DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-157-166

Роль ганглиозидов в модуляции канцерогенеза

Н.С. Иванов[1], Р.В. Холоденко[2], Д.Ю. Качанов[1], С.С. Ларин[1], М.Д. Моллаев[1], Т.В. Шаманская[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
[2]ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 04.04.2022
Принята к печати 11.05.2022

Ганглиозиды – сложные соединения, относящиеся к классу гликосфинголипидов, несущие в своем составе церамид и различные олигосахариды, в которых обычно присутствуют сиаловые кислоты. Интересной особенностью ганглиозидов является изменение их количественного и качественного состава в процессе онкогенеза, что характеризуется определенной специфичностью в зависимости от гистологического типа опухоли и функционального статуса в пределах даже одного новообразования. С другой стороны, современные достижения в понимании структурной и функциональной организации гликосфинголипидов, в первую очередь в контексте формирования липидных рафтов, продемонстрировали возможность участия ганглиозидов в регуляции активности киназ, опосредующих модуляцию сигнальных путей, детерминирующих формирование злокачественного потенциала клеток. В статье рассмотрены фундаментальные представления о биологической роли ганглиозидов в проведении сигнальных путей, вовлеченных в регуляцию опухолевого процесса, с акцентом на экспериментальные исследования, демонстрирующие как ингибирующее, так и активирующее влияние на важные белковые рецепторы, ответственные за пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток.

Ключевые слова: *ганглиозиды, канцерогенез, GD2, нейробластома*

Иванов Н.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 157–166. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-157-166

Контактная информация:
Иванов Николай Сергеевич, врач-педиатр, врач-ординатор по специальности «детская онкология» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: greatinsmd@gmail.com

The role of gangliosides in the modulation of carcinogenesis

N.S. Ivanov[1], R.V. Kholodenko[2], D.Yu. Kachanov[1], S.S. Larin[1], M.D. Mollaev[1], T.V. Shamanskaya[1]

[1]Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
[2]M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 04.04.2022
Accepted 11.05.2022

Gangliosides are complex glycosphingolipids which contain ceramide and various oligosaccharides usually bearing sialic acids. An interesting feature of gangliosides is that their quantitative and qualitative composition changes during oncogenesis. This process is specific and depends on the histological type of a tumor and its functional status even within one neoplasm. On the other hand, latest advances in understanding structural and functional organization of glycosphingolipids, and primarily insights into lipid raft formation, showed that gangliosides may take part in the regulation of the activity of kinases mediating the modulation of signaling pathways involved in the malignant potential of cells. This article describes basic concepts of gangliosides and their biological role in signaling pathways involved in tumor development. We focused on experimental studies revealing both inhibitory and activating effects on important protein receptors responsible for cell proliferation, differentiation and death.

Key words: *gangliosides, carcinogenesis, GD2, neuroblastoma*

Ivanov N.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 157–166. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-157-166

Correspondence:
Nikolay S. Ivanov, a pediatrician, a resident in Pediatric Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: greatinsmd@gmail.com

Ганглиозиды – сложные соединения, состоящие из липидной части (церамида), заякоренной в липидном бислое, и углеводной части, экспонированной во внеклеточное пространство, в составе которой обычно присутствует одна или несколько сиаловых кислот [1]. Ганглиозиды были описаны Эрнстом Кленком в 1940-е годы, который предложил термин «ганглиозид» из-за обилия этих молекул в нейронах.

Каскад биосинтеза ганглиозидов инициируется в эндоплазматическом ретикулуме большинства клеток, где в результате 4 последовательных реакций, катализируемых серин-пальмитоилтрансферазой, 3-кетосфин-редуктазой, сфинганин-N-ацилтрансферазой и дигидроцерамид-десатуразой [2] из L-серина, и жирной кислоты, активированной коэнзимом А, образуется липидный компонент всех ганглиозидов – церамид, который при участии белка-переносчика CERT транспортируется в аппарат Гольджи. Дальнейшая судьба церамида в биосинтезе ганглиозидов сопряжена с присоединением глюкозы (гликозилированием) или галактозы (галактозилированием) [3].

Конечными продуктами галактозилирования церамида являются галактозилцерамидсульфат и GM4, функциональная роль которых изучена недостаточно. Реакция гликозилирования церамида, напротив, приводит к образованию общих предшественников для большинства ганглиозидов – гликозилцерамида и затем лактозилцера-

мида. При дальнейшем каскаде ферментативных реакций, преимущественно за счет активности галактозил- и сиалилтрансферазы, путем присоединения остатков сиаловой кислоты, N-ацетилгалактозамина и галактозы происходит образование основных ганглиозидов, определяющих структурные и функциональные свойства этого класса молекул в жизнедеятельности клеток в целом (*рисунок 1*). Ганглиозиды участвуют в разнообразных процессах, включая клеточную адгезию, межклеточные контакты, проведение сигналов внутрь клеток, рецепцию вирусов и т. д. [4, 5]. Считается, что в передаче внутриклеточных сигналов активное участие принимают липидные рафты – детергент-нерастворимые домены плазматической мембраны, состоящие из белковых молекул и липидов, среди которых важную роль играют ганглиозиды. В рафтах происходит модуляция активности многих молекул, включая рецепторы ростовых факторов, различные киназы (например, тирозинкиназные рецепторы, киназы семейства Src и др.), значимая роль в этом процессе принадлежит ганглиозидам [6].

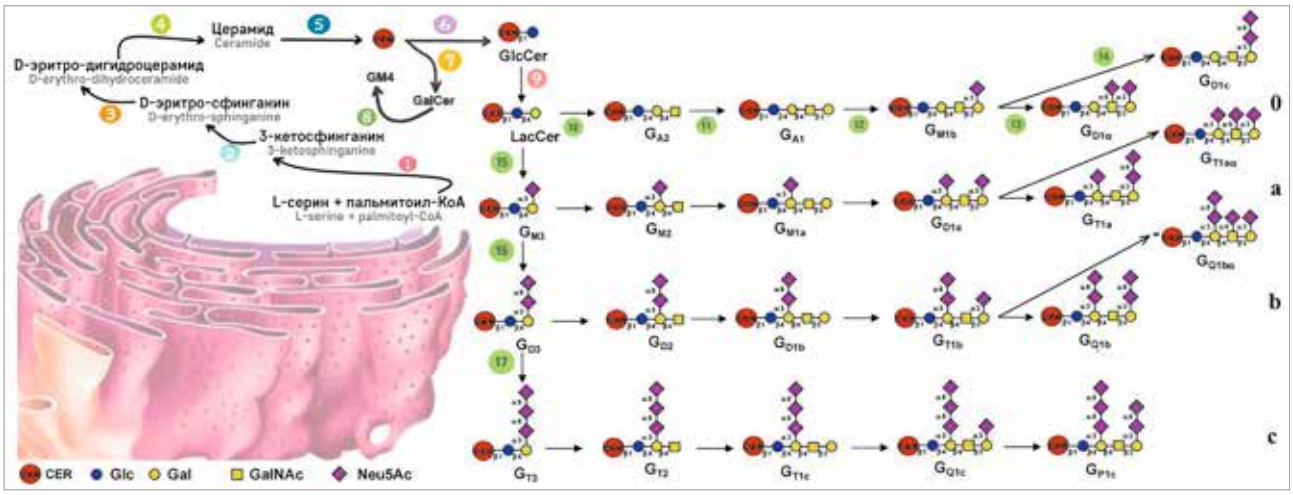
Роль моносиалированных ганглиозидов в модуляции сигнальных путей, вовлеченных в онкогенез

Моносиалированные ганглиозиды (в основном GM1, GM2 и GM3) способны ингибировать лиганд-зависимую активацию тирозинкиназных рецепторов.

Примером ингибирующего эффекта GM1 является снижение PDGF-индуцированного фосфорилирования рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) в модифицированной мышиной клеточной линии эмбриональных фибробластов 3T3 с оверэкспрессией ганглиозида GM1, которое сопровождается уменьшением активности нижележащих сигнальных путей, в том числе MAP-киназ [7]. Влияние GM1 как ингибитора тропомиозин-рецепторной киназы A (TRKA) было исследовано M. Nishio и соавт. на крысиной клеточной линии феохромоцитомы PC12, оверэкспрессирующей GM1, при этом продемонстрировано ингибирование димеризации и фосфорилирования TRKA, индуцированной фактором роста нервов (NGF) [8]. Интересной особенностью представляется способность GM1 к индукции тирозинкиназной активности TRKA на мышиной клеточной линии нейробластомы Neuro2a, при этом GM1 действует как мостик, способный усиливать и стабилизировать взаимодействие NGF с его высокоаффинным рецептором TRKA, что способствует дифференцировке клеток [9, 10]. Кроме того, A. Mallei и соавт. была показана специфическая роль GM1 в увеличении матричной РНК нейротрофина-3, что может служить дополнительным механизмом активации TRK посредством замыкания петли аутокринной стимуляции [11]. Аналогичные результаты были получены при исследовании эффектов GM1 на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR): ингибирующие эффекты

Рисунок 1
Биосинтез ганглиозидов
Номерами указаны ферменты, катализирующие реакции: 1 – серин-пальмитоилтрансфераза; 2 – 3-кетосфинганин-редуктаза; 3 – сфинганин-N-ацилтрансфераза; 4 – дигидроцерамид-десатураза; 5 – перенос церамида в аппарат Гольджи при участии белка-переносчика CERT; 6 – церамид глюкозилтрансфераза; 7 – галактозилтрансфераза III; 8 – сиалилтрансфераза VI; 9 – галактозилтрансфераза I; 10 – GM2/GD2-синтаза (βGalNAc T1); 11 – GM1a/GD1b-синтаза (βGal T4); 12 – ST3Gal II; 13 – ST8Sia V; 14 – ST6GalNaC III и ST6GalNAc V; 15 – GM3-синтаза (ST3Gal V); 16 – GD3-синтаза (ST8Sia I); 17 – ST8Sia V; GalCer – галактозилцерамид; GlcCer – глюкозилцерамид; 0, a, b, c – серии ганглиозидов

Figure 1
Ganglioside biosynthesis
Numbers represent enzymes catalyzing reactions: 1 – serine palmitoyl transferase; 2 – 3-ketosphinganine reductase; 3 – sphinganine N-acetyltransferase; 4 – dihydroceramide desaturase; 5 – transfer of ceramide to the Golgi apparatus by means of CERT, a ceramide transport protein; 6 – ceramide glucosyltransferase; 7 – galactosyltransferase III; 8 – sialyltransferase VI; 9 – galactosyltransferase I; 10 – GM2/GD2 synthase (βGalNAc T1); 11 – GM1a/GD1b synthase (βGal T4); 12 – ST3Gal II; 13 – ST8Sia V; 14 – ST6GalNaC III and ST6GalNAc V; 15 – GM3 synthase (ST3Gal V); 16 – GD3 synthase (ST8Sia I); 17 – ST8Sia V; GalCer – galactosylceramide; GlcCer – glucosylceramide; 0, a, b, c – series of gangliosides



GM1 были продемонстрированы на клетках рака молочной железы человека MCF-10A, MCF-7 и MDA-MB-231 [12], а индуцирующие – на клетках крысиной феохромоцитомы PC12 [13]. Полученные результаты дают основание полагать, что реализация потенциала GM1 как индуктора или ингибитора активности тирозинкиназных рецепторов может являться тканеспецифичной характеристикой, а также зависеть от структурной организации липидных рафтов.

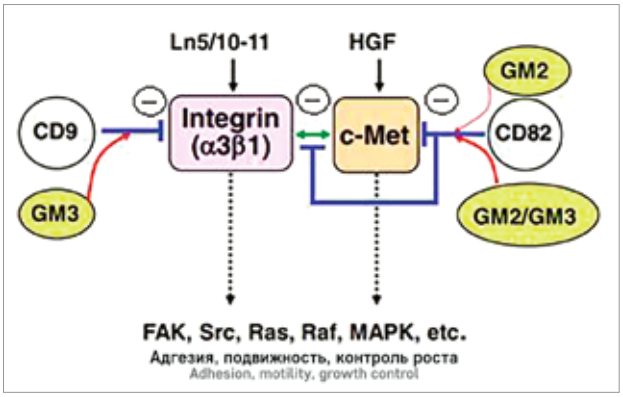
Значительных успехов в понимании механизмов ганглиозид-опосредованной регуляции активности тирозинкиназных рецепторов достигли A.R. Todeschini и соавт., продемонстрировавшие ингибирующие эффекты ганглиозида GM2, образующего комплексное соединение с тетраспанином CD82. В эксперименте на клетках нормального мочевого пузыря человека HCV29 с индуцировано сниженной экспрессией GM2 были показаны усиленная активация тирозинкиназы c-Met и прометастатическая подвижность клеток, детерминируемая, по-видимому, нижележащим каскадом сигнальных путей. Клетки рака мочевого пузыря человека YTS1, лишенные тетраспанина CD82, проявляли независимую от фактора роста гепатоцитов (HGF) активацию тирозинкиназы c-Met и высокую подвижность, при этом трансфекция гена *CD82* ингибировала HGF-опосредованную активацию тирозинкиназы c-Met из-за образования комплекса GM2–CD82 в дозозависимой манере [14]. Результаты следующего исследования группы, опубликованного годом позже, показали, что наряду с ганглиозидом GM2 активность c-Met способны ингибировать ганглиозид GM3 и комплекс ганглиозидов GM2/GM3, при этом механизм воздействия на тетраспанины, по-видимому, был связан с N-гликозилированием CD82 [15].

Аберрантная активация эндотелиальных клеток и индукция проницаемости микрососудов связаны с ростом, инвазией и метастазированием солидных опухолей. GM3 подавляет VEGF-индуцированный ангиогенез посредством блокирования димеризации рецептора фактора роста эндотелия-2 (VEGFR-2) в клетках эндотелия пупочной вены человека [16]. Опухоли со сверхэкспрессией GM3 характеризуются плохой васкуляризацией и индолентным течением в отличие от опухолей с его низкой экспрессией, что характеризует GM3 как мощный антиангиогенный фактор и потенциальную прикладную точку для подавления роста опухолей [17]. Другой мишенью GM3 является рецептор фактора роста фибробластов (FGFR). Обработка крысиных клеток мюллеровской глии сетчатки экзогенным GM3 подавляет активацию FGFR [18]. Аналогичные эффекты наблюдались в человеческих клетках эмбриональных фибробластов легкого WI38 и их онкогенном трансформанте VA13 [19]. Исследования A. Prinetti и соавт. продемонстрировали, что экспрессия кавеолина-1 усиливалась в клонах, оверэкспрессирующих GM3-синтазу. Кавеолин-1 способен к образованию неактивных комплексов с субъединицами рецептора интегрина, p130CAS и Src, что значительно снижает подвижность человеческих клеток карциномы яичника A2780 [20, 21]. Кроме того, GM3 может взаимодействовать с гликопротеином CD9, что приводит к ингибированию субъединицы α3 интегрина, опосредующего лиганд-зависимую активацию проонкогенных сигнальных путей, в том числе модуляцию активности c-Src в клетках рака мочевого пузыря человека KK47 и YTS1 [22].

Расширение знаний о структурной организации клеточной мембраны привело к более глубокому пониманию функционирования мембранных микродоменов – гликосинапсов (*рисунок 2*), обогащенных ганглиозидами, и их модифицирующего влияния на важные белковые рецепторы, ответственные за пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток, в том числе тирозинкиназы. Так, GM3 усиливает взаимодействие CD9 с интегрином α3, что подавляет активацию c-Src после Ln5/10-11-индуцированной активации интегрина. Комплекс GM2/GM3 (сильно) и GM2 (слабо) связываются с CD82, что ингибирует активацию c-Met, индуцированную HGF, а также перекрестные взаимодействия между c-Met и интегрином α3β1. Рассмотренные эффекты ингибируют нижележащие каскады, опосредуемые киназой фокальной адгезии (FAK), киназой семейства Src, Ras, Raf и

Рисунок 2
Схема модулирующих эффектов моносиалированных ганглиозидов GM3, GM2 и комплекса GM2/GM3 в гликосинапсе (на основе S.I. Hakomori и соавт. [23])
Красные стрелки демонстрируют стимулирующие эффекты, синие линии – ингибирующие. c-Met – рецептор фактора роста гепатоцитов; GM2 и GM3 – моносиалированные ганглиозиды; CD9 и CD82 – гликопротеины семейства тетраспанинов

Figure 2
A schematic representation of modulating effects of monosialogangliosides GM3 and GM2 and GM2/GM3 complex in glycosynapse (according to S.I. Hakomori et al. [23])
Red arrows show enhancing effects; blue lines show inhibitory effects. c-Met is hepatocyte growth factor receptor; HGF is hepatocyte growth factor; GM2 and GM3 are monosialogangliosides; CD9 and CD82 are glycoproteins belonging to the tetraspanin family



активируемой митогеном протеинкиназой (МАРК), участвующих в контроле клеточной адгезии, подвижности и роста [23]. Интегральное представление о роли моносиалированных ганглиозидов в модуляции активности рецепторных киназ представлено в *таблице 1*.

Роль дисиалированных ганглиозидов в модуляции сигнальных путей, вовлеченных в онкогенез

В отличие от моносиалированных ганглиозидов большинство дисиалированных ганглиозидов потенцируют лиганд-зависимую активацию тирозинкиназных рецепторов.

H. Shibuya и соавт. показали, что клеточные сублинии остеосаркомы с оверэкспрессией ганглиозида GD2 и коэкспрессией ганглиозидов GD2 и GD3 характеризуются большим злокачественным потенциалом в сравнении с сублиниями, негативными по обоим ганглиозидам или экспрессирующими только ганглиозид GD3 [24]. Исследования A. Cazet и соавт. доказали, что GD3-синтаза (GD3S) в клетках рака молочной железы человека MDA-MB-231 способствует накоплению ганглиозидов серий b и c, включая ганглиозиды GD3, GD2 и GT3, при этом GD3S-положительные клетки демонстрировали пролиферативный фенотип в отсутствие факторов роста [25]. Более поздние исследования этой группы на клеточных линиях рака молочной железы доказали участие GD2 в конститутивной активации c-Met и последующей активации сигнальных путей MEK/Erk и PI3K/Akt, при этом подавление GD3S в GD2-позитивной сублинии потенцировало снижение фосфорилирования c-Met, по-видимому, за счет дефицита ганглиозида [26, 27].

Известно, что воздействие на GD2-позитивные клетки GD2-специфичных антител (анти-GD2 мАт) приводит к подавлению роста и снижению активации MAPK, что может быть связано с активацией каспазы-3, поскольку добавление ингибиторов каспаз подавляет развитие апоптоза [28]. Участие каспазы-3 при воздействии анти-GD2 мАт на опухолевые клетки также представлено и в других работах [29]. Кроме того, было показано, что в процесс апоптоза вовлечены актиновые микрофиламенты [30]. Результаты исследований, полученные при проведении конкурентного анализа с использованием моноклональных анти-GD2 мАт доказали ингибирование фосфорилирования c-Met с последующим подавлением пролиферативного потенциала клеток [27]. Таким образом, гиперэкспрессия ганглиозида GD2 в клетках может усиливать онкогенность и агрессивность ряда опухолей за счет модуляции сигнальных путей, регулируемых c-Met (*рисунок 3*).

Интересной особенностью метаболизма GD2 является то, что именно GD3-синтаза является ферментом, определяющим уровень его биосинтеза

Таблица 1
Роль моносиалированных ганглиозидов в модуляции активности рецепторных киназ

Table 1
The role of monosialogangliosides in the modulation of receptor kinase activity

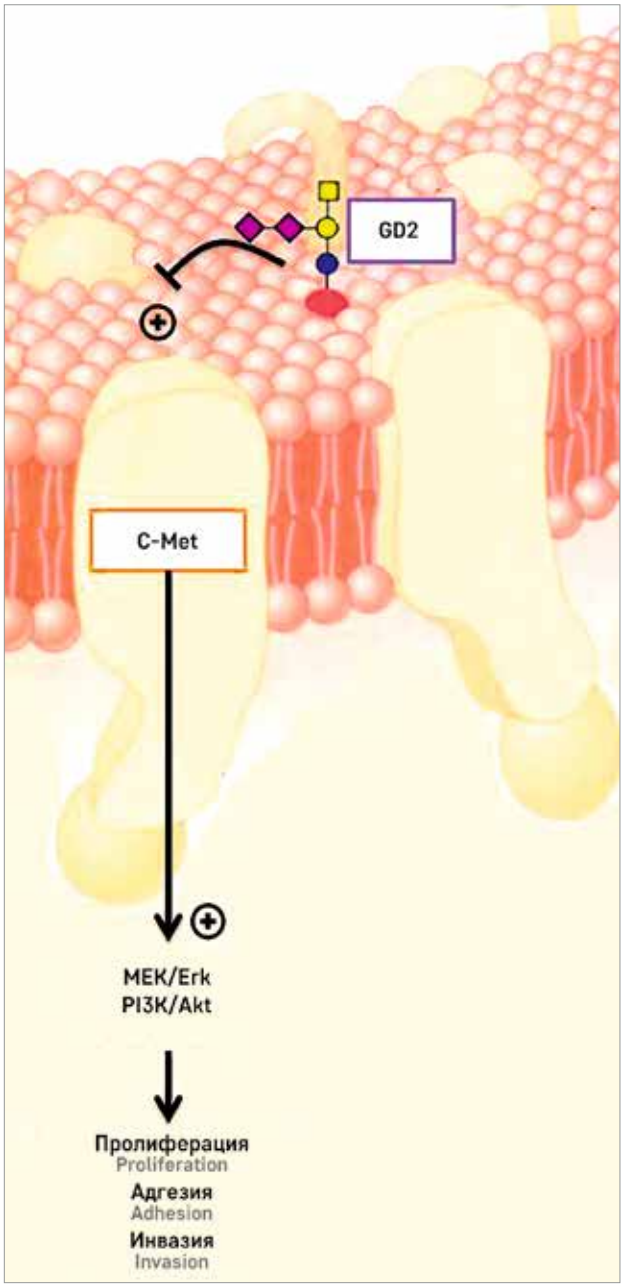
Рецепторная киназа Receptor kinase	Ганглиозид Ganglioside	Эффект* Effect*	Клеточные линии Cell lines	Источник Reference
PDGFR	GM1	–	Мышиные эмбриональные фибробласты (3T3) Murine embryonic fibroblasts (3T3)	[7]
TRKA	GM1	–	Крысиная феохромоцитома (PC12) Rat pheochromocytoma (PC12)	[8]
	GM1	+	Мышиная нейробластома (Neuro2a) Murine neuroblastoma (Neuro2a)	[9, 10]
EGFR	GM1	–	Рак молочной железы человека (MCF-7, MDA-MB-231) Эпителий молочной железы человека (MCF-10A) Human breast adenocarcinoma (MCF-7, MDA-MB-231) Human mammary epithelium (MCF-10A)	[12]
	GM1	+	Крысиная феохромоцитома (PC12) Rat pheochromocytoma (PC12)	[13]
c-Met	GM3 GM2/ GD3	–	Нормальный мочевой пузырь (HCV29) и рак мочевого пузыря (YTS1) человека Normal urinary bladder (HCV29) and human urinary bladder cancer (YTS1)	[14, 15]
VEGFR-2	GM3	–	Эндотелий пупочной вены человека Human umbilical vein endothelium	[16]
		–	Мышиная астроцитома (CT-2A) Murine astrocytoma (CT-2A)	[17]
FGFR	GM3	–	Эмбриональные фибробласты легкого человека (WI38) и их онкогенный трансформант (VA13) Human embryonic lung fibroblast cells (WI38) and their oncogenic transformants (VA13)	[19]
FGFR	GM3	–	Крысиные клетки мюллеровской глии Rat Müller glial cells	[18]

*Примечание. Здесь и в таблице 2: * – ингибирующий эффект (–), активирующий эффект (+).*
*Note. Here and in table 2: * - inhibitory effect (–), activating effect (+)*

[31]. Экспериментальное применение ингибиторов *GD3*-синтазы значительно уменьшало метастатическую нагрузку у мышей и рост первичной опухоли, при этом наблюдалось значительное снижение мезенхимальных маркеров (N-кадгерина, фиброне-

Рисунок 3
GD2-ассоциированная активация сигнальных путей, опосредованная c-Met
GD2 – дисиалоганглиозид; c-Met – рецептор фактора роста гепатоцитов; MEK/Erk и PI3K/Akt – компоненты сигнальных путей

Figure 3
GD2-associated activation of signaling pathways mediated by c-Met
GD2 – disialoganglioside; c-Met – hepatocyte growth factor receptor; MEK/Erk and PI3K/Akt – the components of signal pathways



ктина и виментина). Таким образом, GD3-синтаза и GD2 могут потенцировать метастатический потенциал клеток, в том числе опосредованно через эпителиально-мезенхимальный переход [32]. Также, вероятно, ганглиозид GD2 может принимать участие в поддержании метастатической активности опухоли, поскольку известно, что распространенные формы нейробластомы характеризуются наиболее высокими показателями экспрессии и сброса с поверхности клеток (шеддинг) GD2 в сравнении с локализованными формами [33].

Хорошо известна способность GD1a к усилению связывания и димеризации EGFR в клетках нормальных фибробластов кожи человека [34]. Фосфорилирование EGFR значительно снижается при ингибировании фермента ST3Gal II, ответственного за синтез GD1a, что подавляет дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток человека в остеобласты [35]. Трансфекция гена GD3-синтазы приводила к оверэкспрессии ганглиозидов GD1b/GT1b и непрерывному фосфорилированию TRKA, что сопровождалось активацией сигнальных каскадов Ras/MEK/ERK и усилением пролиферации крысиной клеточной линии феохромоцитомы PC12 [36].

Однако в эксперименте на клеточной линии MYCN-амплифицированной нейробластомы человека NBL-W ганглиозиды GD1a и GT1b продемонстрировали ингибирование фосфорилирования EGFR, что приводило к супрессии пролиферации клеток [37], это подчеркивает комплексность эффектов ганглиозидов на сигнальные пути клеток, которые зависят как от конкретного рецептора, так и от гистологического типа опухоли.

Особого внимания заслуживает другой представитель дисиалированных ганглиозидов – ганглиозид GD3. Иммунофенотипирование клеток кожной Т-клеточной лимфомы продемонстрировало высокую экспрессию GD3 в злокачественной популяции в сравнении с доброкачественными представителями пула. Экспрессия GD3 в злокачественных Т-клетках обратно коррелировала с продукцией известного активатора транскрипции IL-17A доброкачественными Т-лимфоцитами, что не исключает индуцирующего влияния GD3 на продукцию этого онкопротеина [38]. G. Zeng и соавт. отметили низкую васкуляризацию GD3-негативных ксенотрансплантатов опухоли, коррелирующую с низкой продукцией фактора роста эндотелия, что показывает важную роль GD3 в ангиогенезе [39].

Ганглиозид GD3 в составе липидных рафтов играет важную роль в активации сигнальных каскадов, опосредованных рецепторными тирозинкиназами. Так, GD3-позитивные мышиные астроциты показали значительную экспрессию PDGFRα по сравнению с GD3-негативными клетками [40]. Также взаимодействие GD3 с EGFR отвечает за поддержание его экспрессии и последующую передачу сигналов самообновления нервных стволовых клеток мыши *in vitro* [41].

Оверэкспрессия GD3 в клетках меланомы может детерминировать конвергенцию сигналов, опосре-

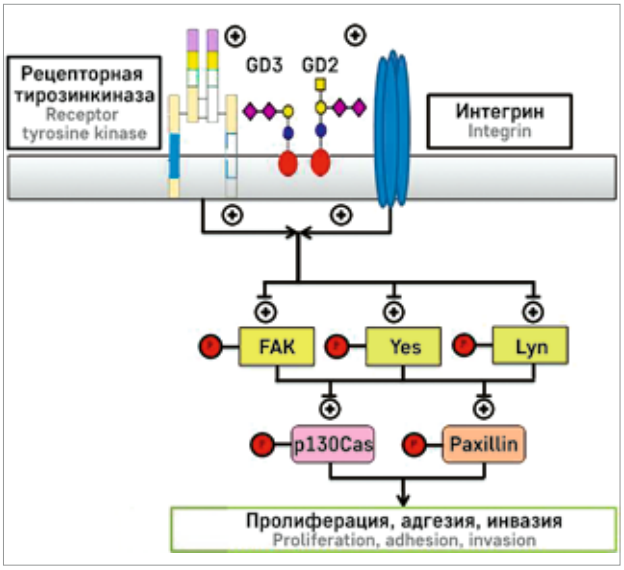
дуемых рецепторами фактора роста и адгезии, что приводит к генерации наиболее сильных стимулов, детерминирующих формирование злокачественного фенотипа [42]. Исследования на трансфектантных GD3-позитивных клонах, полученных из клеток человеческой меланомы SK-MEL-28-N1, продемонстрировали участие молекул p130Cas, паксиллина [43], а также FAK [44, 45] в усилении злокачественных свойств меланомы. Позднее K. Hamamura и соавт. обосновали роль GD3 как активатора аутофосфорилирования киназы Yes, которая принимает участие в активации молекул FAK и p130Cas, при этом нокдаун GD3-синтазы приводил к снижению туморогенности клеток [46].

H. Shibuya и соавт. показали, что введение GD3-синтазы в сублинию GD2/GD3-негативной остеосаркомы аналогично клеткам меланомы потенцирует фосфорилирование молекул p130Cas, FAK и паксиллина, что приводит к усилению злокачественных свойств, при этом была продемонстрирована оверэкспрессия киназы Lyn и ее роль в активации паксиллина в GD2/GD3-позитивной сублинии по сравнению с исходными клетками [47]. Общее представление о функционировании GD2/GD3-ассоциированного липидного рафта представлено на *рисунке 4*.

Интегральное представление о роли дисиалированных ганглиозидов в модуляции активности рецепторных киназ представлено в *таблице 2*.

Рисунок 4
Общее представление о функционировании GD2/GD3-ассоциированого липидного рафта
GD2/GD3 – моносиалированные ганглиозиды; Yes и Lyn – киназы семейства Src; p130Cas и Paxillin – молекулы-адаптеры, активирующие пролиферацию, адгезию и инвазию

Figure 4
An overview of the functioning of a GD2/GD3-associated lipid raft
GD2/GD3 are monosialogangliosides; FAK is a focal adhesion kinase; Yes and Lyn are kinases of the Src family; p130Cas and Paxillin are adaptor molecules that activate proliferation, adhesion and invasion



Роль GD2 как опухолевого маркера и функциональной молекулы при нейробластоме: нерешенные вопросы и перспективы

Изучение роли ганглиозидов в модуляции канцерогенеза, безусловно, является одним из перспективных векторов развития современной онкологии, в особенности в контексте терапии и диагностики нейробластомы.

Так, индуцированная оверэкспрессия сложных ганглиозидов GM1, GD1a, GD1b и GT1b в клетках нейробластомы человека IMR32 приводит к значительному подавлению подвижности и метастатического потенциала исходной линии IMR32, для которой характерны простые ганглиозиды GM2, GD2, GM3 и GD3 [48]. Важность ганглиозидного состава при нейробластоме также подчеркивает тот факт, что высокая экспрессия GD1b, GT1b и GQ1b (≥ 35% от общего количества ганглиозидов) является сильным предиктором благоприятного исхода: показатели бессобытийной выживаемости составляют 90% против 60% через 25 мес (p = 0,001) в контрольной группе [49].

В то же время наиболее значимым ганглиозидом в фенотипе опухолевых клеток нейробластомы является GD2, что подтверждается широким применением анти-GD2 мАт в клинической практике. Во многом это объясняется тем, что клетки низкодифференцированной нейробластомы характеризуются высокими показателями экспрессии GD2 и максимально ограниченной экспрессией в здоровых тканях организма, это подчеркивает высокие характеристики GD2 как опухолевого маркера. Так, показатель экспрессии GD2 составляет 3–195 nmol LBSA/g опухолевой ткани при нейробластоме и менее 1–4 nmol LBSA/g опухолевой ткани при ганглионевроме, ганглионейробластоме [50].

Говоря о перспективах применения ганглиозида GD2 в качестве терапевтической мишени при нейробластоме, необходимо подчеркнуть, что активные исследования GD2-направленной иммунотерапии были инициированы еще в середине 80-х годов XX века [51]. При этом целым рядом клинических исследований было показано улучшение прогноза у пациентов с нейробластомой группы высокого риска при применении как антител ch14.18 [52], ch14.18/CHO [53], так и 3F8 [54]. На сегодняшний день активно ведутся разработки различных иммунотерапевтических агентов. Основными тенденциями развития GD2-направленной иммунотерапии являются улучшение противоопухолевого действия анти-GD2 мАт, разработка иммуноконъюгатов и таргетных наночастиц, использование биспецифических антител и адоптивной иммунотерапии (главным образом CAR-T-клеток) [55].

Таблица 2
Роль дисиалированных ганглиозидов в модуляции активности рецепторных киназ

Table 2
The role of disialogangliosides in the modulation of receptor tyrosine kinase activity

Рецепторная киназа Receptor tyrosine kinase	Ганглиозид Ganglioside	Эффект* Effect*	Клеточные линии Cell lines	Источник Reference
c-Met	GD2	+	Рак молочной железы человека (MDA-MB-231) Human breast adenocarcinoma (MDA-MB-231)	[26, 27]
TRKA	GD1b	+	Крысиная феохромоцитома (PC12) Rat pheochromocytoma (PC12)	[36]
PDGFRα	GD3	+	Мышиные астроциты (A1) Murine astrocytes (A1)	[40]
EGFR	GD3	+	Мышиные нервные стволовые клетки Mouse neural stem cells	[41]
	GD1a	+	Мезенхимальные стволовые клетки человека Human mesenchymal stem cells	[35]
	GD1a	+	Нормальные фибробласты кожи человека Normal human dermal fibroblasts	[34]
	GD1a GT1b	–	Нейробластома человека с амплификацией гена *MYCN* (NBL-W) *N-myc* amplified human neuroblastoma cell line (NBL-W)	[37]

Иммунологическая идентичность, детерминируемая ганглиозидным паттерном при нейробластоме, обосновывает возможность совершенствования не только терапевтических, но и диагностических подходов к применению ганглиозида GD2 [56]. Так, уровень экспрессии GD2 на опухолевых клетках нейробластомы может служить прогностическим фактором резистентности к GD2-направленной иммунотерапии, что обусловлено внутриопухолевой гетерогенностью или низким уровнем экспрессии GD2. Чувствительность клеточных линий нейробластомы к лизису, опосредованному естественными киллерами, зависит от доли GD2-позитивных клеток в присутствии антитела ch14.18, кроме того, низкая доля GD2-позитивных клеток до иммунотерапии может быть связана с высокой вероятностью развития рецидива [57].

Для ганглиозидов характерен шеддинг, что приводит к появлению в кровотоке циркулирующих ганглиозидов, преимущественно в составе липопротеинов низкой плотности. Для нейробластомы, характеризующейся гиперэкспрессией GD2, характерен также высокий уровень циркулирующего GD2, что становится предпосылкой к разработке и совершенствованию методов мониторинга статуса опухоли в режиме реального времени, основанных на анализе циркулирующих опухолевых биомаркеров. Высокие уровни сброса GD2 в кровоток коррелируют с более агрессивным течением и быстрым прогрессированием заболевания, а также могут повышать токсичность иммунотерапии через системную активацию иммунитета [33].

Помимо значимой прогностической роли опухоль-ассоциированных ганглиозидов гипотеза о значимой роли ганглиозидов в усилении туморогенности новообразований представляет собой вызов перед научным сообществом в реалиях эпохи технологического прогресса. Исходя из представленного анализа становится очевидно, что гетерогенность эффектов, наблюдаемых при ганглиозид-опосредованной стимуляции молекул-мишеней и ассоциированных с ними сигнальных путей сопряжена со структурной организацией липидных рафтов, ганглиозидный паттерн которых связан с гистологическим типом опухолей.

Удивительная особенность нейробластомы дозревать в ганглионеврому [58], утрачивая способность к экспрессии и шеддингу GD2, позволяет взглянуть на проблему причинно-следственной связи под другим углом. Являются ли экспрессия и шеддинг GD2 следствием молекулярно-генетической программы нейробластомы или же данная молекула еще играет значимую роль в формировании и/или поддержании злокачественного фенотипа, например, через упреждение дозревания посредством регуляции проонкогенных сигнальных путей?

Ответом на этот вопрос должны стать расширенные фундаментальные и доклинические исследования, направленные на ингибирование экспрессии ганглиозида GD2 при нейробластоме с оценкой влияния на опухолевый процесс. Такой анализ позволит расширить знания не только об уникальных свойствах ганглиозида GD2, но и применить его к другим ганглиозидам на широком спектре опухолей.

Систематизация клинико-эпидемиологических особенностей и анализ взаимосвязи ганглиозидных детерминант с морфологией могут способствовать поиску новых прикладных точек, основанных на регуляции ганглиозидной организации мембранных микродоменов, что может оптимизировать способы контроля за течением заболевания, минимизировать неблагоприятные события и увеличить показатели общей и бессобытийной выживаемости в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение количественного и качественного состава ганглиозидов в процессе онкогенеза харак-

теризуется определенной специфичностью в зависимости как от гистологического типа опухоли, так и от функционального статуса в пределах даже одного новообразования.

Современные достижения в понимании структурной и функциональной организации гликосфинголипидов в контексте формирования липидных рафтов продемонстрировали возможность участия ганглиозидов в ингибирующем и активирующем влиянии на важные белковые рецепторы, ответственные за пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток. Большинство моносиалированных ганглиозидов (GM1, GM2 и GM3) принимают участие в лиганд-зависимом ингибировании тирозинкиназных рецепторов, в то же время дисиалированные ганглиозиды (GD1b, GD1aGD2, GD23), напротив, способствуют усилению лиганд-зависимой активации тирозинкиназных рецепторов. Полученные результаты дают основание полагать, что реализация индуцирующего или ингибирующего потенциала ганглиозидов может зависеть от структурной организации липидных рафтов, а также от гистологического типа опухоли.

На сегодняшний день ганглиозиды, в частности GD2, являются привлекательной мишенью для разработки и внедрения в клиническую практику новых иммунотерапевтических и диагностических подходов, представляя собой одну из перспективных тенденций развития современной онкологии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID
Ivanov N.S. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9927-8445
Kholodenko R.V. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6083-6588
Kachanov D.Yu. ORCID: https://orchid.org/0000-0002-3704-8783
Larin S.S. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2128-0078
Mollaev M.D. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0539-6393
Shamanskaya T.V. ORCID: https://orchid.org/0000-0002-3767-4477

Литература

1. Schnaar R.L. The Biology of Gangliosides. Adv Carbohydr Chem Biochem 2019; 76: 113–48. DOI: 10.1016/bs.accb.2018.09.002
2. Kolter T., Sandhoff K. Sphingolipids-Their Metabolic Pathways and the Pathobiochemistry of Neurodegenerative Diseases. Angew Chem Int Ed Engl 1999; 38 (11): 1532–68. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19990601)38:11<1532::AID-ANIE1532>3.0.CO;2-U
3. Sandhoff R., Sandhoff K. Emerging concepts of ganglioside metabolism. FEBS Lett 2018; 592 (23): 3835–64. DOI: 10.1002/1873-3468.13114
4. Lopez P.H., Schnaar R.L. Gangliosides in cell recognition and membrane protein regulation. Curr Opin Struct Biol 2009; 19 (5): 549–57. DOI: 10.1016/j.sbi.2009.06.001
5. Hakomori S. Traveling for the glycosphingolipid path. Glycoconj J 2000; 17 (7–9): 627–47. DOI: 10.1023/a:1011086929064
6. Sasaki N., Toyoda M., Ishiwata T. Gangliosides as Signaling Regulators in Cancer. Int J Mol Sci 2021; 22 (10): 5076. DOI: 10.3390/ijms22105076
7. Mitsuda T., Furukawa K., Fukumoto S., Miyazaki H., Urano T., Furukawa K. Overexpression of ganglioside GM1 results in the dispersion of platelet-derived growth factor receptor from glycolipid-enriched microdomains and in the suppression of cell growth signals. J Biol Chem 2002; 277 (13): 11239–46. DOI: 10.1074/jbc.M107756200
8. Nishio M., Fukumoto S., Furukawa K., Ichimura A., Miyazaki H., Kusunoki S., et al. Overexpressed GM1 suppresses nerve growth factor (NGF) signals by modulating the intracellular localization of NGF receptors and membrane fluidity in PC12 cells. J Biol Chem 2004; 279 (32): 33368–78. DOI: 10.1074/jbc.M403816200
9. Chiricozzi E., Pomè D.Y., Maggioni M., Di Biase E., Parravicini C., Palazzolo L., et al. Role of the GM1 ganglioside oligosaccharide portion in the TrkA-dependent neurite sprouting in neuroblastoma cells. J Neurochem 2017; 143 (6): 645–59. DOI: 10.1111/jnc.14146
10. Chiricozzi E., Biase E.D., Maggioni M., Lunghi G., Fazzari M., Pomè D.Y., et al. GM1 promotes TrkA-mediated neuroblastoma cell differentiation by occupying a plasma membrane domain different from TrkA. J Neurochem 2019; 149 (2): 231–41. DOI: 10.1111/jnc.14685
11. Mallei A., Rabin S.J., Mocchetti I. Autocrine regulation of nerve growth factor expression by Trk receptors. J Neurochem 2004; 90 (5): 1085–93. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02568.x
12. Zhuo D., Guan F. Ganglioside GM1 promotes contact inhibition of growth by regulating the localization of epidermal growth factor receptor from glycosphingolipid-enriched microdomain to caveolae. Cell Prolif 2019; 52 (4): e12639. DOI: 10.1111/cpr.12639
13. Nishio M., Tajima O., Furukawa K., Urano T., Furukawa K. Over-expression of GM1 enhances cell proliferation with epidermal growth factor without affecting the receptor localization in the microdomain in PC12 cells. Int J Oncol 2005; 26 (1): 191–9.
14. Todeschini A.R., Dos Santos J.N., Handa K., Hakomori S.I. Ganglioside GM2-tetraspanin CD82 complex inhibits met and its cross-talk with integrins, providing a basis for control of cell motility through glycosynapse. J Biol Chem 2007; 282 (11): 8123–33. DOI: 10.1074/jbc.M611407200
15. Todeschini A.R., Dos Santos J.N., Handa K., Hakomori S.I. Ganglioside GM2/GM3 complex affixed on silica nanospheres strongly inhibits cell

motility through CD82/cMet-mediated pathway. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105 (6): 1925–30. DOI: 10.1073/pnas.0709619104
16. Chung T.W., Kim S.J., Choi H.J., Kim K.J., Kim M.J., Kim S.H., et al. Ganglioside GM3 inhibits VEGF/VEGFR-2-mediated angiogenesis: direct interaction of GM3 with VEGFR-2. Glycobiology 2009; 19 (3): 229–39. DOI: 10.1093/glycob/cwn114
17. Seyfried T.N., Mukherjee P. Ganglioside GM3 Is Antiangiogenic in Malignant Brain Cancer. J Oncol 2010; 2010: 961243. DOI: 10.1155/2010/961243
18. Meuillet E., Cremel G., Dreyfus H., Hicks D. Differential modulation of basic fibroblast and epidermal growth factor receptor activation by ganglioside GM3 in cultured retinal Müller glia. Glia 1996; 17 (3): 206–16. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1136(199607)17:3<206::AID-GLIA3>3.0.CO;2-Z
19. Toledo M.S., Suzuki E., Handa K., Hakomori S. Cell growth regulation through GM3-enriched microdomain (glycosynapse) in human lung embryonal fibroblast WI38 and its oncogenic transformant VA13. J Biol Chem 2004; 279 (33): 34655–64. DOI: 10.1074/jbc.M403857200
20. Prinetti A., Aureli M., Illuzzi G., Prioni S., Nocco V., Scandroglio F., et al. GM3 synthase overexpression results in reduced cell motility and in caveolin-1 upregulation in human ovarian carcinoma cells. Glycobiology 2010; 20 (1): 62–77. DOI: 10.1093/glycob/cwp143
21. Prinetti A., Cao T., Illuzzi G., Prioni S., Aureli M., Gagliano N., et al. A glycosphingolipid/caveolin-1 signaling complex inhibits motility of human ovarian carcinoma cells. J Biol Chem 2011; 286 (47): 40900–10. DOI: 10.1074/jbc.M111.286146
22. Mitsuzuka K., Handa K., Satoh M., Arai Y., Hakomori S. A specific microdomain ("glycosynapse 3") controls phenotypic conversion and reversion of bladder cancer cells through GM3-mediated interaction of alpha3beta1 integrin with CD9. J Biol Chem 2005; 280 (42): 35545–53. DOI: 10.1074/jbc.M505630200
23. Hakomori S.I., Handa K. GM3 and cancer. Glycoconj J 2015; 32 (1–2): 1–8. DOI: 10.1007/s10719-014-9572-4
24. Shibuya H., Hamamura K., Hotta H., Matsumoto Y., Nishida Y., Hattori H., et al. Enhancement of malignant properties of human osteosarcoma cells with disialyl gangliosides GD2/GD3. Cancer Sci 2012; 103 (9): 1656–64. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02344.x
25. Cazet A., Groux-Degroote S., Teylaert B., Kwon K.M., Lehoux S., Slomianny C., et al. GD3 synthase overexpression enhances proliferation and migration of MDA-MB-231 breast cancer cells. Biol Chem 2009; 390 (7): 601–9. DOI: 10.1515/BC.2009.054
26. Cazet A., Lefebvre J., Adriaenssens E., Julien S., Bobowski M., Grigoriadis A., et al. GD_3 synthase expression enhances proliferation and tumor growth of MDA-MB-231 breast cancer cells through c-Met activation. Mol Cancer Res 2010; 8 (11): 1526–35. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0302
27. Cazet A., Bobowski M., Rombouts Y., Lefebvre J., Steenackers A., Popa I., et al. The ganglioside G(D2) induces the constitutive activation of c-Met in MDA-MB-231 breast cancer cells expressing the G(D3) synthase. Glycobiology 2012; 22 (6): 806–16. DOI: 10.1093/glycob/cws049
28. Yoshida S., Fukumoto S., Kawaguchi H., Sato S., Ueda R., Furukawa K. Ganglioside G(D2) in small cell lung cancer cell lines: enhancement of cell proliferation and mediation of apoptosis. Cancer Res 2001; 61 (10): 4244–52.
29. Вишнякова П.А., Доронин И.И., Холоденко И.В., Рязанцев Д.Ю., Молотковская И.М., Холоденко Р.В. Активность каспаз в клеточной гибели, индуцированной GD2-специфичными антителами. Биоорганическая химия 2014; 40 (3): 305–14.
30. Доронин И.И., Холоденко И.В., Зубарева А.А., Ярыгин К.Н., Деев С.М., Холоденко Р.В. Участие актиновых филаментов в реализации цитотоксического действия GD2-специфичных антител. Клеточные технологии в биологии и медицине 2018; 4: 220–31.
31. Battula V.L., Shi Y., Evans K.W., Wang R.Y., Spaeth E.L., Jacamo R.O., et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis. J Clin Invest 2012; 122 (6): 2066–78. DOI: 10.1172/JCI59735
32. Sarkar T.R., Battula V.L., Werden S.J., Vijay G.V., Ramirez-Peña E.Q., Taube J.H., et al. GD3 synthase regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer. Oncogene 2015; 34 (23): 2958–67. DOI: 10.1038/onc.2014.245
33. Иванов Н.С., Качанов Д.Ю., Ларин С.С., Моллаев М.Д., Коновалов Д.М., Шаманская Т.В. Роль GD2 как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластоме (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021; 8 (4): 47–59. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-47-59
34. Liu Y., Li R., Ladisch S. Exogenous ganglioside GD1a enhances epidermal growth factor receptor binding and dimerization. J Biol Chem 2004; 279 (35): 36481–9. DOI: 10.1074/jbc.M402880200
35. Yang H.J., Jung K.Y., Kwak D.H., Lee S.H., Ryu J.S., Kim J.S., et al. Inhibition of ganglioside GD1a synthesis suppresses the differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts. Dev Growth Differ 2011; 53 (3): 323–32. DOI: 10.1111/j.1440-169X.2010.01240.x
36. Fukumoto S., Mutoh T., Hasegawa T., Miyazaki H., Okada M., Goto G., et al. GD3 synthase gene expression in PC12 cells results in the continuous activation of TrkA and ERK1/2 and enhanced proliferation. J Biol Chem 2000; 275 (8): 5832–8. DOI: 10.1074/jbc.275.8.5832
37. Mirkin B.L., Clark S.H., Zhang C. Inhibition of human neuroblastoma cell proliferation and EGF receptor phosphorylation by gangliosides GM1, GM3, GD1A and GT1B. Cell Prolif 2002; 35 (2): 105–15. DOI: 10.1046/j.1365-2184.2002.00228.x
38. Kume M., Kiyohara E., Matsumura Y., Koguchi-Yoshioka H., Tanemura A., Hanaoka Y., et al. Ganglioside GD3 May Suppress the Functional Activities of Benign Skin T Cells in Cutaneous T-Cell Lymphoma. Front Immunol 2021; 12: 651048. DOI: 10.3389/fimmu.2021.651048
39. Zeng G., Gao L., Birklé S., Yu R.K. Suppression of ganglioside GD3 expression in a rat F-11 tumor cell line reduces tumor growth, angiogenesis, and vascular endothelial growth factor production. Cancer Res 2000; 60 (23): 6670–6.

40. Ohkawa Y., Momota H., Kato A., Hashimoto N., Tsuda Y., Kotani N., et al. Ganglioside GD3 Enhances Invasiveness of Gliomas by Forming a Complex with Platelet-derived Growth Factor Receptor α and Yes Kinase. J Biol Chem 2015; 290 (26): 16043–58. DOI: 10.1074/jbc.M114.635755
41. Wang J., Yu R.K. Interaction of ganglioside GD3 with an EGF receptor sustains the self-renewal ability of mouse neural stem cells in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110 (47): 19137–42. DOI: 10.1073/pnas.1307224110
42. Furukawa K., Ohkawa Y., Yamauchi Y., Hamamura K., Ohmi Y., Furukawa K. Fine tuning of cell signals by glycosylation. J Biochem 2012; 151 (6): 573–8. DOI: 10.1093/jb/mvs043
43. Hamamura K., Furukawa K., Hayashi T., Hattori T., Nakano J., Nakashima H., et al. Ganglioside GD3 promotes cell growth and invasion through p130Cas and paxillin in malignant melanoma cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102 (31): 11041–6. DOI: 10.1073/pnas.0503658102
44. Ohkawa Y., Miyazaki S., Hamamura K., Kambe M., Miyata M., Tajima O., et al. Ganglioside GD3 enhances adhesion signals and augments malignant properties of melanoma cells by recruiting integrins to glycolipid-enriched microdomains. J Biol Chem 2010; 285 (35): 27213–23. DOI: 10.1074/jbc.M109.087791
45. Ohkawa Y., Miyazaki S., Miyata M., Hamamura K., Furukawa K., Furukawa K. Essential roles of integrin-mediated signaling for the enhancement of malignant properties of melanomas based on the expression of GD3. Biochem Biophys Res Commun 2008; 373 (1): 14–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.05.149
46. Hamamura K., Tsuji M., Hotta H., Ohkawa Y., Takahashi M., Shibuya H., et al. Functional activation of Src family kinase yes protein is essential for the enhanced malignant properties of human melanoma cells expressing ganglioside GD3. J Biol Chem 2011; 286 (21): 18526–37. DOI: 10.1074/jbc.M110.164798
47. Shibuya H., Hamamura K., Hotta H., Matsumoto Y., Nishida Y., Hattori H., et al. Enhancement of malignant properties of human osteosarcoma cells with disialyl gangliosides GD2/GD3. Cancer Sci 2012; 103 (9): 1656–64. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02344.x
48. Dong L., Liu Y., Colberg-Poley A.M., Kaucic K., Ladisch S. Induction of GM1a/GD1b synthase triggers complex ganglioside expression and alters neuroblastoma cell behavior; a new tumor cell model of ganglioside function. Glycoconj J 2011; 28 (3–4): 137–47. DOI: 10.1007/s10719-011-9330-9
49. Hettmer S., Malott C., Woods W., Ladisch S., Kaucic K. Biological stratification of human neuroblastoma by complex "B" pathway ganglioside expression. Cancer Res 2003; 63 (21): 7270–6.
50. Wu Z.L., Schwartz E., Seeger R., Ladisch S. Expression of GD2 ganglioside by untreated primary human neuroblastomas. Cancer Res 1986; 46 (1): 440–3.
51. Cheung N.K., Lazarus H., Miraldi F.D., Abramowsky C.R., Kallick S., Saarinen U.M., et al. Ganglioside GD2 specific monoclonal antibody 3F8: a phase I study in patients with neuroblastoma and malignant melanoma. J Clin Oncol 1987; 5 (9): 1430–40. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.9.1430
52. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 2010; 363 (14): 1324–34. DOI: 10.1056/NEJMoa0911123
53. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). Cancers (Basel) 2020; 12 (2): 309. DOI: 10.3390/cancers12020309
54. Cheung N.K., Cheung I.Y., Kushner B.H., Ostrovnaya I., Chamberlain E., Kramer K., et al. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. J Clin Oncol 2012; 30 (26): 3264–70. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.3807
55. Kholodenko I.V., Kalinovsky D.V., Doronin I.I., Deyev S.M., Kholodenko R.V. Neuroblastoma Origin and Therapeutic Targets for Immunotherapy. J Immunol Res 2018; 2018: 7394268. DOI: 10.1155/2018/7394268
56. Sait S., Modak S. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma. Expert Rev Anticancer Ther 2017; 17 (10): 889–904. DOI: 10.1080/14737140.2017.1364995
57. Terzic T., Cordeau M., Herblot S., Teira P., Cournoyer S., Beaunoyer M., et al. Expression of Disialoganglioside (GD2) in Neuroblastic Tumors: A Prognostic Value for Patients Treated With Anti-GD2 Immunotherapy. Pediatr Dev Pathol 2018; 21 (4): 355–62. DOI: 10.1177/1093526617723972
58. Brodeur G.M. Spontaneous regression of neuroblastoma. Cell Tissue Res 2018; 372 (2): 277–86. DOI: 10.1007/s00441-017-2761-2