

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Т.С. Бакай,  
Т.В. Сегеда,  
Н.А. Мітряєва,  
Л.В. Гребіник,  
В.П. Старенький

ДУ Інститут медичної  
радіології ім. С.П. Григор'єва  
НАМН України, Харків

## Ферменти сфінголіпідного метаболізму як мішені протиракової терапії

Enzymes of sphingolipid metabolism as targets of anticancer therapy

Резистентність злоякісних клітин до антиракової терапії забезпечується різними механізмами, одним з яких є уникнення апоптозу [1–3]. В ініціації апоптичного сигналіngu важлива роль належить цераміду (ЦМ), сфінголіпідному метаболіту, вміст якого зростає при дії різних екстраклітинних стимулів, зокрема радіації і хемотерапевтичних агентів [4, 5]. Зважаючи на проапоптичну роль ЦМ у клітинній регуляції, у пригніченні прогресування раку беруть участь як ендogenous, так і екзогенний ЦМ [6–8]. З іншого боку, ракові клітини набувають особливостей, які сприяють виживанню і впливають на сфінголіпідний метаболізм, блокуючи генерацію і акумуляцію ЦМ [6, 9–11]. Ідентифіковано більше 30 ферментів, що регулюють внутріклітинний ЦМ, а головними метаболічними шляхами, що контролюють його гомеостаз, вважають деацетилювання, фосфорилування, глікозилування та синтез сфінгомієліну [12, 13]. Таким чином, глікозил-ЦМ-синтазу (ГЦМС-азу), церамідазу (ЦМ-азу) і сфінгозинкіназу (СфК-азу) розглядають як мішені протиракової терапії.

Відношення між ГЦМС-азою і хеморезистентністю в різних видах злоякісних клітин найбільш вивчені при раці грудної залози (РГЗ) [14–17]. Показано, що ектопічна експресія ГЦМС-ази підсилює хеморадіорезистентність клітин медикаментозно-чутливих ліній, проте, фармакологічне інгібування ГЦМС-ази, навпаки, сенсibiliзує медикаментозно-резистентні клітини до дії багатьох хемотерапевтичних препаратів, таких як адриаміцин, Вінса-алкалоїди, доксорубіцин, етопозид і паклітаксел [18–21]. У одному з досліджень *in vivo* продемонстровано, що ГЦМС-антисенсолігонуклеотид сенсibiliзує медикаментозно-

резистентні клітини раку грудної залози до доксорубіцину [22]. З множинною медикаментозною резистентністю ГЦМС-ази пов'язана багатьма механізмами, серед яких — зменшення концентрації  $C_{18}$ -ЦМ, зростання акумуляції глікосфінголіпідів, а також активація ММР-гена (гена множинної медикаментозної резистентності) через *cSrc* (нерцепторна протеїнкіназа ссавців) і катенін [19–23]. Ап-регуляція ММР-гена, в свою чергу, викликає продукцію Р-глікопротеїну, що індукує множинну медикаментозну резистентність в злоякісних пухлинах [24–26]. Показано, що клітини як ектопічної меланоми мишей, так і меланоми з дефіцитом ГЦМС-ази не є резистентними до доксорубіцину, вінбластину, паклітакселу або коротко-ланцюжкових аналогів ЦМ [27]. В іншому дослідженні продемонстровано, що комбінований інгібітор ГЦМС-ази підсилює доксорубіцин-індуковану акумуляцію ЦМ і апоптоз у клітинах гепатоми Р-глікопротеїн-незалежним шляхом [28]. На підставі цих фактів припускають, що регуляція хеморезистентності через ГЦМС-азу залежить від типу клітин і може здійснюватися за різними механізмами. Крім клітин РГЗ, гіперекспресію ГЦМС-ази виявлено також при лейкемії з множинною медикаментозною резистентністю, меланомі, епідермальній карциномі голови і шиї та у випадку раку прямої кишки [19]. За умов гострої мієлоїдної лейкемії людини відзначали, наприклад, зниження рівня ЦМ і підвищення активності ГЦМС-ази і сфінгомієлінсинтази порівняно з таким у хемочутливих пацієнтів. При вивченні ролі ГЦМС-ази на клітинній моделі HL-60 виявлено, що гіперекспресія ГЦМС-ази підвищує резистентність злоякісних клітин до доксорубіцин-індукованого апоптозу [29]. Аналогічні результати отримано на медика-

ментозно-резистентних клітинах K562. Фармакологічне інгібування ГЦМС-ази шляхом використання PDMP або генетичного блокування сенсibiliзувало зазначені клітини до адриаміцину [30]. На підставі цих досліджень зроблено припущення, що ГЦМС-ази і глікофінголіпіди беруть участь у механізмах уникнення злоякісними клітинами імунного контролю і залучення до метастазування [31, 32]. Гіперекспресія ГЦМС-ази і висока секреція глікофінголіпідів запобігають імунній атаці Т-клітинами злоякісних клітин [31]. Преінкубація 3LL-клітин карциноми легені Льюїса, перещеплених мишам, з інгібітором ГЦМС-ази PDMP зменшувала метастатичний потенціал цих клітин [32]. Ще одним важливим регулятором клітинної виживаності вважають ЦМ-азу — фермент, здатний метаболізувати ЦМ, регулюючи рівень сфінгозину і сфінгозин-1-фосфату (Сф1Ф) [33]. Показано, що кисла церамідаза гіперекспресується за умов раку передміхурової залози [34]. Експресія кислоти церамідази у клітинних лініях DU 145 раку передміхурової залози пов'язана з підвищеною резистентністю до цисплатину, доксорубіцину, етопозиду, гемцитабіну або С6-церамід-індукованого апоптозу, тоді як блокування цього ферменту зменшує резистентність до зазначених препаратів [35]. Показано, що в карциномі прямої кишки рівень ЦМ нижчий, ніж у здоровій тканині, а лікування екзогенним ЦМ або інгібітором церамідази В13 індукує апоптоз [36, 37]. Відзначено також, що гіперекспресія кислоти церамідази захищає клітинну лінію фібросаркоми L929 від TNF-індукованого апоптозу, а вплив екзогенного ЦМ або інгібітора кислоти церамідази нівелює таку резистентність [38]. Гіперекспресія нейтральної церамідази блокує TNF-індукований апоптоз у гепатоцитах *in vitro* та інгібує D-галактозамін і TNF-індуковане ушкодження печінки *in vivo* [39]. В іншому дослідженні продемонстровано, що висока експресія лужної церамідази 2 у злоякісних цервікальних клітинах лінії Hela зумовлює блокування росту клітин у результаті акумуляції сфінгозину, тоді як низька експресія цього ферменту підсилює клітинну проліферацію через продукцію Сф1Ф [40].

Встановлено, що активація СфК-ази веде до генерації Сф1Ф, це, в свою чергу, сприяє виживаності та терапевтичній резистентності ракових клітин. Гіперекспресія СфК-ази 1 виконує роль

промотора у розвитку еритролейкемії [41]. При мієлодиспластичному синдромі і гострій лейкемії підвищена експресія СфК-ази 1 зумовлює доксорубіцинову резистентність [42, 43]. Гіперекспресію СфК-ази 1 виявлено у злоякісних клітинах різного походження: яєчників, шлунка, сечового міхура, нирок і прямої кишки [44–46]. У клітинах раку яєчників людини резистентність до хемотерапевтичного агента N-4-(hydroxycarphenyl)-ретинаміду опосередковується саме через СфК-азу 1 [48]. В одному з досліджень показано, що гіпоксія підвищує експресію ферменту СфК-ази 2, зростання активності якого протистоїть індукованій хемотерапевтичними агентами загибелі клітин лінії раку легені A549 [49].

Чимало досліджень присвячено також вивченню ролі кислоти ЦМ-ази, Сф1Ф-ліази і ЦМ-транспортного білка CERT. Встановлено, що для лімфоцитів з дефіцитом кислоти ЦМ-ази, отриманих від пацієнтів із захворюванням Німана-Піка, характерна резистентність до ультрафіолету та іонізаційного випромінювання [50, 51]. У дослідженнях *in vivo* також показано резистентність до радіаційно-індукованого апоптозу у мишей з дефіцитом кислоти ЦМ-ази [51]. І, навпаки, гіперекспресія кислоти ЦМ-ази сенсibiliзує клітини гліоми до гемцитабіну і доксорубіцину [52]. У злоякісних клітинах такі стресорні фактори як ультрафіолет, радіація, доксорубіцин, цисплатин, TRAIL і CD95 активують кислоту ЦМ-азу та індукують апоптоз [53, 54]. Активована кислота ЦМ-ази транслюкується в плазматичну мембрану, генеруючи ЦМ, завдяки якому утворюються ЦМ-збагачені платформи, необхідні для сигнальної трансдукції і апоптозу [55, 56]. За результатами одного з досліджень припускають, що низька плинність плазматичної мембрани пов'язана з цисплатиновою резистентністю [57]. Проте механізми цього феномена залишаються нез'ясованими. На противагу проапоптичній ролі ЦМ, Сф1Ф інгібує апоптоз, запобігаючи вивільненню мітохондріального цитохрому С у злоякісних клітинах [58]. Збільшення Сф1Ф шляхом інгібування Сф1Ф-ліази веде до порушення Сф1Ф/ЦМ-ного реостату, що, в свою чергу, стимулює виживаність клітин раку товстої кишки, а експресія Сф1Ф-ліази, навпаки, індукує апоптоз через p53 і p38 MAPK [59]. Експериментально на ембріональних ниркових клітинах людини HEK293 показано, що експресія

Сф1Ф-ліази зменшує життєздатність клітин та стимулює генерацію ЦМ і стрес-індукований апоптоз, тоді як додавання Сф1Ф гальмує ці процеси [60]. Гіперекспресія Сф1Ф-ліази в НЕК 293 і А 549 клітинах сприяє їх сенсibiliзації до хемотерапевтичних агентів, таких як цисплатин, карбоплатин і доксорубіцин [61]. Поряд із цим спостерігали посилення експресії керамідного транспортного білка CERT після лікування раку яєчників паклітакселом [62]. Втрата CERT-білком його функцій веде до акумуляції ЦМ у ендоплазматичній сітці і сенсibiliзації ракових клітин до хемотерапії і радіотерапії [62, 63]. Виходячи з накопичених знань щодо ролі ЦМ у апоптичному сигналіngu і пристосованості ракових клітин до запобігання його акумуляції, вплив на метаболічні шляхи ЦМ розглядають як потенціально стратегію лікування раку, що може використовуватися самостійно або в комбінації зі стандартними видами терапії для посилення їх ефективності.

Різні хемотерапевтичні агенти, зокрема данорубіцин, етопозид, камптотецин, флударбін і гемцитабін індукують *de novo* синтез ЦМ, що медіює цитотоксичні ефекти. Порушення керамідного метаболізму можуть істотно впливати на чутливість злоякісних пухлин і до хемотерапії. Інгибування глікозил-керамід-синтази може відновлювати чутливість медикаментозно-резистентних ракових клітин до хемопрепаратів [19, 20, 64]. Головною причиною хеморезистентності вважають терапевтичну стрес-індуковану гіперекспресію Р-глікопротеїну, що веде до множинної медикаментозної резистентності (ММР). У зв'язку з цим використовують цілий ряд ММР-модуляторів у комбінації з хемотерапевтичними препаратами для підвищення їх ефективності [65]. Важливу роль у сенсibiliзації медикаментозно-резистентних клітин до хемотерапії відіграє підвищення рівня ЦМ шляхом активації ЦМ-синтази або інгибування ГЦМС [66–69]. Комбінація ММР-модуляторів та інгібітора ГЦМС-ази здатна індукувати цитотоксичність у різних лініях злоякісних клітин людини, таких як нейробластома, меланома, пухлини передміхурової залози, легені, товстого кишечника, грудної підшлункової залози [70]. Інгібітор СфК-ази1 долає ММР-асоційовану хеморезистентність в АМЛ-і СМЛ-клітинних лініях і гемцитабін-резистентних ракових клітинах підшлункової залози [71–73]. Інгибуван-

ня СфК-ази1 і СфК-ази2 посилює чутливість до доксорубіцину в МСF-7-клітинах РГЗ [74, 75]. Один з продуктів сфінголіпідного метаболізму, сфінгозин, індукує апоптоз в адриаміцин-резистентних клітинах епідермоїдної карциноми [76]. Інгибування кислотої керамідази сенсibiliзує клітини гепатоми до данорубіцину [77]. Гіперекспресія лужної ЦМ-ази 2 посилює цитотоксичність N-4-(hydroxyphehyl)-ретинаміду в клітинах Hela [78]. Дані демонструють, що використання екзогенного С<sub>6</sub>-ЦМ сенсibiliзує різні лінії ракових клітин до доксорубіцину або етопозиду [79]. Разом з тим порушення керамідного метаболізму спричиняє резистентність злоякісних пухлин і до радіотерапії. Наприклад, дефекти ЦМ-ного метаболізму є причиною радіорезистентності АМЛ-і Burkitt's-клітин лімфоми [80, 81]. У результаті досліджень, спрямованих на ідентифікацію різних дефектних протеїнів, що індукуються при порушеннях метаболізму ЦМ, будуть визначені молекулярні мішені підвищення радіочутливості. Внутріклітинний ЦМ також є попередником зниження вмісту глікосфінголіпідів, пов'язаних з виживаністю клітин (попередник гангліозидів). Радіорезистентні лінії, що походять від лінії клітин меланоми людини М4Ве, збагачені гангліозидами. Додавання фумонізіну В1 (інгібітора ЦМ-синтази) відновлює чутливість радіорезистентної лінії М4Ве до радіації [82]. У клітинах гліоми вплив інгібітора кислотої керамідази або ГЦМС-ази прискорює радіаційно-індукований апоптоз [83, 84].

Стосовно подолання резистентності до антиракової таргетної і генної терапії, науковці наводять приклади лікування хронічної мієлоїдної лейкемії і плоскоклітинної карциноми голови і ший. Використання інгібітора тирозин-кінази-імаїнібу вважають стандартною таргетною терапією хронічної мієлоїдної лейкемії [85]. Імаїніб індукує апоптоз у К 562-клітинах через генерацію С<sub>18</sub>-ЦМ, однак цього ефекту не відзначають в імаїніб-резистентних клітинах [86]. Гіперекспресія ЦМС-ази1 або блокування СфК-ази1 посилює імаїніб-індукований апоптоз в імаїніб-резистентних клітинах [86]. Більше того, резистентність до імаїнібу зникає при використанні таких ЦМ-акумулювальних агентів, як інгібітори ГЦМС-ази або ЦМ-ази. Сорафеніб (BA Y43-9006) є неспецифічним інгібітором RAF/MEK/ERK-шля-

ху і рецепторів тирозин-кінази [87]. Комбінація сорафенібу з інгібіторами СфК-ази2 або СфК-ази1/2 викликає пригнічення росту аденокарциноми підшлункової залози людини і ниркової карциноми як *in vitro*, так і *in vivo* [88].

Вплив на керамідний обмін у пухлині можна розглядати як стратегію удосконалення існуючих видів терапії раку залежно від його різних типів. Наприклад, доцільність використання сорафенібу в клінічних умовах доведено тільки для ниркової карциноми [89]. Водночас комбінація з наноліпосомним ЦМ підсилює чутливість до сорафенібу й при інших онкопатологіях, таких як меланома і рак грудної залози [90].

Резистентність до різних видів терапії — одна з головних проблем, що ускладнює лікування раку. Отримано велику кількість доказів супресивної ролі ЦМ у канцерогенезі. Порушення ЦМ-ного метаболізму вважають стратегією ракових клітин у формуванні резистентності до терапії раку, а маніпуляції з ЦМ-ним метаболізмом — потенційною альтернативою цього явища і одним з підходів до лікування раку. Накопичення знань щодо механізмів уникнення злоякісними клітинами апоптичних стимулів і пошук можливих безпечних інгібіторів метаболічних шляхів ЦМ можуть значно підвищити ефективність антиракової терапії.

## Література

- Gottesman M.M. // *An. Rev. of Med.* – 2002. – Vol. 53. – P. 615–627.
- Giménez-Bonafé P., Tortosa A., Pérez-Tomás R. // *Cur. Cancer Drug Targets.* – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 320–340.
- Lutzker S.G., Levine A.J. // *Cancer Treat. and Res.* – 1996. – Vol. 87. – P. 345–356.
- Mathias S., Pena L.A., Kolesnick R.N. // *Biochem J.* – 1998. – Vol. 335. – P. 465–80.
- Konopleva M., Zhao S., Xie Z. et al. // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1999. – Vol. 457. – P. 217–36.
- Ogretmen B., Hannun Y.A. // *Nature Rev. Canc.* – 2004. – Vol. 4, № 8. – P. 604–616.
- Lin C.F., Chen C.L., Lin Y.S. // *Cur. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 13, № 14. – P. 1609–1616.
- Hannun Y.A., Linaudic C.M. // *Biochimica et Biophys. Acta.* – 1993. – Vol. 1154, № 3–4. – P. 223–236.
- Saddoughi S.A., Song P., Ogretmen B. // *Sub-Cel. Biochem.* – 2008. – Vol. 49. – P. 413–440.
- Reynolds C.P., Maurer B.J., Kolesnick R.N. // *Cancer Let.* – 2004. – Vol. 206, № 2. – P. 169–180.
- Senchenkov A., Litvak D.A., Cabot M.C. // *Journ. of the Nation. Canc. Instit.* – 2001. – Vol. 93, № 5. – P. 347–357.
- Hannun Y.A., Luberto C., Argraves K.M. // *Biochem.* – 2001. – Vol. 40. – P. 4893–903.
- Lucci A., Cho W.I., Han T.Y. et al. // *Anticancer Res.* – 1998. – Vol. 18. – P. 475–80.
- Lavie Y., Cao H.T., Bursten S.L., Giuliano A.E., Cabot M.C. // *Journ. of Biolog. Chem.* – 1996. – Vol. 27, № 32. – P. 19530–19536.
- Lucci A., Cho W.I., Han T.Y., Giuliano A.E. et al. // *Anticancer Res.* – 1998. – Vol. 18, № 1. – P. 475–480.
- Morjani H., Aouali N., Belhoussine R. et al. // *Internat. Journ. of Canc.* – 2001. – Vol. 94, № 2. – P. 157–165.
- Veldman R.J., Klappe K., Hinrichs J. et al. // *The FASEB Journ.* – 2002. – Vol. 16, № 9. – P. 1111–1113.
- Liu Y.Y., Han T.Y., Giuliano A.E., Cabot M.C. // *Journ. of Biolog. Chem.* – 1999. – Vol. 274, № 2. – P. 1140–1146.
- Gouazé V., Yu J.Y., Bleicher R.J. et al. // *Molec. Canc. Therapeut.* – 2004. – Vol. 3, № 5. – P. 633–639.
- Gouazé V., Liu Y.Y., Prickett C.S. et al. // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65, № 9. – P. 3861–3867.
- Gouazé-Andersson V., Yu J.Y., Kreitenberg A.J. et al. // *Biochim. et Biophys. Acta.* – 2007. – Vol. 1771, № 12. – P. 1407–1417.
- Patwardhan G.A., Zhang Q.J., Yin D. et al. // *PLoS ONE.* – 2009. – Vol. 4, article e6938.
- Liu Y.-Y., Gupta V., Patwardhan G.A. et al. // *Molecul. Canc.* – 2010. – Vol. 9, article 145.
- Ueda K., Cornwell M.M., Gottesman M.M. et al. // *Biochem. and Biophys. Res. Communicat.* – 1986. – Vol. 141, № 3. – P. 956–962.
- Gottesman M.M., Pastan I., Ambudkar S.V. // *Current Opin. in Genetics and Development.* – 1996. – Vol. 6, № 5. – P. 610–617.
- Bradley G., Ling V. // *Cancer and Metast. Rev.* – 1994. – Vol. 13, № 2. – P. 223–233.
- Veldman R.J., Mita A., Cuvillier O. et al. // *FASEB Journ.* – 2003. – Vol. 17, № 9. – P. 1144–1146.
- di Bartolomeo S., Spinedi A. // *Biochem. and Biophys. Res. Communicat.* – 2001. – Vol. 288, № 1. – P. 269–274.
- Itoh M., Kitano T., Watanabe M. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9, № 11. – P. 415–423.
- Xie P., Shen Y.F., Shi Y.P. et al. // *Leukemia Res.* – 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 475–480.
- Radin N.S. // *Biochem. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 57, № 6. – P. 589–595.
- Inokuchi J.-I., Jimbo M., Momasaki K. et al. // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50, № 20. – P. 6731–6737.
- Mao C., Obeid L.M. // *Biochim. et Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1781, № 9. – P. 424–434.
- Seelan R.S., Qian C., Yokomizo A. et al. // *Genes Chromosom. and Cancer.* – 2000. – Vol. 29, № 2. – P. 137–146.
- Saad A.F., Meacham W.D., Bai A. et al. // *Cancer Biol. and Ther.* – 2007. – Vol. 6, № 9. – P. 1455–1460.
- Selzner M., Bielawska A., Morse M.A. et al. // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61, № 3. – P. 1233–1240.
- Rénert A.F., Leprince P., Dieu M. et al. // *Journ. of Proteome Res.* – 2009. – Vol. 8, № 10. – P. 4810–4822.
- Strelow A., Bernardo K., Adam-Klages S. et al. // *Journ. of Experiment. Med.* – 2000. – Vol. 192, № 5. – P. 601–611.
- Osawa Y., Uchinami H., Bielawski J. // *Journ. of Biolog. Chem.* – 2005. – Vol. 280, № 30. – P. 27879–27887.
- Xu R., Jin J., Hu W. et al. // *FASEB Journ.* – 2006. – Vol. 20, № 11. – P. 1813–1825.
- Le Scolan E., Pchejetski D., Banno Y. et al. // *Blood.* – 2005. – Vol. 106 (5). – P. 1808–1816.
- Sobue S., Nemoto S., Murakami M. et al. // *Internation. Journ. of Hematol.* – 2008. – Vol. 87, № 3. – P. 266–275.
- Sobue S., Iwasaki T., Sugisaki C. et al. // *Leukemia.* – 2006. – Vol. 20, № 11. – P. 2042–2046.
- French K.J., Schreckengost R.S., Lee B.D. et al. // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63, № 18. – P. 5962–5969.
- Johnson K.R., Johnson K.Y., Crellin H.G. et al. // *Journ. of Histochem. and Cytochem.* – 2005. – Vol. 53, № 9. – P. 1159–1166.
- Kohno M., Momoi M., Oo M.L. et al. // *Molecul. and Cellul. Biol.* – 2006. – Vol. 26, № 19. – P. 7211–7223.
- Illuzzi G., Bernacchioni C., Aureli M. et al. // *Journ. of Biolog. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 24. – P. 18594–18602.
- Akao Y., Banno Y., Nakagawa Y. et al. // *Biochem. and Biophys. Res. Communicat.* – 2006. – Vol. 342, № 4. – P. 1284–1290.
- Schnitzer S.E., Weigert A., Zhou J., Brüne B. // *Molecul. Canc. Res.* – 2009. – Vol. 7, № 3. – P. 393–401.
- Zhang Y., Mattjus P., Schmidt P.C. et al. // *Journ. of Biolog. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 15. – P. 11775–11782.

51. Santana P., Peca L.A., Haimovitz-Friedman A. et al. // *Cell*. – 1996. – Vol. 86, № 2. – P. 189–199.
52. Grammatikos G., Teichgräber V., Carpinteiro A. et al. // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 1449–1456.
53. Carpinteiro A., Dumitru C., Schenck M., Gulbins E. // *Cancer Lett.* – 2008. – Vol. 264, № 1. – P. 1–10.
54. Smith E.L., Schuchman E.H. // *FASEB Journ.* – 2008. – Vol. 22, № 10. – P. 3419–3431.
55. Stancevic B., Kolesnick R. // *FEBS Lett.* – 2010. – Vol. 584, № 9. – P. 1728–1740.
56. Rotolo J.A., Zhang J., Donepudi M. et al. // *Journ. of Biolog. Chem.* – 2005. – Vol. 280, № 28. – P. 26425–26434.
57. Liang X., Huang Y. // *Internation. Journ. of Biochem. and Cell Biol.* – 2002. – Vol. 34, № 10. – P. 1248–1255.
58. Cuvillier O., Levade T. // *Blood*. – 2001. – Vol. 98, № 9. – P. 2828–2836.
59. Oskouian B., Soonyakumaran P., Borowsky A.D. et al. // *Proceed. of the Nation. Acad. of Scienc. of the Unit. Stat. of Amer.* – 2006. – Vol. 103, № 46. – P. 17384–17389.
60. Reiss U., Oskouian B., Zhou J. et al. // *Journ. of Biolog. Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 2. – P. 1281–1290.
61. Min J., van Veldhoven P.P., Zhang L. et al. // *Molec. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 3, № 5. – P. 287–296.
62. Swanton C., Marani M., Pardo O. et al. // *Cancer Cell*. – 2007. – Vol. 11, № 6. – P. 498–512.
63. Charruyer A., Bell S.M., Kawano M. et al. // *Journ. of Biolog. Chem.* – 2008. – Vol. 283, № 24. – P. 16682–16692.
64. Liu Y.Y., Han T.Y., Giuliano A.E. et al. // *Idid.* – 2000. – Vol. 275, № 10. – P. 7138–7143.
65. Watanabe T., Tsuge H., Oh-Hara T. et al. // *Acta Oncolog.* – 1995. – Vol. 34, № 2. – P. 235–241.
66. Lavie Y., Cao H.T., Volner A. et al. // *Journ. of Biolog. Chem.* – 1997. – Vol. 272, № 3. – P. 1682–1687.
67. Lucci A., Han T.Y., Liu Y.Y. et al. // *Cancer*. – 1999. – Vol. 86, № 2. – P. 300–311.
68. Cabot M.C., Han T.Y., Giuliano A.E. // *FEBS Lett.* – 1998. – Vol. 431, № 2. – P. 185–188.
69. Aouali N., Eddabra L., Macadré J., Morjani H. // *Critic. Revi. in Oncol./Hematol.* – 2005. – Vol. 56, № 1. – P. 61–70.
70. Maurer B.J., Melton L., Billups C. et al. // *Journ. of the Nation. Cancer Instit.* – 2000. – Vol. 92, № 23. – P. 1897–1909.
71. Bonhoure E., Pchejetski D., Aouali N. et al. // *Leukemia*. – 2006. – Vol. 20, № 1. – P. 95–102.
72. Guillermet-Guibert J., Davenne L., Pchejetski D. et al. // *Molecul. Cancer Therapeut.* – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 809–820.
73. Jendiroba D.B., Klostergaard J., Keyhani A. et al. // *Leukemia Res.* – 2002. – Vol. 26, № 3. – P. 301–310.
74. Sarkar S., Maceyka M., Hait N.C. et al. // *FEBS Lett.* – 2005. – Vol. 579, № 24. – P. 5313–5317.
75. Sankala H.M., Hait N.C., Paugh S.W. et al. // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, № 21. – P. 10466–10474.
76. Shirahama T., Sweeney E.A., Sakakura C. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 1997. – Vol. 3, № 2. – P. 257–264.
77. Morales A., Paris R., Villanueva A. et al. // *Oncogene*. – 2007. – Vol. 26, № 6. – P. 905–916.
78. Mao Z., Sun W., Xu R. et al. // *Journ. of Biolog. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 38. – P. 29078–29090.
79. Ji C., Yang B., Yang Y-L. et al. // *Oncogene. In press.*
80. Bruno A.P., Laurent G., Averbek D. et al. // *Cell Death and Different.* – 1998. – Vol. 5, № 2. – P. 172–182.
81. Michael J.M., Lavin M.F., Watters D.J. // *Cancer Res.* – 1997. – Vol. 57, № 16. – P. 3600–3605.
82. Thomas C.P., Buronfosse A., Combaret V. et al. // *Glycoconj. Journ.* – 1996. – Vol. 13, № 3. – P. 377–384.
83. Hara S., Nakashima S., Kiyono T. et al. // *Cell Death and Differentiat.* – 2004. – Vol. 11, № 8. – P. 853–861.
84. Hara S., Nakashima S., Kiyono T. et al. // *Oncol. Reports*. – 2004. – Vol. 12, № 1. – P. 119–123.
85. Sawyers C.L., Hochhaus A., Feldman E. et al. // *Blood*. – 2002. – Vol. 99, № 10. – P. 3530–3539.
86. Baran Y., Salas A., Senkal C.E. et al. // *Journ. of Biolog. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 15. – P. 10922–10934.
87. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. et al. // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64, № 19. – P. 7099–7109.
88. Beljanski V., Knaak C., Zhuang Y., Smith C.D. // *Investigat. New Drugs. In press.*
89. Kane R.C., Farrell A.T., Saber H. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12, № 24. – P. 7271–7278.
90. Tran M.A., Smith C.D., Kester M., Robertson G.P. // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14, № 11. – P. 3571–3581.

Надходження до редакції 21.02.2013.

Прийнято 25.02.2013.

Адреса для листування:  
Бакай Тетяна Станіславівна,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва  
НАМН України,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна