NKs) and type-1 CD4+T lymphocytes | [88, 121] |

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

| Тип опухоли, клеточная линия Type of tumor, cell line | Рецептор Receptor | Сигнальный путь Signalling pathway | Гены Genes | Эффект Effect | Источник Reference |
|--|---|---|---------------|---|-----------------------|
| Рак желудка Stomach cancer | – | Ингибирование секреции IL-32, TNF α , IL-6, активация p44/42 MAPK и MKP1 Inhibition of the secretion of IL-32, TNF α , IL-6, activation of p44/42 MAPK and MKP1 | – | – | [87] |
| Клетки НСТ116 колоректального рака Colorectal cancer cells НСТ116 | G-белок связанный рецептор (GPCR) G-protein coupled receptor (GPCR) | Каскад апоптотических факторов AIF, Bax, Bak, Puma, p53, эндонуклеаза G (EndoG), ингибирование Bcl-2 Cascade of apoptotic factors AIF, Bax, Bak, Puma, p53, endonuclease G (EndoG), inhibition of Bcl-2 | – | Ингибирование пролиферации и индукция каспазо-независимого апоптоза Inhibition of proliferation and induction of caspase-independent apoptosis | [1, 65, 92, 93] |
| Клетки НСТ116 колоректального рака Colorectal cancer cells НСТ116 | Ингибирование экспрессии хемокинового CXCR4 рецептора 4 (CXCR4) Inhibition of the expression of the chemokine CXCR4 receptor 4 (CXCR4) | Активация микроРНК miR-663a, белка p21 и Akt Activation of microRNA miR-663a, protein p21 and Akt | – | Остановка G2/M перехода в раковых клетках Stopping the G2/M transition in cancer cells | [64] |
| Рак яичников Ovarian cancer | – | Экспрессия интерферона- γ (IFN γ) продуцентами дендритными клетками Expression of interferon- γ (IFN γ) production of interferon- α by plasmacytoid dendritic cells | – | Активация CD1 $^{+}$ NK1-клеток и F4/CD80 $^{+}$ макрофагов, ингибирующих рост раковых клеток Activation of CD1 $^{+}$ NK1 cells and F4/CD80 $^{+}$ macrophages, inhibiting the growth of cancer cells | [24, 67] |
| Опухолевая Jurkat T-клеточная линия Jurkat tumor T cell line | – | Повышение внутриклеточного Ca $^{2+}$, деполаризация мембран митохондрий и активация кальпаинов, Bax, AIF Increased intracellular Ca $^{2+}$, depolarization of mitochondrial membranes and activation of calpains, Bax, AIF | – | Активация каспазо-независимого апоптоза Activation of caspase-independent apoptosis | [73] |

Примечание. Знак – указывает на неизвестный рецептор, сигнальный путь или ген.
Note. – Sign indicates an unknown receptor, signalling pathway or gene

ТАБЛИЦА 2. ПРООНКОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ LL-37 В КЛЕТКАХ РАЗНЫХ ТИПОВ РАКА
TABLE 2. PRO-ONCOGENIC MECHANISMS OF LL-37 IN DIFFERENT TYPES OF CANCER CELLS

| Тип опухоли, клеточная линия Type of tumor, cell line | Рецептор Receptor | Сигнальный путь Signalling pathway | Гены Genes | Эффект Effect | Источник Reference |
|---|--|--|---------------------|---|-----------------------|
| Аденокарцинома плоскоклеточный рак легкого Squamous cell lung cancer adenocarcinoma | Трансактивация EGFR Transactivation of EGFR | Активация MAPK Activation of MAPK | – | Пролиферация раковых клеток, прогрессирование Cancer cell proliferation, progression | [66, 109, 112] |
| Немелкоклеточный рак легкого Non-small cell lung cancer | Трансактивация TLR4 Transactivation of TLR4 | Протеинкиназа В (АКТ), Wnt/ β -catenin-GSK-3 β Protein kinase B (AKT), Wnt/ β -catenin-GSK-3 β | – | Пролиферация раковых клеток Cancer cell proliferation | [54] |
| Рак молочной железы Breast cancer | ErbB2 | Герегулин (лиганд ErbB3/ErbB4)-МАРК и MEK heregulin (ErbB3/ErbB4 ligand)-MAPK and MEK | – | Пролиферация, миграция, инвазия, метастазирование Proliferation, migration, invasion, metastasis | [66, 109, 116] |
| Рак молочной железы Breast cancer | Трансактивация EGFR через FRP2 (FPRL1) Transactivation of EGFR through FRP2 (FPRL1) | – | – | Хемотаксис мигрирующих клеток и ангиогенез Migratory cell chemotaxis and angiogenesis | [108] |
| MCF7, MDA-MB-435s и MDA-MB-231 рака молочной железы MCF7, MDA-MB-435s and MDA-MB-231 breast cancer | TRPV2 | Активация внутриклеточного потока Ca ²⁺ и PI3K/Akt Activation of intracellular flow of Ca ²⁺ and PI3K/Akt | – | Миграция опухолевых клеток Migration of tumor cells | [36, 40] |
| SKBR3 рака молочной железы SKBR3 breast cancer | – | – | TERT, (FOXD3, UTF1) | Стволовость опухолевых клеток Stemness of tumor cells | [82] |
| Меланома кожи Melanoma of the skin | Трансактивация TLR4 Transactivation of TLR4 | NF- κ B-путь NF- κ B pathway | – | Миграция и пролиферация Migration and proliferation | [79, 87, 107] |

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

| Тип опухоли, клеточная линия Type of tumor, cell line | Рецептор Receptor | Сигнальный путь Signalling pathway | Гены Genes | Эффект Effect | Источник Reference |
|---|--|--|--|--|-----------------------|
| A375 и A875 клеточные линии меланомы A375 and A875 melanoma cell lines | – | NF-κB, YB-1-сигнальные пути NF-κB, YB-1 signalling pathways | – | Пролиферация, миграция инвазия и метастазирование клеток Proliferation, migration, invasion and metastasis of cells | [21, 55, 93] |
| Клетки A431 плоскоклеточного рака кожи A431 squamous cell skin cancer cells | – | ДНК-связывающий белок A (dbpA), NF-κB DNA binding protein A (dbpA), NF-κB | – | Пролиферация, инвазия Proliferation, invasion | [21, 114] |
| Аденокарцинома протоков поджелудочной железы Pancreatic duct adenocarcinoma | Рецепторы FPR2, P2X7 Receptors FPR2, P2X7 P2X7R transactivation | – | – | Пролиферация стволовых раковых клеток, прогрессия опухоли Cancer stem cell proliferation, tumor progression | [96] |
| Рак предстательной железы Prostate cancer | Трансактивация P2X7R Transactivation of P2X7R | Активация Erk 1/2, PI3K/Akt, Snail, E-скадгерин и MMP-3 сигнальных путей Activation Erk 1/2, PI3K/Akt, Snail, E-cadherin and MMP-3 signalling pathways | – | Пролиферация, инвазия и метастазирование раковых клеток Proliferation, invasion and metastasis of cancer cells | [30, 47, 91] |
| Рак яичников Ovarian cancer | FPR2 (FPRL1) | Аденилатциклазный сигнальный путь Adenylate cyclase signalling pathway | – | Рекрутирование мезенхимальных стромальных стволовых клеток, инвазия, прогрессия Recruitment of mesenchymal stromal stem cells, invasion, progression | [26] |
| Рак яичников Ovarian cancer | – | 1,25-дигидрокси-витамин D₃ 1,25-dihydroxyvitamin D ₃ | Индукцирует экспрессию гена CAMP Induces the expression of the CAMP gene | – | [106] |

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

хемотаксис мигрирующих раковых клеток и ангиогенез опухоли (табл. 1) [108]. В экспериментах на клеточных линиях рака молочной железы MCF-7, MDA-MB-435s и MDA-MB-231 получены данные, указывающие, что LL-37 индуцирует миграцию опухолевых клеток через альтернативный путь: рецептор (TRPV2), Ca²⁺ приток и PI3K/Akt сигнальный путь (табл. 1, рис. 1) [36, 40]. При этом LL-37 специфически не взаимодействует с TRPV2 рецептором, а его активация, видимо, происходит в результате модификации липидного бислоя мембраны под действием пептида [21]. Также на клеточной линии SKBR3 рака молочной железы установлено, что в присутствии LL-37 повышается экспрессия генов стволовых клеток: обратной транскриптазы теломеразы (ревертаза *TERT*), forkhead box-D3 (*FOXD3*) и транскрипционного фактора недифференцированных эмбриональных клеток-1 (*UTF1*) [82].

Протегрин-1 проявляет противоопухолевую активность в отношении клеток карциномы молочной железы (MCF-7) и нормальных эпителиальных клеток молочной железы (MCF-10A) [95]. Этот цитотоксический проапоптотический эффект PG-1 на MCF-7 клетки обусловлен его олигомеризацией в клеточных мембранах, в результате которой происходит формирование трансмембранных пор, индукция внутриклеточного притока в клетки Ca²⁺, активация белков, инициирующих процесс апоптоза или участвующих в его реализации, в частности p53 белка и каспазы-3 [95].

Механизмы действия LL-37 на клетки меланомы и плоскоклеточного рака кожи

Меланома кожи

Кателицидин LL-37 активно синтезируется и секретируется клетками кожи человека [39]. Однако его концентрация и уровень экспрессии гена существенно повышены в клетках злокачественной меланомы и ассоциированы с прогрессией опухоли [59]. При этом не было обнаружено различий в экспрессии гена *SAMP* среди подтипов меланомы и поэтому экспрессия гена *SAMP* не может быть использована в качестве прогностического маркера для дифференциального диагноза у пациентов с меланомой [59]. Возможно, что такой проонкогенный и провоспалительный эффект LL-37 связан с активацией TLR4 рецепторов, которые, в свою очередь, изменяют экспрессию генов белков, стимулирующих миграцию и пролиферацию клеток меланомы (табл. 2) [79, 107]. В другом исследовании установлено, что LL-37, модулируя осуществляемую металлопротеиназами активацию EGFR, HER-2 рецепторов, опосредованно инициирует в клетках A375 и A875 меланомы запуск p38/MAPK, Ras/MAPK и NF-κB каскадов, усиливает экспрессию мРНК

Υ-вох-связывающего белка-1 (ΥВ-1) и другие процессы, определяющие пролиферацию, миграцию, инвазию и метастазирование опухолевых клеток [21, 55].

Плоскоклеточный рак кожи

При воздействии рекомбинантного LL-37 на клетки A431 плоскоклеточного рака кожи наблюдается повышение в этих клетках экспрессии мРНК ДНК-связывающего белка A (dbpA), усиливается их пролиферация и инвазия. Обработка A431 клеток пирролидиндитиокарбаматом (PDTС) – ингибитором фактора транскрипции NF-κB, угнетает экспрессию dbpA белка, свидетельствуя, что LL-37 опосредованная пролиферация запускается через NF-κB-сигнальный путь (табл. 2) [114, 115].

Механизмы действия LL-37 на клетки плоскоклеточного рака полости рта

По сравнению с нормальными клетками слизистой оболочки полости рта, в тканях плоскоклеточного рака полости рта показана низкая экспрессия гена *SAMP*, которая ассоциирована с метилированием ДНК в области промотора *SAMP* и коррелирует со слабой дифференцировкой, прогрессией опухоли и метастазированием ее клеток в лимфатические узлы [20]. Эти данные позволяют предполагать, что LL-37 может действовать в качестве опухолевого супрессора в клетках плоскоклеточного рака полости рта (табл. 1) [20]. В другом исследовании документировано, что при действии LL-37 стимулируется деполяризация мембран митохондрий и каспаза-3, каспаза-9 независимый апоптоз в клетках SAS-H1 плоскоклеточного рака полости рта, но не в фибробластах десны человека (HGF) и кератиноцитах HaCaT человека [84]. Авторы делают вывод, что LL-37 может быть использован в качестве противоопухолевого препарата у пациентов при лечении плоскоклеточного рака полости рта [84].

Механизмы действия LL-37 на клетки рака желудка

Секреция LL-37 повышается эпителиальными клетками и фундальными железами желудка при воспалении или инфекции *Helicobacter pylori*. Известно, что воспаление и инфекция *H. pylori* способствуют развитию рака желудка [8, 58, 118]. Было показано, что LL-37 в физиологических концентрациях при патологии оказывает противоопухолевый эффект, ассоциированный со снижением пролиферации клеток рака желудка, в которых его секреция существенно подавлена [23, 45]. Механизм такого действия LL-37 связан с активацией BMPRII рецепторов, в результате которой фосфорилируются Smad1, Smad5, Smad8 белки, причем Smad1, являясь транскрипционным фактором, регулирует экспрессию многих

генов, в том числе ингибитора циклинзависимой киназы p21Waf1, морфогенного белка кости (BMP4), циклина E2. Белок Smad1 убиквитинируется и подвергается протеолитическому расщеплению в протеасомах (табл. 1) в клетках рака желудка [117, 118]. В результате противоопухолевого действия LL-37 наблюдается приостановка G₀/G₁-фазы клеточного цикла посредством активации BMP4, Smad1, Smad4, Smad5, Smad8, p21Waf1/Cip1 факторов и ингибирования протеасомы, циклина E2, участвующих в регуляции клеточного цикла [13, 63]. Однако возможно, что в желудке LL-37 будет быстро терять активность вследствие расщепления протеазами.

Противоопухолевое действие LL-37 может осуществляться по другому механизму – через связывание с рецептором (FPR2) на малигнизированных клетках желудка, в результате чего наблюдается ингибирование ангиогенеза опухоли [88]. Если LL-37 связывается с этим же рецептором на моноцитах, нейтрофилах и первого типа CD4⁺T-лимфоцитах, то стимулируется их активация и хемотаксис (табл. 1) [121].

Экспрессия мРНК IL-32 в эпителиальных клетках AGS желудка повышена при гастрите и раке желудка, и оценка ее уровня может применяться как прогностический маркер у пациентов с раком желудка [86]. В последнее время обнаружено, что при действии LL-37 наблюдается уменьшение экспрессии гена *IL32* и его уровня в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК, PBMC), а также угнетается секреция провоспалительных цитокинов TNF α , IL-6 клетками рака желудка [45]. Механизм такого подавления LL-37 экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов реализуется через связывание с FPR2 рецептором и активацию p44/42 MAPK и MKP1 киназ, что в итоге снижает интенсивность процесса воспаления и препятствует росту опухоли желудка (табл. 1) [69].

Механизмы действия LL-37 и PG-1 на клетки рака поджелудочной железы

Уровни экспрессии и секреции LL-37 повышены в стволовых клетках аденокарциномы протоков поджелудочной железы, а также в строме и опухоль-ассоциированных макрофагах [96]. Установлена прямая корреляция между уровнем LL-37 и пролиферацией стволовых клеток аденокарциномы протоков поджелудочной железы (табл. 2) [96]. На генно-инженерной K-Ras+/LSL-G12D, Trp53LSLR172H модели опухолевого процесса у мышей, которым проводили трансплантацию клеток рака поджелудочной железы человека, показано, что при введении рекомбинантного LL-37 наблюдается усиление пролиферации клеток и рост опухоли, в то время как фармакологическое ингибирование рецеп-

торов, с которыми связывается LL-37, – FPR2 и P2X7 ассоциируется с угнетением развития опухоли [96]. Поэтому применение ингибиторов этих рецепторов, нацеленных на стволовые клетки опухоли, может быть перспективным подходом в терапии пациентов с раком поджелудочной железы [21].

Механизмы действия LL-37 и PG-1 на клетки колоректального рака

Показан высокий уровень экспрессии гена *SAMP* в нормальных клетках слизистой оболочки толстой кишки. Наоборот, в опухолевых клетках при колоректальном раке наблюдается сильное угнетение экспрессии гена *SAMP*. При этом низкий уровень экспрессии *SAMP* может рассматриваться в качестве биомаркера колоректального рака [93]. При снижении секреции LL-37 наблюдается усиление роста клеток колоректального рака, что может указывать на его противоопухолевый эффект [93]. В результате связывания LL-37 с трансмембранным доменом одного из G-белок связанных рецепторов, пока не установленного, уменьшается Bcl-2, пролиферация и запускается каскад реакций с участием апоптотических факторов Bax, Bak, Puma, p53 и эндонуклеазы G (EndoG) в клетках HCT116 колоректального рака (табл. 1) [11, 65, 92].

В другом исследовании при проведении иммуногистохимического окрашивания тканей опухолей, полученных в модели гетеротрансплантации клеток HT-29 колоректального рака человека nude мышам, установлено, что противоопухолевое действие LL-37 коррелирует с разрушением белка цитоскелета – тубулина в HT-29 клетках колоректального рака и CCD-18Co фибробластах кишечника [22].

Предполагается, что проапоптотическое действие LL-37 может реализоваться через еще один механизм: показано, что при применении пептида на клетках HCT116 колоректального рака наблюдается снижение экспрессии хемокинового CXCR4 рецептора 4 (CXCR4), Akt, повышение уровня белка p21 микроРНК miR-663a, приводящих к остановке G₂/M перехода в этих клетках (табл. 1) [64].

Интерес вызывает исследование Ren M. и соавт. (2013), в котором изучался противоопухолевый механизм действия фрагмента LL-37 – FK-16 в клетках HCT116 колоректального рака. Авторы обнаружили, что при действии FK-16 инициируется аутофагия клеток, происходящая в результате активации экспрессии генов аутофагальных белков LC3-I, LC3-II, Atg5 и Atg7 и LC3-позитивных аутофагосом, а также запускается процесс апоптоза через p53/Bcl-2/Bax сигнальный каскад, который не ингибируется WRW4 – антагонистом FPR2 рецептора. При этом в результате блоки-

рования аутофагии индуцируется апоптоз клеток и наоборот [92]. При действии LL-37 снижается пролиферация и индуцированная трансформированным фактором роста- β_1 экспрессия виментина и α -актина, запускающая эпителиально-мезенхимальный переход в клетках HT-29 [22]. В последние годы высказано предположение о витамин D₃-зависимом механизме действия LL-37 на клетки колоректального рака [21]. Основанием для этого послужили исследования, в которых установлено протекторное действие витамина D₃ и полиморфизмов его гена *VDR* в развитии колоректального рака, а также ассоциация дефицита витамина D с высоким риском рака [105, 125]. Известно, что витамин D₃ является эндогенным индуктором hCAP18, так как промотор гена *CAMP* включает последовательность, кодирующую витамин D₃ отвечающий элемент (vitamin D responsive element – VDRE) для рецептора витамина D₃ (VDR), вследствие чего VDR может рассматриваться, как транскрипционный фактор, регулирующий и экспрессию гена *CAMP*. На клетках линии HCT116 колоректальной карциномы установлены противоопухолевые *in vitro* и *in vivo* апоптогенные эффекты комбинации доцетаксела (Doc) с LL-37, инкапсулированных в биodeградируемые полимерные наночастицы. Эффективность применения *in vivo* комбинации была изучена при внутрибрюшинной гетеротрансплантации HCT116 клеток 6-8 недельным BALB/c nude мышам. Показано, что комбинация обладает сильным аддитивным антипролиферативным эффектом (комбинационный индекс CI > 1) на раковые клетки и пролонгирует выживаемость мышей (60 дней $p < 0,01$) по сравнению с обособленным действием химиопрепарата (45 дней) и LL-37 (49 дней). При действии комбинации Doc с LL-37 также наблюдается снижение ангиогенеза в тканях колоректальной карциномы. Однако с помощью МТТ-анализа было показано, что при обособленном применении LL-37 жизнеспособность HCT116 клеток снижается только в высоких дозах [35].

Механизмы действия LL-37 и PG-1 на клетки рака предстательной железы

Экспрессия гена *CAMP* и уровни LL-37 повышены *in vitro* и *in vivo* при раке предстательной железы по сравнению с нетрансформированными клетками железы и ассоциированы с клинической стадией заболевания и оценкой по шкале Глисона [106]. В результате действия LL-37 усиливается пролиферация и инвазия раковых клеток через активацию PI3K/Akt, Erk 1/2, Snail, E-кадгерин и MMP-3 сигнальных путей (табл. 2) [47, 91]. Исследования di Virgilio F. и соавт. показали, что в результате ингибирования рецептора, с которым связывается LL-37 – P2X7R,

наблюдается подавление миграции, инвазии и метастазирования клеток рака предстательной железы [30]. Следовательно, высказывается мнение об использовании LL-37 в качестве мишени для ингибирования антителами при проведении антиангиогенной терапии у пациентов с раком предстательной железы, устойчивых к препаратам против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [60].

Механизмы действия LL-37 и PG-1 на клетки рака яичников

Кателицидин LL-37 оказывает противоопухолевый эффект в экспериментах на модели рака яичников *in vitro* [24]. В работе Roberto Lande и соавт. (2007) показано, что LL-37 связывается с ДНК или CpG-олигонуклеотидами (CpG-ODN), облегчает их перенос в плазматические дендритные клетки посредством эндоцитоза, где далее эти соединения активируют эндосомальные Toll-подобные рецепторы 9 (TLR9), инициируя тем самым каскады реакций, приводящие к продуцированию интерферона- α (IFN α) [67].

В исследовании, проведенном Chuang С.М. и соавт. (2009) на C57BL/6 мышях с опухолями яичников, показано, что при введении животным комбинации LL-37 (100 мкг/мышь) с CpG-ODN (30 мкг/мышь) наблюдается повышение эффективности доставки CpG-ODN в эндосомы, в результате усиливается экспрессия гена *IFNG* и активация CD1⁺NK1-клеток и F4/CD80⁺-макрофагов, ингибирующих рост раковых клеток (табл. 1). Таким образом, использование комбинации CpG-ODN с LL-37 пролонгирует выживаемость мышей в сравнении с обособленным применением CpG-ODN и LL-37 [24].

Помимо цитотоксического действия LL-37 демонстрирует и другие эффекты. Показано, что при обработке пептидом (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) клеток HEY и SK-OV-3 рака яичников, повышается секреция этими клетками матриксных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, стимулируется их пролиферация, миграция и инвазия [25]. Поэтому некоторые авторы считают, что оценка уровня LL-37 в крови может быть использована в качестве биомаркера при раке яичников. Механизм такого проонкогенного эффекта LL-37, как предполагается, связан с взаимодействием пептида с FPR2 рецептором, в результате которого происходит активация рецептора и запуск каскада реакций, начинающихся с фосфорилирования ERK-1/2 и идущих при участии белка, связывающего цАМФ-отвечающий элемент (CREB). Реализация этого сигнального каскада приводит к усилению рекрутирования мезенхимальных стромальных клеток, инвазии клеток рака яичников и его прогрессии (табл. 2) [26]. В свою очередь,

мезенхимальные стромальные стволовые клетки и опухоль-ассоциированные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 и TNF α , которые поддерживают рост клеток рака яичников [26]. При этом мезенхимальные стромальные стволовые клетки также секретируют IL-12, который оказывает иммуносупрессирующий эффект на NK-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты, тем самым подавляя ответ организма на развивающуюся опухоль [19]. Показано, что версикан V1, экспрессируемый клетками рака яичника, усиливает в макрофагах экспрессию LL-37, которую стимулирует через TLR2 рецептор и витамин D₃-зависимую пролиферацию раковых клеток [71]. Как уже отмечалось выше, известно, что 1,25-дигидроксивитамин D₃ индуцирует экспрессию гена кателицидина *SAMP* (табл. 2) [106]. При этом полиморфизм rs1544410 (C > A,G,T, BsmI, c.1024+283G > AT) гена *VDR* является фактором риска развития рака яичников (AG vs GG, OR = 1,46; P = 0,031) в европейской популяции [90]. Данный полиморфизм rs1544410 (BsmI) и rs2228570 (FokI, A > C,G,T c 2, 152, p.Met1Arg) ассоциированы с развитием рака яичников в польской популяции (BsmI: Bb+BB vs bb OR = 1,648, p = 0,0221) и (FokI: ff vs Ff+FF OR = 1,542, p = 0,1123) [81].

Механизмы действия LL-37 и PG-1 на трансформированные лейкоциты и лимфоциты

Экспрессия гена *SAMP* существенно подавлена у пациентов с лейкозом. Ее снижение ассоциировано с прогрессированием заболевания [9, 87]. Установлено, что при действии LL-37 наблюдается каспазо-независимый апоптоз через повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺, деполяризацию мембран митохондрий и активацию кальпаинов, Вах, AIF в опухолевой Jurkat Т-клеточной линии (табл. 1) [73]. До настоящего времени не обнаружено рецептора LL-37 в клетках Jurkat, но известно, что рецептор (FPR2), с которым пептид взаимодействует, экспрессируется в Т-лимфоцитах [120]. Также LL-37 синергически усиливает эффекты антибиотиков на клетки эритромиелоза K562 человека, при этом в результате совместного действия с доксорубицином возрастает доля клеток, гибнущих по типу некроза, а при сочетанном действии с гентамицином – по типу апоптоза [3, 4]. При секреции LL-37 воспалительными макрофагами M1 наблюдается деполяризация мембран митохондрий и стимуляция апоптоза в клетках лимфомы Беркитта [14].

С другой стороны, снижение продукции LL-37, например, опухоль-ассоциированными M2 макрофагами (TAM), через витамин D₃-сигнальный путь стимулирует рост клеток лимфомы Беркитта [14]. Этот эффект LL-37 подтверждается и на

генно-инженерной модели на мышах, нокаутированных по гену *-/-SAMP* при гетеротрансплантации клеток RMA-S Т-клеточной лимфомы. У таких мышей, наблюдались дефектные NK-клетки, обладающие сниженной цитотоксической активностью по отношению к опухолевым клеткам [15].

Что касается PG-1, то он оказывает синергическое цитотоксическое действие в комбинациях с доксорубицином, актиномицином D или полимиксином B на клетки эритромиелоза K562 человека, в которых индуцируется как некроз, так и апоптоз [3, 4]. При действии PG-1 также наблюдается инициация апоптоза в клетках лимфомы, однако предположений о механизме этого эффекта авторы пока не сделали [104].

Механизмы действия LL-37 и PG-1 на клетки глиомы и нейробластомы

В экспериментах *in vitro* показано, что при односуточном действии LL-37 и его С-фрагмента LL₁₇₋₃₂ дозо-зависимым образом (0-50 мкМ, минимальная ингибирующая концентрация МИК₉₀ 12,5 и 6,25 мкМ соответственно) наблюдается подавление жизнеспособности клеток глиобластомы U87G человека и клеток штамма *Streptococcus agalactiae* NEM 316 [27]. Установлено, что цитотоксическое действие рекомбинантного PG-1 на клетки SH-SY5Y нейробластомы (GrIV) коррелирует с содержанием анионных сульфатированных протеогликанов в мембранах опухолевых клеток [103]. Интересно отметить, что мембраны нейробластомы SH-SY5Y имеют более высокий отрицательный заряд, чем в клетках опухолей низкой степени злокачественности, что, по мнению Soundrarajan и соавт., может быть, отчасти, связано с облегченным транспортом катионов K⁺ и Ca²⁺ в клетки нейробластомы, который приводит к изменению трансмембранного потенциала [103]. Эти факты частично объясняют селективное противоопухолевое действие PG-1 в отношении клеток нейробластомы по сравнению с клетками не нейронального происхождения (фибробласты NIH-3T3 и HEK293T). Однако молекулярные механизмы действия PG-1 и LL-37 на клетки опухолей мозга остаются до сих пор не изученными, что свидетельствует об актуальности проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение

Кателицидин LL-37 проявляет тканеспецифическое действие в отношении клеток различных типов опухолей. Механизмы такого действия LL-37 включают взаимодействие с FPR2, CXCR2, P2Y11, P2X7, MrgX2, EGFR/ErbB1, ERBb2, IGF1R, LGIC и TLR рецепторами (в большинстве случаев обусловленное связыванием пептида

с трансмембранным участком рецептора, приводящее к изменению конформации рецепторных белков и модуляции их активности), экспрессия которых значительно изменяется в разных типах опухолей по сравнению с нормой. Например, повышение экспрессии гена *SAMP* и уровня секреции LL-37 ассоциированы с прогрессированием аденокарциномы легкого, рака молочной, поджелудочной и предстательной желез, яичников, меланомы и плоскоклеточного рака кожи. Напротив, экспрессия *SAMP* и уровень секреции LL-37 существенно снижены в клетках рака желудка, плоскоклеточного рака полости рта, колоректального рака, лейкозах, лимфомах, глиомах и SH-SY5Y нейробластоме.

Кроме того, экспрессия гена *SAMP* в большинстве типов опухолевых клеток индуцибельна, например, при действии витамина D₃. Это делает актуальными дальнейшие исследования для изучения ассоциаций факторов, модулирующих (индуцирующих и ингибирующих) экспрессию *SAMP*, с развитием опухоли. К настоящему времени в литературе широко обсуждаются перспективы практического применения LL-37 и его производных в качестве средств борьбы со злокачественными новообразованиями, разработаны и запатентованы структуры различных аналогов этого пептида, обладающих противоопухолевым действием. Однако при этом особенно важно учитывать, что терапевтические эффекты LL-37 и его производных могут использоваться только для конкретных типов опухолей. Очевидно, что нецелесообразно применение пептида в случае тех новообразований, для которых в литературе описано возможное проонкогенное действие, в том числе, когда LL-37 способствует развитию воспалительного или аутоиммунного процессов. В таких случаях, напротив, вероятно, более эффективно следует применять антитела или какие-либо анионные молекулы, чтобы снизить отрицательные эффекты пептида.

Механизмы действия PG-1 на опухолевые клетки остаются еще плохо изученными, хотя имеющиеся данные свидетельствуют, что протегрин проявляет более однонаправленное дей-

ствие – повреждает мембраны. Установлено, что PG-1 оказывает цитотоксическое действие на опухолевые клетки человека (клетки карциномы молочной железы MCF-7, эритромиелолойкоза K562, гистиоцитарной лимфомы U-937, эпителиоидной карциномы легкого A-549, эпидермоидной карциномы A-431, остеосаркомы MG-63 и другие клетки, включая устойчивые к доксорубину). При этом следует отметить, что PG-1 и LL-37 синергически усиливают противоопухолевые эффекты химиопрепаратов и, повреждая мембраны клеток и/или проникая во внутриклеточное пространство, оказывают более выраженное действие на опухолевые, чем на нормальные клетки. При условии повышения селективности действия PG-1 в отношении малигнизированных клеток, этот пептид может рассматриваться, как более перспективный препарат для комбинированной терапии, чем LL-37. Для повышения избирательности действия PG-1 в отношении опухолевых клеток могут использоваться различные подходы, включая разработку новых структурных аналогов пептида с оптимизированными свойствами, создание химерных молекул, включающих последовательность протегрина и участки, избирательно связывающиеся с маркерными молекулами на поверхности опухолевых клеток.

Таким образом, природные пептиды врожденного иммунитета представляются перспективными кандидатами на роль новых противоопухолевых средств, которые проявляют активность и в отношении злокачественных метастазирующих, рецидивирующих опухолей с множественной лекарственной устойчивостью. С другой стороны, такие пептиды, как LL-37, проявляют в некоторых случаях и свойства, которые могут рассматриваться как проонкогенные, что указывает на необходимость дальнейшего детального изучения молекулярных механизмов их действия на опухолевые клетки, а также тщательное рассмотрение эффектов пептидов на каждый тип опухоли на моделях *in vitro* и *in vivo*, в том числе и анализ роли полиморфизма гена кателицидина в реализации этих эффектов.

Список литературы / References

1. Абатуров А.Е., Никулина А.А. Развитие иммунного ответа при стафилококковой пневмонии (часть 4) // Здоровье ребенка, 2017. № 12. С. 648-656. [Abaturov A.E., Nikulina A.A. Development of the immune response in staphylococcal pneumonia (part 4). *Zdorovye rebenka = Child Health*, 2017, no. 12, pp. 648-656. (In Russ.)]
2. Баландин С.В., Емельянова А.А., Калашникова М.Б., Кокряков В.Н., Шамова О.В., Овчинникова Т.В. Молекулярные механизмы противоопухолевого действия природных антимикробных пептидов // Биоорганическая химия, 2016. Т. 42, № 6. С. 633-648. [Balandin S.V., Emelyanova A.A., Kalashnikova M.B., Kokryakov V.N., Shamova O.V., Ovchinnikova T.V. Molecular mechanisms of the antitumor action of natural antimicrobial peptides. *Bioorganicheskaya khimiya = Bioorganic Chemistry*, 2016, Vol. 42, no. 6, pp. 633-648. (In Russ.)].

3. Жаркова М.С. Сочетанное действие белков и пептидов системы врожденного иммунитета и соединений различной химической природы в реализации их антибиотических свойств: автореф. ... канд. биол. наук. СПб.: Институт экспериментальной медицины, 2016. 23 с. [Zharkova M.S. The combined effect of proteins and peptides of the innate immunity system and compounds of various chemical nature in the implementation of their antibiotic properties. Abstract of PhD thesis]. St. Petersburg: Institute of Experimental Medicine, 2016. 23 p.
4. Жаркова М.С., Артамонов А.Ю., Гринчук Т.М., Буцкина Е.А., Пазина Т.Ю., Орлов Д.С., Шамова О.В. Пептиды системы врожденного иммунитета модулируют цитотоксическое действие противоопухолевых антибиотиков // Российский иммунологический журнал, 2016. Т. 10, № 2. С. 548-550. [Zharkova M.S., Artamonov A.Yu., Grinchuk T.M., Butskina E.A., Pazina T.Yu., Orlov D.S., Shamova O.V. Peptides of the innate immune system modulate the cytotoxic effect of antitumor antibiotics. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2016, Vol. 10, no. 2, pp. 548-550. (In Russ.)]
5. Шамова О.В., Орлов Д.С., Пазина Т.Ю., Ямщикова Е.В., Орлов С.Б., Жаркова М.С., Гринчук Т.М., Арцыбашева И.В., Юхнев В.А., Кокряков В.Н. Изучение молекулярно-клеточных основ цитотоксического действия антимикробных пептидов на опухолевые клетки // Фундаментальные исследования, 2012. № 5, Ч. 1. С. 207-212. [Shamova O.V., Orlov D.S., Pazina T.Yu., Yamshchikova E.V., Orlov S.B., Zharkova M.S., Grinchuk T.M., Artsybasheva I.V., Yukhnev V.A., Kokryakov V.N. Study of the molecular and cellular bases of the cytotoxic effect of antimicrobial peptides on tumor cells. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2012, no. 5, Pt 1, pp. 207-212. (In Russ.)]
6. Шамова О.В., Сакута Г.А., Орлов Д.С., Зенин В.В., Штейн Г.И., Колодкин Н.И., Афонина И.Н., Кокряков В.Н. Действие антимикробных пептидов из нейтрофильных гранулоцитов на опухолевые и нормальные клетки в культуре // Цитология, 2007. Т. 49, № 12. С. 1000-1010. [Shamova O.V., Sakuta G.A., Orlov D.S., Zenin V.V., Stein G.I., Kolodkin N.I., Afonina I.N., Kokryakov V.N. The effect of antimicrobial peptides from neutrophilic granulocytes on tumor and normal cells in culture. *Tsitologiya = Cytologiya*, 2007, Vol. 49, no. 12, pp. 1000-1010. (In Russ.)]
7. Agerberth B., Charo J., Werr J., Olsson B., Idali F., Lindbom L., Kiessling R., Jörnvall H., Wigzell H., Gudmundsson G.H. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood*, 2000, Vol. 96, no. 9, pp. 3086-3093.
8. Alzahrani S., Lina T.T., Gonzalez J., Pinchuk I.V., Beswick E.J., Reyes V.E. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cells. *World J. Gastroenterol.*, 2014, Vol. 20, pp. 12767-12780.
9. An L.L., Yang Y.H., Ma X.T., Lin Y.M., Li G., Song Y.H., Wu K.F. LL-37 enhances adaptive antitumor immune response in a murine model when genetically fused with M-CSFR (J6-1) DNA vaccine. *Leuk. Res.*, 2005, Vol. 29, no. 5, pp. 535-543.
10. Armogida S.A., Yannaras N.M., Melton A.L. Srivastava M.D. Identification and quantification of innate immune system mediators in human breast milk. *Allergy Asthma Proc.*, 2004, Vol. 25, no. 5, pp. 297-304.
11. Arnoult D., Gaume B., Karbowski M., Sharpe J.C., Cecconi F., Youle R.J. Mitochondrial release of AIF and EndoG requires caspase activation downstream of Bax/Bak-mediated permeabilization. *EMBO*, 2003, Vol. 22, no. 17, pp. 4385-4399.
12. Bals R., Wang X., Zasloff M., Wilson J.M. The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*, 1998, Vol. 95, no. 16, pp. 9541-9546.
13. Bartek J., Lukas J. Pathways governing G1/S transition and their response to DNA damage. *FEBS Lett.*, 2001, Vol. 490, no. 3, pp. 117-122.
14. Bruns H., Büttner M., Fabri M., Mougiakakos D., Bittenbring J.T., Hoffmann M.H., Beier F., Pasemann S., Jitschin R., Hofmann A.D., Neumann F., Daniel C., Maurberger A., Kempkes B., Amann K., Mackensen A., Gerbitz A. Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high-grade B cell lymphoma. *Sci. Transl. Med.*, 2015, Vol. 7, no. 282, 282ra47. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa3230.
15. Büchau A.S., Morizane S., Trowbridge J., Schaubert J., Kotol P., Bui J.D., Gallo R.L. The host defense peptide cathelicidin is required for NK cell-mediated suppression of tumor growth. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 1, pp. 369-378.
16. Campaner S., Doni M., Hydbring P., Verrecchia A., Bianchi L., Sardella D., Schleker T., Perna D., Tronnersjo S., Murga M., Fernandez Capetillo O., Barbacid M., Larsson L.G., Amati B. Cdk2 suppresses cellular senescence induced by the c-myc oncogene. *Nat. Cell Biol.*, 2010, Vol. 12, no. 1, pp. 54-59.
17. Can G., Akpinar B., Baran Y., Zhivotovsky B., Olsson M. 5-Fluorouracil signaling through a calcium-calmodulin-dependent pathway is required for p53 activation and apoptosis in colon carcinoma cells. *Oncogene*, 2013, Vol. 32, no. 38, pp. 4529-4538.
18. Carmona F.J., Montemurro F., Kannan S., Rossi V., Verma C., Baselga J., Scaltriti M. AKT signaling in ERBB2-amplified breast cancer. *Pharmacol. Ther.*, 2016, Vol. 158, pp. 63-70.
19. Chen P.M., Yen M.L., Liu K.J., Sytwu H.K., Yen B.L. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells. *J. Biomed. Sci.*, 2011, Vol. 18, no. 1, 49. doi: 10.1186/1423-0127-18-49.
20. Chen X., Qi G., Qin M., Zou Y., Zhong K., Tang Y., Guo Y., Jiang X., Liang L., Zou X. DNA methylation directly downregulates human cathelicidin antimicrobial peptide gene (CAMP) promoter activity. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 17, pp. 27943-27952.

21. Chen X., Zou X., Qi G., Tang Y., Guo Y., Si J., Liang L. Roles and mechanisms of human cathelicidin LL-37 in cancer. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2018, Vol. 47, no. 3, pp. 1060-1073.
22. Cheng M., Ho S., Yoo J.H., Tran D. H.-Y., Bakirtzi K., Su B., Tran D. H.-N., Kubota Y., Ichikawa R., Koon H.W. Cathelicidin suppresses colon cancer development by inhibition of cancer associated fibroblasts. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 2014, Vol. 8, pp. 13-29.
23. Choi K.Y., Napper S., Mookherjee N. Human cathelicidin LL-37 and its derivative IG-19 regulate interleukin-32-induced inflammation. *Immunology*, 2014, Vol. 143, no.1, pp. 68-80.
24. Chuang C.M., Monie A., Wu A., Mao C-P, Hung C-F. Treatment with LL-37 peptide enhances antitumor effects induced by CpG oligodeoxynucleotides against ovarian cancer. *Hum. Gene Ther.*, 2009, Vol. 20, no. 4, pp. 303-313.
25. Coffelt S.B., Waterman R.S., Florez L., Höner zu Bentrup K., Zwezdaryk K.J., Tomchuck S.L., LaMarca H.L., Danka E.S., Morris C.A., Scandurro A.B. Ovarian cancers overexpress the antimicrobial protein hCAP-18 and its derivative LL-37 increases ovarian cancer cell proliferation and invasion. *Int. J. Cancer*, 2008, Vol. 122, no. 5, pp. 1030-1039.
26. Coffelt S.B., Marini F.C., Watson K., Zwezdaryk K.J., Dembinski J.L., LaMarca H.L., Tomchuck S.L., Honer zu Bentrup K., Danka E.S., Henkle S.L., Scandurro A.B. The pro-inflammatory peptide LL-37 promotes ovarian tumor progression through recruitment of multipotent mesenchymal stromal cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106, no. 10, pp. 3806-3811.
27. Colle J.-H., Périchon B., Garcia A. Antitumor and antibacterial properties of virally encoded cationic sequences. *Biologics*, 2019, Vol. 13, pp. 117-126.
28. Dennison S.R., Whittaker M., Harris F., Phoenix D.A. Anticancer alpha-helical peptides and structure/function relationships underpinning their interactions with tumour cell membranes. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2006, Vol. 7, no. 6, pp. 487-499.
29. Deslouches B., Di P.Y. Antimicrobial peptides with selective antitumor mechanisms: prospect for anticancer applications. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 28, pp. 46635-46651.
30. di Virgilio F., Falzoni S., Giuliani A.L., Adinolfi E. P2 receptors in cancer progression and metastatic spreading. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2016, Vol. 29, pp. 17-25.
31. Do N., Weindl G., Grohmann L., Salwiczek M., Koksich B., Korting H.C., Schäfer-Korting M. Cationic membrane-active peptides – anticancer and antifungal activity as well as penetration into human skin. *Exp. Dermatol.*, 2014, Vol. 23, no. 5, pp. 326-331.
32. Dobrzyńska I., Szachowicz-Petelska B., Sulkowski S., Figaszewski Z. Changes in electric charge and phospholipids composition in human colorectal cancer cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2005, Vol. 276, no. 1-2, pp. 113-119.
33. Drin G., Cottin S., Blanc E., Rees A.R., Tamsamani J. Studies on the internalization mechanism of cationic cell-penetrating peptides. *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 278, no. 33, pp. 31192-31201.
34. Dube D.H., Bertozzi C.R. Glycans in cancer and inflammation – potential for therapeutics and diagnostics. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2005, Vol. 4, no. 6, pp. 477-488.
35. Fan R., Tong A., Li X., Gao X., Mei L., Zhou L., Zhang X., You C., Guo G. Enhanced antitumor effects by docetaxel/LL37-loaded thermosensitive hydrogel nanoparticles in peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Intern. J. Nanomedicine*, 2015, Vol. 10, pp. 7291-7305.
36. Farabaugh S.M., Chan B.T., Cui X., Dearth R.K., Lee A.V. Lack of interaction between ErbB2 and insulin receptor substrate signaling in breast cancer. *Cell Commun. Signal.*, 2016, Vol. 14, 25. doi: 10.1186/s12964-016-0148-8.
37. Ferrari D., Pizzirani C., Adinolfi E., Lemoli R.M., Curti A., Idzko M., Panther E., di Virgilio F. The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 7, pp. 3877-3883.
38. Findlay E.G., Currie A.J., Zhang A., Ovcariikova J., Young L., Stevens H., McHugh B.J., Canel M., Gray M., Milling S.W.F., Campbell J.D.M., Savill J., Serrels A., Davidson D.J. Exposure to the antimicrobial peptide LL-37 produces dendritic cells optimized for immunotherapy. *Oncoimmunology*, 2019, Vol. 8, no. 8, 1608106. doi: 10.1080/2162402X.2019.1608106.
39. Frohm M., Agerberth B., Ahangari G., Stähle-Bäckdahl M., Lidén S., Wigzell H., Gudmundsson G.H. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J. Biol. Chem.*, 1997, no. 24, Vol. 272, pp. 15258-15263.
40. Gambade A., Zreika S., Guéguinou M., Chourpa I., Fromont G., Bouchet AM., Burlaud-Gaillard J., Potier-Cartreau M., Roger S., Aucagne V., Chevalier S., Vandier C., Goupille C., Weber G. Activation of TRPV2 and channels by the LL-37 enantiomers stimulates calcium entry and migration of cancer cells. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, no. 17, pp. 23785-23800.
41. Gao P., Zhao H., You J., Jing F., Hu Y. Association between interleukin-8 -251A/T polymorphism and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest.*, 2014, Vol. 32, pp. 518-525.
42. Girnita A., Zheng H., Grönberg A., Girnita L., Stähle M. Identification of the cathelicidin peptide LL-37 as agonist for the type I insulin-like growth factor receptor. *Oncogene*, 2012, Vol. 31, pp. 352-365.
43. Gombart A.F., Borregaard N., Koeffler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.*, 2005, Vol. 19, no. 9, pp. 1067-1077.

44. Gupta K., Kotian A., Subramanian H., Daniell H., Ali H. Activation of human mast cells by retrocyclin and protegrin highlight their immunomodulatory and antimicrobial properties. *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, no. 30, pp. 28573-28587.
45. Hase K., Murakami M., Iimura M., Cole SP, Horibe Y., Ohtake T., Obonyo M., Gallo R.L., Eckmann L., Kagnoff M.F. Expression of LL-37 by human gastric epithelial cells as a potential host defense mechanism against *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2003, Vol. 125, no. 6, pp. 1613-1625.
46. Heilborn J.D., Nilsson M.F., Jimenez C.I., Sandstedt B., Borregaard N., Tham E., Sørensen O.E., Weber G., Stähle M. Antimicrobial protein hCAP18/LL-37 is highly expressed in breast cancer and is a putative growth factor for epithelial cells. *Int. J. Cancer.*, 2005, Vol. 114, no. 5, pp. 713-719.
47. Hensel J.A., Chanda D., Kumar S., Sawant A., Grizzle W.E., Siegal G.P., Ponnazhagan S. LL-37 as a therapeutic target for late stage prostate cancer. *Prostate*, 2011, Vol. 71, no. 6, pp. 659-670.
48. Henzler-Wildman K.A., Lee D.K., Ramamoorthy A. Mechanism of lipid bilayer disruption by the human antimicrobial peptide, LL-37. *Biochemistry*, 2003, Vol. 42, no. 21, pp. 6545-6558.
49. Hoskin D.W., Ramamoorthy A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, Vol. 1778, no. 2, pp. 357-375.
50. International agency for research of cancer (Globocan) [Electronic resource]: the World of Health Organization, 2018. Mode of access: <http://www.globocan.iarc.fr>. Data of access: 23.05.2020.
51. Iozzo R.V., Sanderson R.D. Proteoglycans in cancer biology, tumour microenvironment and angiogenesis. *J. Cell Mol Med.*, 2011, Vol. 15, no. 5, pp. 1013-1031.
52. Ishitsuka Y., Pham D.S., Waring A.J., Lehrer R.I., Lee K.Y. Insertion selectivity of antimicrobial peptide protegrin-1 into lipid monolayers: effect of head group electrostatics and tail group packing. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, Vol. 1758, no. 9, pp. 1450-1460.
53. Jana J., Kar R.K., Ghosh A., Biswas A., Ghosh S., Bhunia A., Chatterjee S. Human cathelicidin peptide LL37 binds telomeric G-quadruplex. *Mol. BioSyst.*, 2013, Vol. 9, pp. 1833-1836.
54. Ji P., Zhou Y., Yang Y., Wu J., Zhou H., Quan W., Sun J., Yao Y., Shang A., Gu C., Zeng B., Firman J., Xiao W., Bals R., Sun Z., Li D. Myeloid cell-derived LL-37 promotes lung cancer growth by activating Wnt/ β -catenin signaling. *Theranostics*, 2019, Vol. 9, no. 8, pp. 2209-2223.
55. Jia J., Zheng Y., Wang W., Shao Y., Li Z., Wang Q., Wang Y., Yan H. Antimicrobial peptide LL-37 promotes YB-1 expression, and the viability, migration and invasion of malignant melanoma cells. *Mol. Med. Rep.*, 2017, Vol. 15, no. 1, pp. 240-248.
56. Johansson J., Gudmundsson G.H., Rottenberg M.E., Berndt K.D., Agerberth B. Conformation-dependent antibacterial activity of the naturally occurring human peptide LL-37. *J. Biol Chem.*, 1998, Vol. 273, no. 6, pp. 3718-3724.
57. Khandwala H.M., McCutcheon I.E., Flyvbjerg A., Friend K.E. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr. Rev.*, 2000, Vol. 21, no. 3, pp. 215-244.
58. Kim H.J., Hwang S.W., Kim N., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Lee D.H., Park D.J., Kim H.H., Kim J.S., Jung H.C., Lee H.S. *Helicobacter pylori* and molecular markers as prognostic indicators for gastric cancer in Korea. *J. Cancer Prev.*, 2014, Vol. 19, no. 1, pp. 56-67.
59. Kim J.E., Kim H.J., Choi J.M., Lee K.H., Kim T.Y., Cho B.K., Jung J.Y., Chung K.Y., Cho D., Park H.J. The antimicrobial peptide human cationic antimicrobial protein-18/cathelicidin LL-37 as a putative growth factor for malignant melanoma. *Br. J. Dermatol.*, 2010, Vol. 163, no. 5, pp. 959-967.
60. Kocuzulla R., von Degenfeld G., Kupatt C., Krötz F., Zahler S., Gloe T., Issbrücker K., Unterberger P., Zaiou M., Leberz C., Karl A., Raake P., Pfosser A., Boekstegers P., Welsch U., Hiemstra P.S., Vogelmeier C., Gallo R.L., Clauss M., Bals R. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J. Clin. Invest.*, 2003, Vol. 111, no. 11, pp. 1665-1672.
61. Koensgen D., Bruennert D., Ungureanu S., Sofroni D., Braicu EI., Sehouli J., Sümrig A., Delogu S., Zygumnt M., Goyal P., Evert M., Olek S., Biebler KE., Mustea A. Polymorphism of the IL-8 gene and the risk of ovarian cancer. *Cytokine*, 2015, Vol. 71, no. 2, pp. 334-338.
62. Kokryakov V.N., Harwig S.S.L., Panyutich E.A., Shevchenko A.A., Aleshina G.M., Shamova O.V., Korneva H.A., Lehrer R.I. Protegrins: leukocyte antimicrobial peptides that combine features of corticostatic defensins and tachyplesins. *FEBS Lett.*, 1993, Vol. 327, no. 2, pp. 231-236.
63. Krętowski R., Stypułkowska A., Cechowska-Pasko M. Efficient apoptosis and necrosis induction by proteasome inhibitor: bortezomib in the DLD-1 human colon cancer cell line. *Mol. Cell. Biochem.*, 2015, Vol. 398, no. 1-2, pp. 165-173.
64. Kuroda K., Fukuda T., Krstic-Demonacos M., Demonacos C., Okumura K., Isogai H., Hayashi M., Saito K., Isogai E. miR-663a regulates growth of colon cancer cells, after administration of antimicrobial peptides, by targeting CXCR4-p21 pathway. *BMC Cancer*, 2017, Vol. 17, no. 1, 33. doi: 10.1186/s12885-016-3003-9.
65. Kuroda K., Fukuda T., Yoneyama H., Katayama M., Isogai H., Okumura K., Isogai E. Anti-proliferative effect of an analogue of the LL-37 peptide in the colon cancer derived cell line HCT116 p53+/+ and p53-/. *Oncol. Rep.*, 2012, Vol. 28, no. 3, pp. 829-834.
66. Kuroda K., Okumura K., Isogai H., Isogai E. The human cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 and mimics are potential anticancer drugs. *Front Oncol.*, 2015, Vol. 5, 144. doi: 10.3389/fonc.2015.00144.

67. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V., Chatterjee B., Wang Y.H., Homey B., Cao W., Wang Y.H., Su B., Nestle F.O., Zal T., Mellman I., Schröder J.-M., Liu Y.-J., Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*, 2007, Vol. 449, pp. 564-569.
68. Lau Y.E., Rozek A., Scott M.G., Goosney D.L., Davidson D.J., Hancock R.E.W. Interaction and cellular localization of the human host defense peptide LL-37 with lung epithelial cells. *Infect. Immun.*, 2005, Vol. 73, no. 1, pp. 583-591.
69. Lee H.Y., Kim S.D., Shim J.W., Lee S.Y., Yun, J., Bae Y.S. LL-37 inhibits serum amyloid A-induced IL-8 production in human neutrophils. *Exp. Mol. Med.*, 2009, Vol. 41, pp. 325-333.
70. Leifer C.A., Medvedev A.E. Molecular mechanisms of regulation of Toll-like receptor signaling. *J. Leukoc. Biol.*, 2016, Vol. 100, no. 5, pp. 927-941.
71. Li D., Wang X., Wu J.L., Quan W.Q., Ma L., Yang F., Wu K.Y., Wan H.Y. Tumor-produced versican V1 enhances hCAP18/LL-37 expression in macrophages through activation of TLR2 and vitamin D3 signaling to promote ovarian cancer progression *in vitro*. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 2, e56616. doi: 10.1371/journal.pone.0056616.
72. Lohner K., Blondelle S.E. Molecular mechanisms of membrane perturbation by antimicrobial peptides and the use of biophysical studies in the design of novel peptide antibiotics. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 2005, Vol. 8, no. 3, pp. 241-256.
73. Mader J.S., Mookherjee N., Hancock R.E., Bleackley R.C. The human host defense peptide LL-37 induces apoptosis in a calpain- and apoptosis-inducing factor-dependent manner involving Bax activity. *Mol. Cancer Res.*, 2009, Vol. 7, no. 5, pp. 689-702.
74. Maga G., Hubscher U. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a dancer with many partners. *J. Cell Sci.*, 2003, Vol. 116, Pt 15, pp. 3051-3060.
75. Mangoni M.E., Aumelas A., Charnet P., Roumestand C., Chiche L., Despaux E., Grassy G., Calas B., Chavanieu A. Change in membrane permeability induced by protegrin 1: implication of disulfide bridges for pore formation. *FEBS Lett.*, 1996, Vol. 383, no. 1-2, pp. 93-98.
76. Menssen A., Epanchintsev A., Lodygin D., Rezaei N., Jung P., Verdoordt B., Diebold J., Hermeking H. c-MYC delays prometaphase by direct transactivation of MAD2 and Bub R1: identification of mechanisms underlying c-MYC-induced DNA damage and chromosomal instability. *Cell Cycle*, 2007, Vol. 6, no. 3, pp. 339-352.
77. Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B., Rowland J.H., Yabroff K.R., Alfano C.M., Jemal A., Kramer L., Siegel R.L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.*, 2019, Vol. 69, no. 5, pp. 363-385.
78. Montreekachon P., Chotjumlong P., Bolscher J.G. Nazmi K., Reutrakul V., Krisanaprakornkit S. Involvement of P2X(7) purinergic receptor and MEK1/2 in interleukin-8 up-regulation by LL-37 in human gingival fibroblasts. *J. Periodontal Res.*, 2011, Vol. 46, no. 3, pp. 327-337.
79. Mookherjee N., Brown K.L., Bowdish D.M., Doria S., Falsafi R., Hokamp K., Roche F.M., Mu R., Doho G.H., Pistolic J., Powers J.P., Bryan J., Brinkman F.S., Hancock R.E. Modulation of the TLR-mediated inflammatory response by the endogenous human host defense peptide LL-37. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 4, pp. 2455-2464.
80. Moon J.Y., Henzler-Wildman K.A., Ramamoorthy A. Expression and purification of a recombinant LL-37 from *Escherichia coli*. *BBA-Biomembranes*, 2006, Vol. 1758, no. 9, pp. 1351-1358.
81. Mostowska A., Sajdak S., Pawlik P., Lianeri M., Jagodzinski P.P. Vitamin D receptor gene BsmI and FokI polymorphisms in relation to ovarian cancer risk in the Polish population. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, 2013, Vol. 17, no. 3, pp. 183-187.
82. Neto G.T.C., de Lima T.M., Barbeiro H.V., Chammas R.M. Cathelicidin LL-37 Promotes or inhibits cancer cell stemness depending on the tumor origin. *Oncomedicine*, 2016, Vol. 1, pp. 14-17.
83. Nilsson M.F., Sandstedt B., Sørensen O., Weber G., Borregaard N., Ståhle-Bäckdahl M. The human cationic antimicrobial protein (hCAP18), a peptide antibiotic, is widely expressed in human squamous epithelia and co-localizes with interleukin-6. *Infect. Immun.*, 1999, Vol. 67, no. 5, pp. 2561-2566.
84. Okumura K., Itoh A., Isogai E., Hirose K., Hosokawa Y., Abiko Y., Shibata T., Hirata M., Isogai H. C-terminal domain of human CAP18 antimicrobial peptide induces apoptosis in oral squamous cell carcinoma SAS-H1 cells. *Cancer Lett.*, 2004, Vol. 212, no. 2, pp. 185-194.
85. Oren Z., Lerman J.C., Gudmundsson G.H., Agerberth B., Shai Y. Structure and organization of the human antimicrobial peptide LL-37 in phospholipid membranes: relevance to the molecular basis for its non-selective activity. *Biochem J.*, 1999, Vol. 341, Pt 3, pp. 501-513.
86. Peng L.S., Zhuang Y., Li W.H., Zhou Y.-Y., Wang T.-T., Chen N., Cheng P., Li B.-S., Guo H., Yang S.-M., Chen W.-S., Zou Q.-M. Elevated interleukin-32 expression is associated with *Helicobacter pylori*-related gastritis. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 3, e88270. doi: 10.1371/journal.pone.0088270.
87. Piktel E., Niemirowicz K., Wnorowska U., Wątek M., Wollny T., Głuszek K., Gózdź S., Levental I., Bucki R. The role of cathelicidin LL-37 in cancer development. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 2016, Vol. 64, pp. 33-46.
88. Prevete N., Liotti F., Visciano C., Marone G., Melillo R.M., de Paulis A. The formyl peptide receptor 1 exerts a tumor suppressor function in human gastric cancer by inhibiting angiogenesis. *Oncogene*, 2015, Vol. 34, no. 29, pp. 3826-3838.
89. Pushpanathan M., Gunasekaran P., Rajendhran J. Antimicrobial peptides: versatile biological properties. *Intern. J. Peptides*, 2013, Vol. 2013, 675391. doi: 10.1155/2013/675391.

90. Qin X., Lu Y., Qin A., Chen Z., Peng Q., Deng Y., Xie L., Wang J., Li R., Zeng J., Li S., Zhao J. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2013, Vol. 23, no. 7, pp. 1178-1183.
91. Qiu Y., Li W.H., Zhang H.Q., Liu Y., Tian X.X., Fang W.G. P2X7 mediates ATP-driven invasiveness in prostate cancer cells. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 12, e114371. doi: 10.1371/journal.pone.0114371.
92. Ren S.X., Cheng A.S., To K.F., Tong J.H., Li M.S., Shen J., Wong C.C., Zhang L., Chan R.L., Wang X.J., Ng S.S., Chiu L.C., Marquez V.E., Gallo R.L., Chan F.K., Yu J., Sung J.J., Wu W.K., Cho C.H. Host immune defense peptide LL-37 activates caspase-independent apoptosis and suppresses colon cancer. *Cancer Res.*, 2012, Vol. 72, no. 24, pp. 6512-6523.
93. Ren S.X., Shen J., Cheng A.S., Lu L., Chan R.L., Li Z.J., Wang X.J., Wong C.C., Zhang L., Ng S.S., Chan F.L., Chan F.K., Yu J., Sung J.J., Wu W.K., Cho C.H. FK-16 derived from the anticancer peptide LL-37 induces caspase-independent apoptosis and autophagic cell death in colon cancer cells. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 5, e63641. doi: 10.1371/journal.pone.0063641.
94. Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., Weissman I.L. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 2001, Vol. 414, no. 6859, pp. 105-111.
95. Rothan H.A., Mohamed Z., Sasikumar P.G., Reddy K.A., Rahman N.A., Yusof. R. *In Vitro* Characterization of Novel Protegrin-1 Analogues Against Neoplastic Cells. *Intern. J. Peptide Res. Ther.*, 2014, Vol. 20, no. 3, pp. 259-267.
96. Sainz B.Jr., Alcala S., Garcia E., Sanchez-Ripoll Y., Azevedo M.M., Cioffi M., Tatari M., Miranda-Lorenzo I., Hidalgo M., Gomez-Lopez G., Cañamero M., Erkan M., Kleeff J., García-Silva S., Sancho P., Hermann PC., Heeschen C. Microenvironmental hCAP-18/LL-37 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma by activating its cancer stem cell compartment. *Gut*, 2015, Vol. 64, no. 12, pp. 1921-1935.
97. Schweizer F. Cationic amphiphilic peptides with cancer-selective toxicity. *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, Vol. 625, no. 1-3, pp. 190-194.
98. Shaykhiev R., Beisswenger C., Kändler K., Senske J., Püchner A., Damm T., Behr J., Bals R. Human endogenous antibiotic LL-37 stimulates airway epithelial cell proliferation and wound closure. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2005, Vol. 289, pp. L842-L848.
99. Simons K., Ikonen E. How cells handle cholesterol. *Science*, 2000, Vol. 290, no. 5497, pp. 1721-1726.
100. Sørensen O., Arnljots K., Cowland J.B., Bainton D.F., Borregaard N. The human antibacterial cathelicidin, hCAP-18, is synthesized in myelocytes and metamyelocytes and localized to specific granules in neutrophils. *Blood*, 1997, Vol. 90, no. 7, pp. 2796-2803.
101. Sørensen O.E., Gram L., Johnsen A.H., Andersson E., Bangsbøll S., Tjabringa G.S., Hiemstra P.S., Malm J., Egesten A., Borregaard N. Processing of seminal plasma hCAP-18 to ALL-38 by gastricsin: a novel mechanism of generating antimicrobial peptides in vagina. *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 278, no. 31, pp. 28540-28546.
102. Sorrentino C., di Carlo E. Expression of IL-32 in human lung cancer is related to the histotype and metastatic phenotype. *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, Vol. 180, no. 8, pp. 769-779.
103. Soundararajan N., Park S., Quy L.V.C., Cho H-S., Raghunathan G., Ahn B., Song H., Kim J-H., Park C. Protegrin-1 cytotoxicity towards mammalian cells positively correlates with the magnitude of conformational changes of the unfolded form upon cell interaction. *Sci. Rep.*, 2019, Vol. 9, 11569. doi: 10.1038/s41598-019-47955-2.
104. Sugawara K., Shinohara H., Kadoya T., Kuramitz H. Sensing lymphoma cells based on a cell-penetrating/apoptosis-inducing/electron-transfer peptide probe. *Anal. Chim. Acta*, 2016, Vol. 924, pp. 106-113.
105. Sun J. The Role of Vitamin D and Vitamin D receptors in colon cancer. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 2017, Vol. 8, no. 6, e103. doi: 10.1038/ctg.2017.31.
106. Suzuki K., Murakami T., Hu Z., Tamura H., Kuwahara-Arai K., Iba T., Nagaoka I. Human host defense cathelicidin peptide ll-37 enhances the lipopolysaccharide uptake by liver sinusoidal endothelial cells without cell activation. *J. Immunol.*, 2016, Vol. 196, no. 3, pp. 1338-1347.
107. Takazawa Y., Kiniwa Y., Ogawa E., Uchiyama A., Ashida A., Uhara H., Goto Y., Okuyama R. Toll-like receptor 4 signaling promotes the migration of human melanoma cells. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2014, Vol. 234, no. 1, pp. 57-65.
108. Tjabringa G.S., Ninaber D.K., Drijfhout J.W., Rabe K.F., Hiemstra P.S. Human cathelicidin LL-37 is a chemoattractant for eosinophils and neutrophils that acts via formyl-peptide receptors. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2006, Vol. 140, no. 2, pp. 103-112.
109. Tokumaru S., Sayama K., Shirakata Y., Komatsuzawa H., Ouhara K., Hanakawa Y., Yahata Y., Dai X., Tohyama M., Nagai H., Yang L., Higashiyama S., Yoshimura A., Sugai M., Hashimoto K. Induction of keratinocyte migration via transactivation of the epidermal growth factor receptor by the antimicrobial peptide LL-37. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 175, no. 7, pp. 4662-4668.
110. Vandamme D., Landuyt B., Luyten W., Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. *Cell. Immunol.*, 2012, Vol. 280, no. 1, pp. 22-35.
111. Vignoni M., de Alwis Weerasekera H., Simpson M.J. Phopase J., Mah T-F., Griffith M., Alarcon E.I., Scaiano J.C. LL37 peptide@silver nanoparticles: combining the best of the two worlds for skin infection control. *Nanoscale*, 2014, Vol. 6, no. 11, pp. 5725-5728.
112. von Haussen J., Koczulla R., Shaykhiev R., Herr C., Pinkenburg O., Reimer D., Wiewrodt R., Biesterfeld S., Aigner A., Czubayko F., Bals R. The host defence peptide LL-37/hCAP-18 is a growth factor for lung cancer cells. *Lung Cancer*, 2008, Vol. 59, no. 1, pp. 12-23.

113. Wang L., Dong C., Li X., Han W., Su X. Anticancer potential of bioactive peptides from animal sources. *Oncol. Rep.*, 2017, Vol. 38, no. 2, pp. 637-651.
114. Wang W., Zheng Y., Jia J., Li C., Duan Q., Li R., Wang X., Shao Y., Chen C., Yan H. Antimicrobial peptide LL-37 promotes the viability and invasion of skin squamous cell carcinoma by upregulating YB-1. *Exp. Ther. Med.*, 2017, Vol. 14, no. 1, pp. 499-506.
115. Wang W., Jia J., Li C., Duan Q., Yang J., Wang X., Li R., Chen C., Yan H., Zheng Y. Antimicrobial peptide LL-37 promotes the proliferation and invasion of skin squamous cell carcinoma by upregulating DNA-binding protein A. *Oncol. Lett.*, 2016, Vol. 12, no. 3, pp. 1745-1752.
116. Weber G., Chamorro C.I., Granath F., Liljegren A., Zreika S., Saidak Z., Sandstedt B., Rotstein S., Mentaverri R., Sánchez F., Pivarcsi A., Stähle M. Human antimicrobial protein hCAP18/LL-37 promotes a metastatic phenotype in breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 2009, Vol. 11, R6. doi: 10.1186/bcr2221.
117. Wu W.K., Cho C.H., Lee C.W., Wu K., Fan D., Yu J., Sung J.J. Proteasome inhibition: a new therapeutic strategy to cancer treatment. *Cancer Lett.*, 2010, Vol. 293, no. 1, pp. 15-22.
118. Wu W.K., Sung J.J., To K.F., Yu L., Li H.T., Li Z.J., Chu K.M., Yu J., Cho C.H. The host defense peptide LL-37 activates the tumor-suppressing bone morphogenetic protein signaling via inhibition of proteasome in gastric cancer cells. *J. Cell. Physiol.*, 2010, Vol. 223, pp. 178-186.
119. Yan H.X., Wu H.P., Zhang H.L., Ashton C., Tong C., Wu J., Qian Q.J., Wang H.Y., Ying Q.L. DNA damage-induced sustained p53 activation contributes to inflammation-associated hepatocarcinogenesis in rats. *Oncogene*, 2013, Vol. 32, no. 38, pp. 4565-4571.
120. Yang D., Chertov O., Oppenheim J.J. Participation of mammalian defensins and cathelicidins in antimicrobial immunity: receptors and activities of human defensins and cathelicidin (LL-37). *J. Leukoc. Biol.*, 2001, Vol. 69, no. 5, pp. 691-697.
121. Yang De, Chen Q., Schmidt A.P., Anderson G.M., Wang J.M., Wooters J., Oppenheim J.J., Chertov O. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no. 7, pp. 1069-1074.
122. Zeng Q., Li S., Zhou Y., Ou W., Cai X., Zhang L., Huang W., Huang L., Wang Q. Interleukin-32 contributes to invasion and metastasis of primary lung adenocarcinoma via NF-kappaB induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression. *Cytokine*, 2014, Vol. 65, no. 1, pp. 24-32.
123. Zhao X., Wu H., Lu H., Li G., Huang Q. LAMP: a database linking antimicrobial peptides. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 6, e66557. doi: 10.1371/journal.pone.0066557.
124. Zharkova M.S., Orlov D.S., Golubeva O.Y., Chakchir O.B., Eliseev I.E., Grinchuk T.M., Shamova O.V. Application of antimicrobial peptides of the innate immune system in combination with conventional antibiotics—a novel way to combat antibiotic resistance? *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2019, Vol. 9, 128. doi: 10.3389/fcimb.2019.00128.
125. Zhu Y., Wang P.P., Zhai G., Bapat B., Savas S., Woodrow J.R., Sharma I., Li Y., Zhou X., Yang N., Campbell P.T., Dicks E., Parfrey P.S., McLaughlin J.R. Vitamin D receptor and calcium-sensing receptor polymorphisms and colorectal cancer survival in the Newfoundland population. *Br. J. Cancer*, 2017, Vol. 117, no. 6, pp. 898-906.
126. Zwaal R.F., Comfurius P., Bevers E.M. Surface exposure of phosphatidylserine in pathological cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2005, Vol. 62, no. 9, pp. 971-988.

Авторы:

Чернов А.Н. — научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Орлов Д.С. — к.м.н., доцент, заведующий лабораторией иммунопатофизиологии отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Шамова О.В. — д.б.н., доцент, член-корр. РАН, заведующая отделом общей патологии и патологической физиологии, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; профессор кафедры биохимии, биологический факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Chernov A.N., Research Associate, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Orlov D.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Laboratory of Immunopathophysiology, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Shamova O.V., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Deputy Director for Research, Institute of Experimental Medicine; Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Biology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 24.06.2021
Принята к печати 29.09.2021

Received 24.06.2021
Accepted 29.09.2021