



УДК 577.125

СФИНГОЛИПИДЫ И РАК

© 1998 г. Э. В. Дятловицкая[#]

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117871, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 18.02.98 г. Принята к печати 23.04.98 г.

Рассмотрен вопрос о количественных и качественных изменениях в составе сфинголипидов (церамидов, сфингомиелинов, гликолипидов), происходящих при опухолевом росте. Обсуждено влияние этих изменений на биологические функции клеток и иммунный статус организма, роль сфинголипидов, присутствующих в пище, на развитие опухолей, а также возможность “сфинголипидной” терапии рака.

Ключевые слова: сфинголипид; сфингомиелин; сфингозин; гликосфинголипид; ганглиозид; церамид; опухоль.

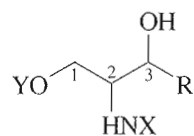
Сфинголипиды – обязательные компоненты всех эукариотов. Они представляют собой один из наиболее разнообразных по химическому строению и биологической активности классов липидных молекул. Название (от греческого слова “sphinx”) они получили за свои загадочные свойства. Многочисленными исследованиями установлено, что сфинголипиды влияют на структурные свойства биологических мембран и липопротеинов [1, 2], являются мембранными “якорями” некоторых белков [3, 4], участвуют в процессах клеточного узнавания, регуляции роста, дифференцировки и апоптоза клеток, рецепции гормонов, факторов роста, цитокинов, являются антигенами, иммуномодуляторами и вторичными мессенджерами (см. обзоры [5–20]).

Понятие “сфинголипиды” объединяет сотни соединений липидной природы, различающихся химической структурой и биологическими функциями, но имеющих общую основу – сфингоидное (сфингозиновое) основание, представляющее собой аминоксирит с длинной алифатической цепью. В сфинголипидах человека и животных наиболее распространенным сфингоидом является *D-эритро*-сфингенин, содержащий 18 углеродных атомов в цепи и *транс*-двойную связь в положении 4 (2*S*,3*R*,4*E*)-2-амино-4-октадецен-1,3-диол). При *N*-ацилировании аминоксириты жирными кислотами образуются церамиды, которые являются предшественниками более сложных сфинголипидов – сфингомиелина и гликосфинголипидов (схема).

Было установлено, что при патологических состояниях организма, в частности в злокачественных образованиях, изменяется метаболизм и

состав сфинголипидов, особенно гликосфинголипидов, что приводит к нарушению структуры мембран и биологических функций клеток (суммировано в обзорах [6, 7, 21–24]).

В последние годы значительное внимание было уделено не только изменениям, происходящим в сфинголипидах клеток при их малигнизации, но и путям, которые могут быть использованы для предотвращения этих изменений и их нежелательных последствий. Поэтому в настоящем мини-обзоре рассматриваются три вопроса: 1) изменения, происходящие в сфинголипидах при опухолевом росте, 2) роль сфинголипидов, присутствующих в



сфингенин: R = [–CH=CH–(CH₂)₁₂CH₃], X = Y = H

сфинганин: R = [–CH₂–CH₂–(CH₂)₁₂CH₃], X = Y = H

церамид (Cer): R = [–CH=CH–(CH₂)₁₂CH₃],

X = R'(C=O), Y = H

лигидроцерамид: R = [CH₂CH₂(CH₂)₁₂CH₃],

X = R'(C=O), Y = H

сфингомиелин: X, R как в Cer,

Y = –P(=O)(O[–])OCH₂CH₂N⁺(CH₃)₃

гликосфинголипид: X, R как в Cer,

Y = углеводная цепь

[#] Автор для переписки (факс: (095) 335-71-03).

Схема

пище, в канцерогенезе, и 3) “сфинголипидная” терапия опухолей.

СФИНГОЛИПИДЫ ОПУХОЛЕЙ

Сфингомиелин. В течение многих лет основное внимание исследователей уделялось изменению содержания сфингомиелина в опухолевых клетках и их субклеточных фракциях. Было установлено, что его количество в малигнизированных клетках значительно увеличивается по сравнению с нормой, а специфическое распределение в субклеточных мембранах нарушается (см. обзор [25]). Показано также, что в опухолях изменяется активность ферментов метаболизма сфингомиелина. Так, в аденокарциноме толстой кишки крыс и человека наблюдается уменьшение активности сфингомиелиназы [26, 27]. Наряду с этим в карциноме крыс отмечалось повышение активности сфингомиелинсинтазы [26]. Эти нарушения приводят к возрастанию количества сфингомиелина, результатом чего являются изменения в структуре и функционировании мембран опухолевой клетки [25].

Гликофинголипиды. Многочисленными исследованиями установлено также, что в гликофинголипидах малигнизированных клеток по сравнению с нормой изменяется структура углеводных цепей. Это может быть обусловлено либо блокированием гликозилтрансфераз, что приводит к упрощению углеводной цепи, либо индуцированием биосинтеза (неосинтеза). Эти нарушения сопровождаются появлением новых гликолипидных компонентов, не свойственных гомологичным нормальным клеткам. Кроме того, в процессе онкогенеза изменяется молекулярная организация гликолипидов (взаимодействие с белками, образование кластеров или смешанных глико- и фосфолипидных доменов и т.д.), что в свою очередь влияет на экспрессию гликолипидных антигенов и их shedding (сбрасывание) с клеточной поверхности в окружающую среду и в кровоток. Некоторые из этих изменений влияют на рост и дифференцировку клеток, приводят к нарушению межклеточных взаимодействий и адгезионных свойств, что благоприятствует метастазированию и инвазивности опухолевых клеток (см. обзоры [6, 7, 23, 28]).

Поскольку гликофинголипиды – иммуногены, изменение их состава, локализации и экспрессии в опухолевых клетках приводит к появлению на клеточной поверхности опухолеассоциированных и опухолеспецифических антигенов (например, в случае рака поджелудочной железы, легкого, желудка, меланомы и т.д.), которые не обнаруживаются на поверхности гомологичных нормальных клеток (суммировано в обзорах [10, 22, 29]). Shedding антигенов (в том числе ганглиозидных) с поверхности опухолевых клеток [10, 30–36] приводит к увеличению в крови (в липо-

протеинах низкой плотности [37]) содержания сиалогликофинголипидов и к появлению ганглиозидов, которые, во-первых, связывают антитела, вырабатываемые организмом к опухолям, и, во-вторых, модулируют активность иммунокомпетентных клеток. В целом shedding опухолевых ганглиозидов в кровоток существенно угнетает противоопухолевый иммунитет.

Об иммуномодулирующих свойствах гликофинголипидов накопилось достаточно много данных, которые свидетельствуют о том, что ганглиозиды являются иммуносупрессорами (см. обзоры [10, 30, 38], а также [39, 40]). При этом их супрессорная активность зависит от структуры углеводной цепи [10, 41] и длины жирнокислотного остатка, входящего в керамидный фрагмент молекулы. Соединения с короткими ацилами (C_2-C_{16}) оказывают больший супрессорный эффект, чем соединения с длинными ацилами (C_{24}) [42, 43]. Обращает на себя внимание факт, что опухолевые клетки сбрасывают главным образом ганглиозиды, содержащие более короткие жирнокислотные остатки [32, 38], т.е. в кровоток попадают соединения, обладающие высокой иммуносупрессорной активностью. Таким образом, с помощью ганглиозидов опухоль “защищает” себя от действия иммунной системы организма. Правда, следует отметить, что иммуномодулирующий эффект зависит от концентрации ганглиозидов. Недавно было показано, что при очень низких концентрациях (0.02–2 нмоль/мл) ганглиозиды не ингибируют, а стимулируют пролиферацию иммунокомпетентных клеток [44]. Но в крови опухоленосителей концентрация липидносвязанных сиаловых кислот, как правило, превышает 15 нмоль/мл.

Изменение состава и структуры ганглиозидов при малигнизации клеток влияет не только на клеточное узнавание, межклеточные взаимодействия и иммунологические свойства. В последние годы особое внимание было обращено на их участие в трансмембранной передаче сигнала [14, 15, 28, 45]. Известно, что в процессе пролиферации клеток участвуют различные протеинкиназы. Оказалось, что тирозинкиназы рецепторов ростовых факторов чувствительны к ганглиозидам, причем это свойство зависит от строения ганглиозидов [45]. Изменения в структуре ганглиозидов, обнаруженные в опухолевых клетках, могут приводить к нарушению активности тирозинкиназ. Так, было установлено, что *N*-ацетилнейраминзиллактозилцерамид (ганглиозид GM3), который является основным ганглиозидом экстраневральных тканей, ингибирует фосфорилирование тирозина рецептора EGF (эпидермальный фактор роста) [46–48] и рост клеток карциномы A431 [46]. Однако его де-*N*-ацетилированное производное (де-*N*-Ac-GM3), обнаруженное в различных линиях опухолевых клеток [45], промотирует фосфорилирование рецептора EGF и усиливает кле-

точную пролиферацию [47, 49]. Не исключено, что появление в клетках де-NAc-GM3 нарушает контроль клеточного роста и частично ответственно за усиленную пролиферацию клеток, характерную для опухолей. Возможно, что деацетилирование ганглиозидов присуще малигнизированным тканям. Так, в клетках меланомы [50] было обнаружено деацетилированное производное ганглиозида GD3, который широко распространен во многих опухолях [10, 29].

Таким образом, к настоящему времени установлено, что изменение структуры и состава гликосфинголипидов в опухолях по сравнению с нормой является одним из факторов, которые приводят к нарушению клеточного узнавания и межклеточных взаимодействий, результатом чего является инвазивность и метастазирование опухолевых клеток, угнетение противоопухолевого иммунитета организма и изменение процесса пролиферации клеток.

Церамиды и сфингоиды. Как отмечалось выше, в течение многих лет основное внимание исследователей при изучении сфинголипидов опухолей было уделено сфингомиелину и гликосфинголипидам. В то же время практически не исследовались свободные керамиды. Между тем этот аспект исследований представляется очень важным в связи с появившимися в последнее десятилетие данными о биологической роли керамидов. Установлено, что керамиды обладают антипролиферативной активностью [51–61] (в том числе тормозят клеточный цикл на стадии G_0/G_1 [58–60]), индуцируют дифференцировку [51, 52, 55, 57, 62] и апоптоз [54, 59, 61–75] клеток, участвуют в иммунном ответе [20]. При этом их активность зависит от структуры сфингоидов (стереоконфигурация и наличие двойной связи; при отсутствии двойной связи биологический эффект не обнаруживается) и жирных кислот (длина алифатической цепи), входящих в молекулу керамиды (см. обзор [76]). На основании этих данных была высказана гипотеза, что керамиды являются супрессорами опухолевого роста [77, 78]. Изучение механизма этой супрессии показало, что их мишенью является белок Rb, кодируемый геном ретинобластомы. Этот белок присущ различным опухолям человека, и его супрессорная активность зависит от степени фосфорилирования. Церамиды же принимают активное участие в процессе фосфорилирования–дефосфорилирования Rb [16, 58].

К сожалению, как отмечалось выше, почти отсутствуют данные об изменениях содержания и состава керамидов, происходящих в опухолях. Было лишь обнаружено, что в эпителиальных опухолях яичника человека, как злокачественных, так и доброкачественных, содержание керамидов понижено по сравнению с гомологичной нормальной тканью [79]. При этом структура

“опухолевых” керамидов существенно отличалась от “нормальных” составом жирных кислот и сфингоидных оснований [79–81]. Можно предположить, что быстрая пролиферация малодифференцированных клеток сопровождается уменьшением количества эндогенных керамидов, регулирующих клеточный рост и дифференцировку. Обработка недифференцированных клеток нейробластомы [62], промиелоидных лейкоэмических клеток HL-60 [51, 52, 55] и клеток чешуйчатой карциномы человека [57] экзогенными керамидами стимулировала их дифференцировку в нейроны, моноциты и кератиноциты соответственно. Подтверждением того, что дифференцировка клеток сопровождается увеличением содержания керамидов, является повышение их количества при индукции дифференцировки клеток нейробластомы ретиноевой кислотой [62].

Следует отметить, что степень участия керамидов в опухолевом росте зависит не только от их количества, но и от структуры, т.е. строения входящих в молекулу керамиды жирных кислот и сфингоидных оснований. Ранее было установлено, что биологический эффект проявляют только керамиды, которые содержат сфингенин, но не дигидроцерамиды, в молекулу которых входит сфинганин (см. обзор [76]). В керамидном пуле опухолей яичника человека в отличие от нормы обнаружено значительное количество дигидроцерамидов [79–81]. Изучение антипролиферативной активности керамидов, выделенных из опухолей и нормальной ткани яичника человека, показало, что “опухолевые” керамиды оказывают меньший ингибирующий эффект на пролиферацию клеток CaOv (клетки карциномы яичника человека), чем “нормальные”. Это, видимо, обусловлено наличием в пуле “опухолевых” керамидов неактивных дигидроцерамидов [80]. Однако отсутствие корреляции между содержанием сфинганина в разных пулах “опухолевых” керамидов и их антипролиферативной активностью свидетельствует о том, что существенный вклад в биологический эффект вносит и структура жирнокислотных остатков, а также гидрофобное взаимодействие сфингоида и ацила [80].

К продуктам метаболизма сфинголипидов относятся и свободные сфингоиды (сфингозины). К сожалению, данные об их присутствии в опухолях практически отсутствуют. Имеется лишь указание, что в клетках карциномы A431 [82] и Т-лимфомы [83] человека присутствует *N, N*-диметилсфингенин. Между тем экзогенные сфингенин и *N, N*-диметилсфингенин индуцируют апоптоз в различных раковых клетках [84], хотя механизм этой стимуляции отличается от такового для керамиды [84, 85]. Экзогенный *N, N*-диметилсфингенин угнетает также рост опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* [86], сфингенин ингибирует активность протеинкиназы С (см. обзоры [13, 76,

87]). Все эти данные свидетельствуют о том, что присутствие в клетке даже незначительных количеств эндогенных сфингоидов может влиять на процесс малигнизации.

Следует упомянуть еще об одном метаболите сфинголипидов – сфингозин-1-фосфате, который, как сфингенин и церамид, является вторичным мессенджером и участвует во внутриклеточной сигнализации [17]. Было показано, что экзогенно добавленный сфингозин-1-фосфат является сильным ингибитором подвижности и инвазивности опухолевых клеток [88, 89]. Это свидетельствует о том, что эндогенный сфингозин-1-фосфат, который присутствует в клетках в крайне незначительных количествах, также может вносить определенный вклад в развитие опухолевого процесса.

Резюмируя изложенные выше данные, можно сделать вывод, что в каждой клетке одновременно присутствуют различные сфинголипиды, проявляющие множество биологических эффектов. Нередко их активность совпадает и направлена в одну сторону, но в ряде случаев их биологические эффекты противоположны (например, ганглиозиды, являясь иммуносупрессорами, способствуют росту опухоли, а церамиды и сфингоиды его ингибируют; сфингенин ингибирует дифференцировку клеток, а церамиды ее индуцируют). Можно предположить, что в нормальной клетке, видимо, все сфинголипиды находятся в определенном равновесии. Однако при малигнизации это равновесие нарушается и создаются условия, благоприятствующие неконтролируемому клеточному росту, характерному для опухолей.

РОЛЬ СФИНГОЛИПИДОВ, ПРИСУТСТВУЮЩИХ В ПИЩЕ, В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Корректировка нарушения равновесия сфинголипидов в клетке, видимо, возможна путем их экзогенного введения. Поэтому представляло интерес выяснить, какое влияние оказывают сфинголипиды, присутствующие в пище, на канцерогенез.

Прежде всего было высказано предположение об определенном участии этих соединений в развитии раковых опухолей кишечного тракта [90]. Эта гипотеза подтверждалась данными о том, что при расщеплении пищевого сфингомиелина в кишечном тракте в качестве метаболитов образуются сфингенин и церамиды [91], которые являются регуляторами клеточной пролиферации. Оказалось, что введение сфингомиелина в диету мышей, у которых 1,2-диметилгидразином был индуцирован рак толстой кишки, препятствовало образованию опухоли [92]. В то же время было установлено, что фумонизин В (микотоксин), который прототирует рост новообразований, нарушает метаболизм сфинголипидов, приводя к на-

коплению сфинганина [93, 94]. Предполагают, что для предотвращения образования опухолей в желудочно-кишечном тракте необходимо присутствие в пище сфингомиелина.

“СФИНГОЛИПИДНАЯ” ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

Указанные выше данные об изменениях содержания, состава, структуры и локализации сфинголипидов в опухолевых клетках по сравнению с гомологичными нормальными и нарушении в связи с этим клеточных функций приводит к мысли о возможной терапии опухолей с помощью сфинголипидов или антител к ним. Как уже отмечалось, эти изменения вызывают: 1) появление опухолеспецифичных антигенов глико-сфинголипидной природы, 2) нарушение адгезионных свойств, способствующих метастазированию и инвазивности опухолевых клеток, 3) нарушение трансмембранной сигнальной связи и контроля клеточного роста. Исходя из этих типов нарушений, можно было наметить пути терапии рака.

В течение ряда лет изучается возможность применения иммунотерапии. Вначале с этой целью использовали антитела к ганглиозидам GM2, GD2 и GD3, которые наряду с ганглиозидами GM3 и 9-*O*-ацетил-GM3 экспрессированы на поверхности меланом и других опухолей нейроэктодермальной природы. Введение этих антител способствовало регрессии не только опухолей у меланомных пациентов [95–99], но и метастазов меланомы [100, 101]. Недавно было высказано предположение, что для терапии различных опухолей человека могут быть использованы моноклональные антитела мыши к ганглиозиду GD3, поскольку он присутствует на поверхности большинства опухолевых клеток [102]. Имеется также рекомендация по применению моноклональных антител к ганглиозиду Fuc-GM1 для иммунотерапии рака легкого [103].

Однако при “пассивной” иммунотерапии моноклональными антителами у больных нередко возникали рецидивы. Поскольку на поверхности клеток меланомы экспрессировано несколько ганглиозидов, причем их соотношение сильно варьирует [104], было предложено использовать “активную” иммунотерапию [105–107], вакцинируя меланомных пациентов либо ганглиозидами [108–111], либо облученными клетками меланомы [105–107, 109]. Применение таких вакцин для терапии меланомы позволяет поддерживать высокий титр антиганглиозидных антител в крови пациентов, что, с одной стороны, способствует связыванию сброшенных с поверхности опухолевых клеток ганглиозидов, циркулирующих в кровотоке и угнетающих противоопухолевый иммунитет, а с другой – вызывает регрессию самой опухоли.

точную пролиферацию [47, 49]. Не исключено, что появление в клетках де-NAc-GM3 нарушает контроль клеточного роста и частично ответственно за усиленную пролиферацию клеток, характерную для опухолей. Возможно, что деацетилирование ганглиозидов присуще малигнизированным тканям. Так, в клетках меланомы [50] было обнаружено деацетилированное производное ганглиозида GD3, который широко распространен во многих опухолях [10, 29].

Таким образом, к настоящему времени установлено, что изменение структуры и состава гликосфинголипидов в опухолях по сравнению с нормой является одним из факторов, которые приводят к нарушению клеточного узнавания и межклеточных взаимодействий, результатом чего является инвазивность и метастазирование опухолевых клеток, угнетение противоопухолевого иммунитета организма и изменение процесса пролиферации клеток.

Церамиды и сфингоиды. Как отмечалось выше, в течение многих лет основное внимание исследователей при изучении сфинголипидов опухолей было уделено сфингомиелину и гликосфинголипидам. В то же время практически не исследовались свободные керамиды. Между тем этот аспект исследований представляется очень важным в связи с появившимися в последнее десятилетие данными о биологической роли керамидов. Установлено, что керамиды обладают антипролиферативной активностью [51–61] (в том числе тормозят клеточный цикл на стадии G_0/G_1 [58–60]), индуцируют дифференцировку [51, 52, 55, 57, 62] и апоптоз [54, 59, 61–75] клеток, участвуют в иммунном ответе [20]. При этом их активность зависит от структуры сфингоидов (стереоконфигурация и наличие двойной связи; при отсутствии двойной связи биологический эффект не обнаруживается) и жирных кислот (длина алифатической цепи), входящих в молекулу керамида (см. обзор [76]). На основании этих данных была высказана гипотеза, что керамиды являются супрессорами опухолевого роста [77, 78]. Изучение механизма этой супрессии показало, что их мишенью является белок Rb, кодируемый геном ретинобластомы. Этот белок присущ различным опухолям человека, и его супрессорная активность зависит от степени фосфорилирования. Церамиды же принимают активное участие в процессе фосфорилирования–дефосфорилирования Rb [16, 58].

К сожалению, как отмечалось выше, почти отсутствуют данные об изменениях содержания и состава керамидов, происходящих в опухолях. Было лишь обнаружено, что в эпителиальных опухолях яичника человека, как злокачественных, так и доброкачественных, содержание керамидов понижено по сравнению с гомологичной нормальной тканью [79]. При этом структура

“опухолевых” керамидов существенно отличалась от “нормальных” составом жирных кислот и сфингоидных оснований [79–81]. Можно предположить, что быстрая пролиферация малодифференцированных клеток сопровождается уменьшением количества эндогенных керамидов, регулирующих клеточный рост и дифференцировку. Обработка недифференцированных клеток нейробластомы [62], промиелоидных лейкоэмических клеток HL-60 [51, 52, 55] и клеток чешуйчатой карциномы человека [57] экзогенными керамидами стимулировала их дифференцировку в нейроны, моноциты и кератиноциты соответственно. Подтверждением того, что дифференцировка клеток сопровождается увеличением содержания керамидов, является повышение их количества при индукции дифференцировки клеток нейробластомы ретиноевой кислотой [62].

Следует отметить, что степень участия керамидов в опухолевом росте зависит не только от их количества, но и от структуры, т.е. строения входящих в молекулу керамида жирных кислот и сфингоидных оснований. Ранее было установлено, что биологический эффект проявляют только керамиды, которые содержат сфингенин, но не дигидроцерамиды, в молекулу которых входит сфинганин (см. обзор [76]). В керамидном пуле опухолей яичника человека в отличие от нормы обнаружено значительное количество дигидроцерамидов [79–81]. Изучение антипролиферативной активности керамидов, выделенных из опухолей и нормальной ткани яичника человека, показало, что “опухолевые” керамиды оказывают меньший ингибирующий эффект на пролиферацию клеток CaOv (клетки карциномы яичника человека), чем “нормальные”. Это, видимо, обусловлено наличием в пуле “опухолевых” керамидов неактивных дигидроцерамидов [80]. Однако отсутствие корреляции между содержанием сфинганина в разных пулах “опухолевых” керамидов и их антипролиферативной активностью свидетельствует о том, что существенный вклад в биологический эффект вносит и структура жирнокислотных остатков, а также гидрофобное взаимодействие сфингоида и ацила [80].

К продуктам метаболизма сфинголипидов относятся и свободные сфингоиды (сфингозины). К сожалению, данные об их присутствии в опухолях практически отсутствуют. Имеется лишь указание, что в клетках карциномы A431 [82] и Т-лимфомы [83] человека присутствует *N, N*-диметилсфингенин. Между тем экзогенные сфингенин и *N, N*-диметилсфингенин индуцируют апоптоз в различных раковых клетках [84], хотя механизм этой стимуляции отличается от такового для керамида [84, 85]. Экзогенный *N, N*-диметилсфингенин угнетает также рост опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* [86], сфингенин ингибирует активность протеинкиназы С (см. обзоры [13, 76,

87)). Все эти данные свидетельствуют о том, что присутствие в клетке даже незначительных количеств эндогенных сфингоидов может влиять на процесс малигнизации.

Следует упомянуть еще об одном метаболите сфинголипидов – сфингозин-1-фосфате, который, как сфингенин и церамид, является вторичным мессенджером и участвует во внутриклеточной сигнализации [17]. Было показано, что экзогенно добавленный сфингозин-1-фосфат является сильным ингибитором подвижности и инвазивности опухолевых клеток [88, 89]. Это свидетельствует о том, что эндогенный сфингозин-1-фосфат, который присутствует в клетках в крайне незначительных количествах, также может вносить определенный вклад в развитие опухолевого процесса.

Резюмируя изложенные выше данные, можно сделать вывод, что в каждой клетке одновременно присутствуют различные сфинголипиды, проявляющие множество биологических эффектов. Нередко их активность совпадает и направлена в одну сторону, но в ряде случаев их биологические эффекты противоположны (например, ганглиозиды, являясь иммуносупрессорами, способствуют росту опухоли, а церамиды и сфингоиды его ингибируют; сфингенин ингибирует дифференцировку клеток, а церамиды ее индуцируют). Можно предположить, что в нормальной клетке, видимо, все сфинголипиды находятся в определенном равновесии. Однако при малигнизации это равновесие нарушается и создаются условия, благоприятствующие неконтролируемому клеточному росту, характерному для опухолей.

РОЛЬ СФИНГОЛИПИДОВ, ПРИСУТСТВУЮЩИХ В ПИЩЕ, В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Корректировка нарушения равновесия сфинголипидов в клетке, видимо, возможна путем их экзогенного введения. Поэтому представляло интерес выяснить, какое влияние оказывают сфинголипиды, присутствующие в пище, на канцерогенез.

Прежде всего было высказано предположение об определенном участии этих соединений в развитии раковых опухолей кишечного тракта [90]. Эта гипотеза подтверждалась данными о том, что при расщеплении пищевого сфингомиелина в кишечном тракте в качестве метаболитов образуются сфингенин и церамиды [91], которые являются регуляторами клеточной пролиферации. Оказалось, что введение сфингомиелина в диету мышей, у которых 1,2-диметилгидразином был индуцирован рак толстой кишки, препятствовало образованию опухоли [92]. В то же время было установлено, что фумонизин В (микотоксин), который прототирует рост новообразований, нарушает метаболизм сфинголипидов, приводя к на-

коплению сфинганина [93, 94]. Предполагают, что для предотвращения образования опухолей в желудочно-кишечном тракте необходимо присутствие в пище сфингомиелина.

“СФИНГОЛИПИДНАЯ” ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

Указанные выше данные об изменениях содержания, состава, структуры и локализации сфинголипидов в опухолевых клетках по сравнению с гомологичными нормальными и нарушению в связи с этим клеточных функций приводит к мысли о возможной терапии опухолей с помощью сфинголипидов или антител к ним. Как уже отмечалось, эти изменения вызывают: 1) появление опухолеспецифичных антигенов глико-сфинголипидной природы, 2) нарушение адгезионных свойств, способствующих метастазированию и инвазивности опухолевых клеток, 3) нарушение трансмембранной сигнальной связи и контроля клеточного роста. Исходя из этих типов нарушений, можно было наметить пути терапии рака.

В течение ряда лет изучается возможность применения иммунотерапии. Вначале с этой целью использовали антитела к ганглиозидам GM2, GD2 и GD3, которые наряду с ганглиозидами GM3 и 9-*O*-ацетил-GM3 экспрессированы на поверхности меланом и других опухолей нейроэктодермальной природы. Введение этих антител способствовало регрессии не только опухолей у меланомных пациентов [95–99], но и метастазов меланомы [100, 101]. Недавно было высказано предположение, что для терапии различных опухолей человека могут быть использованы моноклональные антитела мыши к ганглиозиду GD3, поскольку он присутствует на поверхности большинства опухолевых клеток [102]. Имеется также рекомендация по применению моноклональных антител к ганглиозиду Fuc-GM1 для иммунотерапии рака легкого [103].

Однако при “пассивной” иммунотерапии моноклональными антителами у больных нередко возникали рецидивы. Поскольку на поверхности клеток меланомы экспрессировано несколько ганглиозидов, причем их соотношение сильно варьирует [104], было предложено использовать “активную” иммунотерапию [105–107], вакцинируя меланомных пациентов либо ганглиозидами [108–111], либо облученными клетками меланомы [105–107, 109]. Применение таких вакцин для терапии меланомы позволяет поддерживать высокий титр антиганглиозидных антител в крови пациентов, что, с одной стороны, способствует связыванию сброшенных с поверхности опухолевых клеток ганглиозидов, циркулирующих в кровотоке и угнетающих противоопухолевый иммунитет, а с другой – вызывает регрессию самой опухоли.

Однако иммунотерапия – не единственный возможный путь “сфинголипидной” терапии раковых больных. Как отмечалось выше, изменения в составе и локализации сфинголипидов, наблюдаемые при малигнизации клетки, могут приводить к нарушению межклеточных взаимодействий и неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток. Поскольку установлено, что ганглиозид GM3 и его производные, а также производные сфингенина (в том числе церамиды) модулируют механизм передачи сигналов между клеточными мембранами, воздействуя на протеинкиназу С и киназы рецепторов ростовых факторов [11, 45], было высказано предположение, что экзогенное введение некоторых производных сфингенина может нормализовать рост и индуцировать дифференцировку опухолевых клеток [28]. Автор назвал этот путь “антисигнальной” терапией [28]. Действительно, при использовании *N*, *N*-диметил- или *N*, *N*, *N*-триметилсфингенина был получен значительный ингибирующий эффект при росте различных раковых клеток *in vivo* и *in vitro* [28, 86]. Этот “антисигнальный” путь отличается от обычно используемых подходов к подбору противоопухолевых препаратов (как правило, очень токсичных), действие которых основано на блокировании биосинтеза белков или нуклеиновых кислот. К “антисигнальной” терапии относится и изучение применения церамидов в качестве противоопухолевых агентов [112]. Показано, что церамиды препятствуют росту опухоли у мышей, причем их противоопухолевая активность зависит от структуры ацильного фрагмента [112]. В настоящее время высказывается мнение, что механизм действия многих противоопухолевых препаратов и методов (в том числе радиотерапии [113] и фотодинамического воздействия [114]) обусловлен их влиянием на сфингомиелиновый цикл (сфингомиелин-церамидный сигнальный путь) [115].

На сегодняшний день развитие получила главным образом “гликосфинголипидная” иммунотерапия. Между тем не исключено, что хорошие результаты могут быть достигнуты и с помощью “антисигнальной” терапии с использованием сфингомиелина, церамидов и других производных сфингенина для корректировки процесса клеточной пролиферации и межклеточных взаимодействий. Это направление, конечно, требует продолжения дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что малигнизация клетки вызывает существенные изменения в биосинтезе и катаболизме сфинголипидов, в результате чего увеличивается содержание сфингомиелина, уменьшается количество церамидов, изменяется состав, структура, локализация и экспрессия на клеточной поверх-

ности гликосфинголипидов. Эти нарушения (по сравнению с гомологичными нормальными клетками) способствуют изменению жидкостности мембран, ферментативной активности мембраносвязанных ферментов, антигенного статуса клетки, межклеточных взаимодействий, адгезивных свойств и внутриклеточной передачи сигналов. Обнаруженные отклонения в составе и локализации сфинголипидов при малигнизации позволили предложить новые пути терапии рака, с использованием сфинголипидов или антисфинголипидных (антиганглиозидных) антител. Однако, поскольку биологические эффекты сфинголипидов крайне разнообразны, не исключено, что оптимальный терапевтический результат может быть получен при их комплексном применении, т.е. при одновременном использовании иммунотерапии, уничтожающей раковую клетку, и “антисигнальной” сфинголипидной терапии, нормализующей рост и дифференцировку клеток.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (проект № 98-04-48256).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barenholz Y., Gatt S. // Phospholipids / Eds J.N. Hawthorne, G.B. Ansell. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier Biomedical, 1982. P. 129–177.
2. Barenholz Y., Thomson T.E. // Biochim. Biophys. Acta. 1980. V. 604. P. 129–158.
3. Lederkremer R.M., Lima C., Ramirez M.I., Casal O.L. // Eur. J. Biochem. 1990. V. 192. P. 337–345.
4. Takeda A. // Adv. Lipid Res. 1993. V. 26. P. 293–317.
5. Fishman P.H., Brady R.O. // Science. 1976. V. 194. P. 906–915.
6. Hakomori S. // Ann. Rev. Biochem. 1981. V. 50. P. 733–764.
7. Hakomori S. // Chem. Phys. Lipids. 1986. V. 42. P. 209–233.
8. Curratolo W. // Biochim. Biophys. Acta. 1987. V. 906. P. 137–160.
9. Sweeley C.C. // Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes / Eds D.E. Vance, J.E. Vance. Amsterdam: Elsevier, 1991. P. 327–361.
10. Dyatlovitskaya E.V., Bergelson L.D. // Biochim. Biophys. Acta. 1987. V. 907. P. 125–143.
11. Hannun Y.A., Bell R.M. // Science. 1989. V. 243. P. 500–507.
12. Merrill A.H., Jr. // J. Bioenerg. Biomembranes. 1991. V. 23. P. 83–104.
13. Merrill A.H., Hannun Y.A., Bell R.M. // Adv. Lipid Res. 1993. V. 25. P. 1–24.
14. Hakomori S., Igarashi Y. // Adv. Lipid Res. 1993. V. 25. P. 147–162.
15. Nagai Y. // Behav. Brain Res. 1995. V. 66. P. 99–104.
16. Hannun Y.A., Obeid L.M., Dbaiho G.S. // Handbook of Lipid Res. 1996. V. 8. P. 177–204.
17. Spiegel S., Merrill A.H., Jr. // FASEB J. 1996. V. 10. P. 1388–1397.

18. Spiegel S., Foster D., Kolesnick R. // *Current Opinion Cell Biol.* 1996. V. 8. P. 159–167.
19. Shayman J.A. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996. V. 7. P. 171–182.
20. Ballou L.R., Lauderkind S.J.F., Rosloniec E.F., Raghoebar R. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1996. V. 1301. P. 273–287.
21. Bergelson L.D. // *Progress in the Chemistry of Fats and other Lipids* / Ed. R.T.Holman. Oxford, New York, Toronto: Pergamon Press, 1972. V. XIII. Pt. 1. P. 3–59.
22. Hakomori S. // *Ann. Rev. Immunol.* 1984. V. 2. P. 103–126.
23. Hakomori S. // *Adv. Cancer Res.* 1989. V. 52. P. 257–331.
24. Дятловицкая Э.В. // *Вопр. мед. химии.* 1991. Т. 37. С. 21–23.
25. Дятловицкая Э.В. // *Биохимия.* 1995. Т. 60. С. 843–850.
26. Dudeja P.K., Dahiya R., Brasitus T.A. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1986. V. 863. P. 309–312.
27. Hertervig E., Nilsson A., Nyberg L., Duan R.D. // *Cancer.* 1997. V. 79. P. 448–453.
28. Hakomori S. // *Tohoku J. Exp. Med.* 1992. V. 168. P. 211–222.
29. Fredman P. // *Adv. Lipid Res.* 1993. V. 25. P. 213–234.
30. Ladisch S. // *Gangliosides and Cancer* / Ed. H.F.Oettgen. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1989. P. 217–229.
31. Bernhard H., Meyer zum Buschenfelde K.-H., Dipold W.G. // *Int. J. Cancer.* 1989. V. 44. P. 155–160.
32. Li R., Ladisch S. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1991. V. 1083. P. 57–64.
33. Ladisch S., Becker H., Ulsh L. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1992. V. 1125. P. 180–189.
34. Portoukalian J., David M.-J., Gain P., Richard M. // *Int. J. Cancer.* 1993. V. 53. P. 948–951.
35. Li R., Gage D., Ladisch S. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1993. V. 1170. P. 283–290.
36. Chang F.M., Li R.X., Ladisch S. // *Exp. Cell Res.* 1997. V. 234. P. 341–346.
37. Valentino L.A., Ladisch S. // *Cancer Res.* 1992. V. 52. P. 810–814.
38. Portoukalian J. // *Gangliosides and Cancer* / Ed. H.F. Oettgen. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1989. P. 207–216.
39. Li R., Villacreses N., Ladisch S. // *Cancer Res.* 1995. V. 55. P. 211–214.
40. Lu P., Sharom F.J. // *Cell. Immunol.* 1996. V. 173. P. 22–32.
41. Bergelson L.D., Dyatlovitskaya E.V., Kluchareva T.E., Kryukova E.V., Lemenovskaya A.F., Matveeva V.A., Sinitzyna E.V. // *Eur. J. Immunol.* 1989. V. 19. P. 1979–1983.
42. Ladisch S., Li R., Olson E. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. V. 91. P. 1974–1978.
43. Ladisch S., Hasegawa A., Li R., Kiso M. // *Biochemistry.* 1995. V. 34. P. 1197–1202.
44. Dozmorov I.M., Prokhorova A.L., Svitzhevskaya E.V., Lutsan N.I., Kozin I.I., Lemenovskaya A.F., Dyatlovitskaya E.V., Bergelson L.D. // *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1997. V. 42. P. 57–65.
45. Hakomori S., Igarashi Y. // *J. Biochem.* 1995. V. 118. P. 1091–1103.
46. Bremer E.G., Schlessinger J., Hakomori S. // *J. Biol. Chem.* 1986. V. 261. P. 2434–2440.
47. Zhou Q., Hakomori S., Kitamura K., Igarashi Y. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 1959–1965.
48. Rebbaa A., Hurh J., Yamamoto H., Kersey D.S., Brenner E.G. // *Glycobiology.* 1996. V. 6. P. 399–406.
49. Hanai N., Dohi T., Nores G.A., Hakomori S. // *J. Biol. Chem.* 1988. V. 263. P. 6296–6301.
50. Sjoberg E.R., Chammas R., Ozawa H., Kawashima I., Khoo K.-H., Morris H.R., Dell A., Tai T., Varki A. // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 2921–2930.
51. Okazaki T., Bielawska A., Bell R.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 15823–15831.
52. Bielawska A., Linardic C.M., Hannun Y.A. // *FEBS Lett.* 1982. V. 307. P. 211–214.
53. Dbaibo G., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 17762–17766.
54. Bielawska A., Crane H.M., Liotta D., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 26226–26232.
55. Dobrowsky R.T., Werner M.H., Castellino A.M., Chao M., Hannun Y.A. // *Science.* 1994. V. 265. P. 1596–1599.
56. Borchardt R.A., Lee W.T., Kalen A., Buckley R.H., Peters C., Schiff S., Bell R. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1994. V. 1212. P. 327–336.
57. Wakita H., Tokura Y., Yagi H., Nishimura K., Furukawa F., Takigawa M. // *Arch. Dermatol. Res.* 1994. V. 286. P. 350–354.
58. Dbaibo G.S., Pushkareva M.Yu., Jayadev S., Schwarz J.K., Horowitz J.M., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. V. 92. P. 1347–1351.
59. Jayadev S., Liu B., Bielawska A.E., Lee J.Y., Nazaire F., Pushkareva M.Yu., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 2047–2052.
60. Kuroki J., Hirokawa M., Kitabayashi A., Lee M., Horiuchi T., Kawabata Y., Miura A.B. // *Leukemia.* 1996. V. 10. P. 1950–1958.
61. Olshefski R., Taylor B., Heitger A., Hasegawa A., Ladisch S. // *Eur. J. Biochem.* 1996. V. 241. P. 47–55.
62. Riboni L., Prinetti A., Bassi R., Camitini A., Tettamanzi G. // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 26868–26875.
63. Obeid L.M., Linardic C.M., Karolak L.A., Hannun Y.A. // *Science.* 1993. V. 259. P. 1769–1771.
64. Jarvis W.D., Kolesnick R.N., Fornari F.A., Traynor R.S., Gewirtz D.A., Grant S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. V. 91. P. 73–77.
65. Wolff R.A., Dobrowsky R.T., Bielawska A., Obeid L.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 19605–19609.
66. Ji L., Zhang G., Uematsu S., Akahori Y., Hirabayashi Y. // *FEBS Lett.* 1995. V. 358. P. 211–214.
67. Lee J.Y., Hannun Y.A., Obeid L.M. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 13169–13174.
68. Brugg B., Michel P.P., Agid Y., Ruberg M. // *J. Neurochem.* 1996. V. 66. P. 733–739.
69. Kaipia A., Chun S.-Y., Eisenhauer K., Hsueh A.J.W. // *Endocrinology.* 1996. V. 137. P. 4864–4870.

70. Karasavvas N., Erukulla R.K., Bittman R., Lockshin R., Zakeri Z. // *Eur. J. Biochem.* 1996. V. 236. P. 729–737.
71. Wiesner D.A., Dawson G. // *Glycoconjugate J.* 1996. V. 13. P. 327–333.
72. Jarvis W.D., Fornari F.A., Jr., Traylor R.S., Martin H.A., Kramer L.B., Erukulla R.K., Bittman R., Grant S. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 8275–8284.
73. Hartfield P.J., Mayne G.S., Murray A.W. // *FEBS Lett.* 1997. V. 401. P. 148–152.
74. Gelly S., Hartmann B.L., Kofler R. // *FEBS Lett.* 1997. V. 400. P. 15–18.
75. Cai Z., Beltaieb A., El Mahdani N., Legres L.G., Stancon R., Masliah J., Chouaib S. // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 6918–6927.
76. Дятловицкая Э.В. // *Биохимия.* 1998. Т. 63. С. 67–74.
77. Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 3125–3128.
78. Hannun Y.A., Linardic C.M. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1993. V. 1154. P. 223–236.
79. Дятловицкая Э.В., Андреасян Г.О., Малых Я.Н., Рылова С.Н., Сомова О.Г. // *Биохимия.* 1997. Т. 62. С. 651–656.
80. Рылова С.Н., Козлов А.М., Козтев Л.С., Гаенко Г.П., Дятловицкая Э.В. // *Биохимия.* 1997. Т. 62. С. 1228–1232.
81. Рылова С.Н., Сомова О.Г., Дятловицкая Э.В. // *Биохимия.* 1998. Т. 63.
82. Igarashi Y., Kitamura R., Toyokuni T., Dean B., Fenderson B.A., Ogawa T., Hakomori S. // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 5385–5389.
83. Felding-Habermann B., Igarashi Y., Fenderson B.A., Park L.S., Radin N.S., Inokuchi J., Strassmann G., Handa K., Hakomori S. // *Biochemistry.* 1990. V. 29. P. 6314–6322.
84. Sweeney E.A., Sakakura C., Shirahama T., Masamune A., Ohta H., Hakomori S., Igarashi Y. // *Int. J. Cancer.* 1996. V. 66. P. 358–366.
85. Okazaki T., Sawai H., Tashima M., Sawada H., Domae N. // *Glycoconjugate J.* 1995. V. 12. P. 579.
86. Endo K., Igarashi Y., Nisar M., Zhou Q., Hakomori S. // *Cancer Res.* 1991. V. 51. P. 1613–1618.
87. Spiegel S., Olivera A., Carlson R.O. // *Adv. Lipid Res.* 1993. V. 25. P. 105–129.
88. Sadahira Y., Ruan F., Hakomori S., Igarashi Y. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992. V. 89. P. 9686–9690.
89. Yamamura S., Yatomi Y., Ruan F.Q., Sweeney E.A., Hakomori S., Igarashi Y. // *Biochemistry.* 1997. V. 36. P. 10751–10760.
90. Merrill A.H., Jr., Schmelz E.-M., Wang E., Schroeder J.J., Dillehay D.L., Riley R.T. // *J. Nutr.* 1995. V. 125. P. 1677S–1682S.
91. Schmelz E.-M., Crall K.J., LaRocque R., Dillehay D.L., Merrill A.H., Jr. // *J. Nutr.* 1994. V. 124. P. 702–712.
92. Dillehay D.L., Webb S.K., Schmelz E.-M., Merrill A.H., Jr. // *J. Nutr.* 1994. V. 124. P. 615–620.
93. Merrill A.H., Jr., Schmelz E.-M., Wang E., Dillehay D.L., Rice L.G., Meredith F., Riley R.T. // *J. Nutr.* 1997. V. 127. P. 830S–833S.
94. Merrill A.H., Jr., Schmelz E.-M., Dillehay D.L., Spiegel S., Shayman J.A., Schroeder J.J., Riley R.T., Wang E. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997. V. 142. P. 208–225.
95. Houghton A.N., Mintzer D., Cordon-Cardo C., Welt S., Fliegel B., Vadhan S., Carswell E., Melamed M.R., Oettgen H.F., Old L.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985. V. 82. P. 1245–1246.
96. Irie R.F., Morton D.L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986. V. 83. P. 8694–8698.
97. Dippold W.G., Bernhard Y., Dienes H.P., Meyer zum Buschenfelde K.H. // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1988. V. 24. Suppl. 2. P. S65–S67.
98. Cheung N.K.V., Lazarus H., Miraldi F.D., Abramovsry C.R., Kallick S., Saarinen U.M., Spitzer T., Strandjord S.E., Coccia P.F., Berger N.A. // *J. Clin. Oncol.* 1987. V. 5. P. 1430–1440.
99. Minasian L.M., Szatrowski T., Rosenblum M., Steffens T., Morrison M.E., Chapman P.B., Williams L., Nathan C.F., Houghton A.N. // *Blood.* 1994. V. 83. P. 56–64.
100. Dippold W., Bernhard H., Meyer zum Buschenfelde K.H. // *Eur. J. Cancer.* 1994. V. 30A. P. 137–144.
101. Nasi M.L., Meyers M., Livingston P.O., Houghton A.N., Chapman P.B. // *Melanoma Res.* 1997. V. 7. Suppl. 2. P. S155–S162.
102. Fish R.G. // *Med. Hypotheses.* 1996. V. 46. P. 140–144.
103. Vangsted A.J., Zeuthen J. // *Acta Oncol.* 1993. V. 32. P. 845–851.
104. Ravindranath M.H., Tsuchida T., Irie R.F. // *Gangliosides and Cancer* / Ed. H.F. Oettgen. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1989. P. 79–91.
105. Ravindranath M.H., Morton D.L. // *Int. Rev. Immunol.* 1991. V. 7. P. 303–329.
106. Morton D.L., Ravindranath M.H. // *Cancer Medicine* / Ed. J.F. Holland. Philadelphia: Copyright Lea and Febiger, 1993. P. 913–926.
107. Morton D.L., Ravindranath M.H., Irie R.F. // *Biological Function of Gangliosides* / Eds L. Svennerholm, A.K. Asbury, R.A. Reisfeld, F. Sandhoff, K. Suzuki, G. Tettamanti, G. Toffano. Amsterdam, London, New York: Elsevier, 1994. P. 251–275.
108. Livingston P.O., Natoli E.J., Calves M.J., Stockert E., Oettgen H.F., Old L.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987. V. 84. P. 2911–2915.
109. Portoukalian J., Carrel S., Dore J.-F., Rumke P. // *Int. J. Cancer.* 1991. V. 49. P. 893–899.
110. Kitamura K., Livingston P.O., Fortunato S.R., Stockert E., Helling F., Ritter G., Oettgen H.F., Old L.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. V. 92. P. 2805–2809.
111. Ritter G., Ritter-Boosfeld E., Adluri R., Calves M., Ren S., Yu R.K., Oettgen H.F., Old L.J., Livingston P.O. // *Int. J. Cancer.* 1995. V. 62. P. 668–672.
112. Maru M., Haraguchi M., Higashi H., Kato S., Kurimura T., Naiki M. // *Int. J. Cancer.* 1993. V. 53. P. 645–650.
113. Herr I., Wilhelm D., Bohler T., Angel P., Debatin K.M. // *EMBO J.* 1997. V. 16. P. 6200–6208.
114. Separovic D., He J., Oleinick N.L. // *Cancer Res.* 1997. V. 57. P. 1717–1721.
115. Lavade T., Jaffrezou J.P., Andrieu N., Laurent G. // *Med. Sci.* 1996. V. 12. P. 1219–1227.

Sphingolipids and Cancer

E. V. Dyatlovitskaya[#]

*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, GSP-7, Moscow, 117871 Russia.*

The qualitative and quantitative changes in sphingolipids (ceramides, sphingomyelins, glycosphingolipids) occurring under tumor growth are considered. The influence of these changes on cell functions and immunity as well as the role of dietary sphingolipids in cancer and “sphingolipid” therapy of tumors are discussed.

Key words: sphingolipid, sphingomyelin, sphingosine, glycosphingolipid, ganglioside, ceramide, tumor

[#] *To whom correspondence should be addressed; phone/fax: (095) 335-71-03.*