



УДК 547.426.2:615.277.3

## БЕСФОСФОРНЫЕ ЛИПИДЫ – НОВЫЕ ПРОТОТИПЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВ<sup>1</sup>

© 2021 г. Е. А. Варламова\*, А. К. Исагулиева\*\*, Н. Г. Морозова\*\*\*, #, Е. В. Шмендель\*\*\*, М. А. Маслов\*\*\*, А. А. Штиль\*

\*ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина”, Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

\*\*ФГБНУ “Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе”, Россия, 119021 Москва, ул. Большая Пироговская, 11, стр. 1

\*\*\*Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, МИРЭА – Российский технологический университет, Россия, 119571 Москва, просп. Вернадского, 86

Поступила в редакцию 26.03.2021 г.

После доработки 05.04.2021 г.

Принята к публикации 07.04.2021 г.

Основные классы противоопухолевых препаратов (антиметаболиты, антрациклины, таксаны и алкилирующие агенты) действуют путем разрушения клеточной ДНК, предотвращения синтеза ДНК и/или нацеливания на микротрубочки. Фосфорсодержащие алкильные глицеролипиды вызывают гибель опухолевых клеток различного тканевого происхождения, не воздействуя на ДНК и при меньшем повреждении неопухолевых клеток. Однако недостаток данных соединений – способность нарушать целостность эритроцитов (гемолиз). Кроме того, фосфорсодержащие глицеролипиды могут подвергаться гидролизу под действием внутриклеточных фосфолипаз. Этими обстоятельствами обусловлена необходимость поиска новых противоопухолевых соединений в ряду бесфосфорных аналогов липидной природы. В обзоре рассматриваются бесфосфорные катионные и нейтральные глицеролипиды. Бесфосфорные глицеролипиды сохраняют антипролиферативные и цитотоксические свойства фосфорсодержащих глицеролипидов, а также бесфосфорные аналоги не вызывают гемолиз. Особое внимание уделено новым классам положительно заряженных и нейтральных гликоглицеролипидов, а также поликатионным глицеролипидам. Анализ взаимосвязи “структура–активность” обосновывает выбор модификаций бесфосфорных глицеролипидов для разработки новых кандидатов в лекарственные средства.

*Ключевые слова:* противоопухолевые липиды, эдельфозин, опухолевые клетки, гибель клеток

DOI: 10.31857/S0132342321050353

### ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования – одна из основных причин смертности в России и мире. Эффективность противоопухолевой терапии остается недостаточно высокой [1] по причине незначительной селективности соединений, развития лекарственной устойчивости опухолевых клеток [2, 3], повышенной гидрофобности [4, 5] и низкой эффективности доставки препаратов в опухоль [6, 7], серьезных побочных эффектов и др. [8, 9]. С целью решения вышеперечисленных проблем актуальной

задачей является оптимизация структуры химических соединений – кандидатов в лекарственные средства. В настоящем обзоре анализируются химические классы синтетических липидов – перспективных соединений, не получивших требуемое внимание исследователей.

### ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА ЛИПИДОВ

Исследования противоопухолевых свойств липидов начались во второй половине XX века, когда обнаружили, что небольшие количества природного фосфолипида 2-лизофосфатидилхолина (соединение **I**), рис. 1) существенно увеличивают фагоцитарную активность макрофагов [10]. Это означало, что соединение (**I**) может играть активную роль в механизмах защиты организма. Однако фосфолипид (**I**) нестабилен и быстро

<sup>1</sup> Статья публикуется по материалам доклада, представленного на конференции “Липиды 2021” (Москва, 11–13 октября 2021 г.).

Сокращения: GAELs – гликозилированные противоопухолевые алкильные липиды; IC<sub>50</sub> – 50%-ная рост-ингибирующая концентрация; PAF – фактор активации тромбоцитов.

# Автор для связи: (тел.: +7 (916) 491-62-70, эл. почта: ngmoroz@mail.ru).

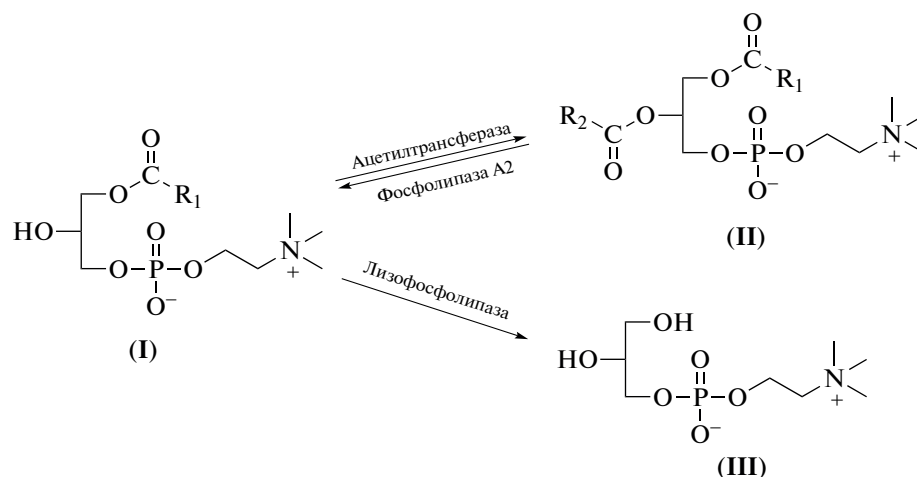


Рис. 1. Превращение 2-лизофосфатидилхолина (I) в фосфатидилхолин (II) или глицерофосфохолин (III).

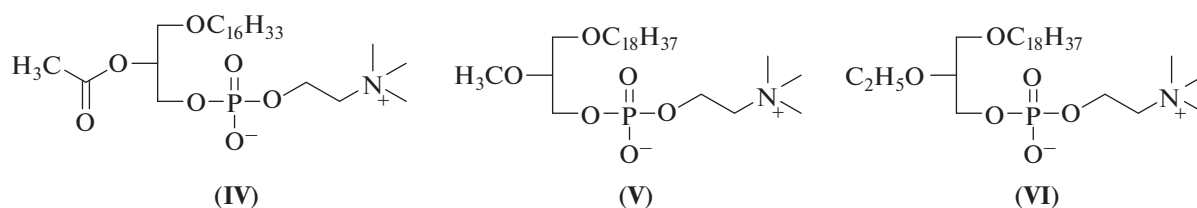


Рис. 2. Структурная формула фактора активации тромбоцитов (IV), эдельфозина (V) и его структурного аналога (VI).

трансформируется в фосфатидилхолин (II) или глицерофосфохолин (III) под действием ацетилтрансферазы или лизофосфолипазы, что не позволило использовать соединение (I) как лекарственное средство [11].

Установление структуры фактора активации тромбоцитов (PAF, соединение (IV), рис. 2) стало важным шагом для поиска новых противоопухолевых соединений. В эндотелиальных клетках соединение (IV) индуцирует подвижность, экспрессию молекул адгезии, способствует разрушению внеклеточного матрикса, миграции клеток и неоангиогенезу [12]. Активация рецепторов PAF индуцирует антиапоптотические факторы, способствуя выживанию опухолевых клеток [13, 14]. Предполагают, что сочетание антагонистов PAF-рецепторов с химиотерапией может быть перспективным для терапии опухолей [15]. Немало соединений липидной природы имеют структурную схожесть с соединением (IV), что объясняет возможность разработки противоопухолевых агентов на основе тех или иных липидов.

Исследования биологической активности синтетических и природных аналогов PAF показали, что различные модификации типа связи в положении C1, а также заместителей в положениях C2 глицерина приводят к появлению у липидных аналогов PAF антагонистических свойств.

Поскольку соединение (IV) вызывает сильную агрегацию тромбоцитов, его трудно использовать в практике [16]. Синтезировано большое количество структурных аналогов PAF, проявляющих противоопухолевые свойства благодаря воздействию на различные механизмы: ингибирование клеточных ферментов, индукцию некроза, активацию эффекторов иммунитета, ограничение метастазирования [17, 18].

Биологическое действие PAF-подобных глицеролипидов с простой эфирной связью зависит от длины углеводородных заместителей, формирующих их гидрофобный домен. Замена ацетильной группы при C2-атоме глицерина на короткоцепную алкильную группу приводит к появлению противоопухолевых свойств [19]. Цвиттер-ионные фосфолипиды алкильного типа – структурные аналоги PAF – не обладают способностью агрегировать тромбоциты, но ингибируют пролиферацию опухолевых клеток и вызывают их гибель. Эти липиды обладают противоопухолевым, противовирусным и антибактериальным действием и, в отличие от многих противоопухолевых лекарственных агентов, не вызывают серьезных побочных эффектов, за исключением гемолиза [20–22].

Дальнейшие разработки привели к синтезу 1-О-октадецил-2-О-метил-3-глицерофосфохолина

(ET-18-ОСН<sub>3</sub>, эдельфозин, соединение (V), рис. 2), который показал более высокую противоопухолевую активность, чем соединение (I) [23]. Последующие исследования подтвердили, что эдельфозин и родственные алкиллизофосфолипиды обладают потенциальной противоопухолевой активностью [17, 24]. Эдельфозин был первым успешным глицерофосфолипидом после PAF (IV), проявляющим активность в микромолярных концентрациях, и дошел до II фазы клинических испытаний, он стал считаться “золотым стандартом” среди противоопухолевых липидов. Необходимо отметить, что первоначально не был определен механизм действия эдельфозина, из-за его сходства с соединением (IV) наиболее вероятными мишенями считали PAF-рецепторы. Позднее было показано, что добавление эдельфозина к клеткам HL60 с низким уровнем экспрессии PAF-рецепторов вызывает апоптоз [25], в то время как инкубация эдельфозин-чувствительных клеток с соединением (IV) не приводила к апоптозу [26].

Эдельфозин – первый противоопухолевый агент, взаимодействующий с липидными рафтами на периферии клеток [27, 28]. Он накапливается в эндоплазматическом ретикулуме, что вызывает особую форму стрессового ответа и апоптоз, а

также ингибирует синтез фосфатидилхолина путем инактивации фосфохолинцитидилтрансферазы [29, 30], обладает некоторой избирательностью действия и менее токсичен для неопухолевых клеток [17, 31, 32]. Селективность цитотоксического действия эдельфозина объясняется тем, что в трансформированных клетках увеличивается скорость эндоцитоза [33, 34].

Замена метильной группы на этильную при С2-атоме глицерина эдельфозина значительно уменьшает цитотоксический эффект (табл. 1, [19]; соединение (VI), рис. 2).

Эдельфозин обладает высокой гемолитической активностью [19], имеет относительно низкую биодоступность (<10% при однократном введении) и малую скорость выведения из организма [35]. Эти факторы обусловили поиск более эффективных структурных аналогов эдельфозина [36, 37]. Поиск менее гемотоксичных, более стабильных и не менее активных аналогов эдельфозина продолжается. Синтезированы положительно заряженные и нейтральные липиды, среди которых выделяются глицеролипиды, гликоглицеролипиды и поликатионные глицеролипиды (глицерополиамины) (схема 1).



Схема 1. Классификация противоопухолевых липидов.

Побочные эффекты эдельфозина и его аналогов определяют необходимость разработки новых способов доставки соединений для улучшения биодоступности. При парентеральном введении достигается быстрое распределение в органах [38], однако из-за гематотоксичности фосфорсодержащих глицеролипидов приходится ограни-

чивать их дозы. Пероральное введение соединения (V) обеспечивает необходимую концентрацию в плазме крови только при многократном применении [35]. Подкожное введение и поверхностное [39] нанесение глицеролипидов также не обеспечивают эффективную концентрацию в плазме, однако в отдельных случаях используют-

**Таблица 1.** Цитотоксичность ( $IC_{50}$ ) фосфорсодержащих и бесфосфорных положительно заряженных глицеролипидов

Соединение	$IC_{50}$ , мкМ					
	K562	HL60	HCT116	B16	SKOV-3	MCF-7
<b>Фосфорсодержащие глицеролипиды</b>						
Эдельфозин (V)	$4.2 \pm 0.3$	$2.0 \pm 0.2$	$0.8 \pm 0.1$	$6.0 \pm 0.7$	$3.4 \pm 0.2$	$6.5 \pm 0.5$
(VI)	$8.0 \pm 0.3$	$16.0 \pm 0.7$	$12 \pm 0.7$	$15.0 \pm 0.4$	n.d.	n.d.
<b>Бесфосфорные положительно заряженные глицеролипиды</b>						
(XIIa)	n.d.	$17.2 \pm 1.3$	$14.3 \pm 0.3$	$36.2 \pm 1.7$	$40.0 \pm 1.8$	>50
(XIIb)	n.d.	$17.3 \pm 0.9$	$14.5 \pm 0.4$	$41.0 \pm 2.1$	$35.2 \pm 0.9$	>50
(XIIc)	n.d.	$28.0 \pm 1.2$	$15.0 \pm 0.8$	>50	$42.5 \pm 1.9$	>50
(XIId)	n.d.	$4.8 \pm 0.4$	$12.8 \pm 0.2$	$16.1 \pm 0.7$	$12.8 \pm 0.8$	$10.9 \pm 1.3$
(XIIe)	n.d.	$3.8 \pm 0.6$	$10.8 \pm 0.3$	$14.1 \pm 0.5$	$8.0 \pm 0.5$	$20.4 \pm 0.6$
(XIIf)	n.d.	$4.9 \pm 0.6$	$11.5 \pm 0.4$	$14.8 \pm 0.4$	$8.9 \pm 0.7$	$30.0 \pm 1.0$
(XIIg)	n.d.	$4.9 \pm 0.3$	$14.7 \pm 0.5$	$16.2 \pm 0.5$	$9.9 \pm 0.4$	$14.8 \pm 0.7$
<b>Бесфосфорные положительно заряженные гликоглицеролипиды</b>						
(XIIIa)	$5.0 \pm 0.4$	n.d.	$0.5 \pm 0.2$	n.d.	n.d.	n.d.
(XIIIb)	$12.0 \pm 0.3$	n.d.	$4.0 \pm 0.5$	n.d.	n.d.	n.d.
(XIVa)	$9.0 \pm 0.3$	$7.0 \pm 0.5$	$9.0 \pm 0.7$	n.d.	n.d.	n.d.
(XIVb)	$11.0 \pm 0.4$	n.d.	$3.0 \pm 0.7$	n.d.	n.d.	n.d.
(XVa)	$7.0 \pm 0.6$	$5.0 \pm 0.3$	$5.0 \pm 0.3$	$5.0 \pm 0.7$	n.d.	n.d.
(XVb)	$8.0 \pm 0.5$	$7.0 \pm 0.5$	$4.0 \pm 0.7$	$7.0 \pm 0.4$	n.d.	n.d.
(XVIa)	$18.0 \pm 0.6$	$18.0 \pm 0.6$	$22.0 \pm 0.5$	$29.0 \pm 1.1$	n.d.	n.d.
(XVIb)	$36.0 \pm 1.2$	n.d.	$16.0 \pm 0.7$	$16.0 \pm 1.2$	n.d.	n.d.
(XVIc)	$41.0 \pm 0.7$	n.d.	$17.0 \pm 0.5$	$13.0 \pm 0.9$	n.d.	n.d.
<b>Бесфосфорные поликатионные глицеролипиды</b>						
(XVIIa)	$2.06 \pm 0.11$	n.d.	$4.23 \pm 0.12$	n.d.	$1.83 \pm 0.05$	$1.99 \pm 0.36$
(XVIIb)	$3.20 \pm 0.16$	n.d.	$11.60 \pm 0.58$	n.d.	n.d.	$2.70 \pm 0.13$
(XVIIc)	$2.25 \pm 0.25$	n.d.	$3.83 \pm 0.07$	n.d.	$4.88 \pm 0.02$	$1.86 \pm 0.31$
(XVIId)	$2.01 \pm 0.13$	n.d.	$2.97 \pm 0.19$	n.d.	$2.36 \pm 0.47$	$1.93 \pm 0.48$
(XVIIe)	$2.07 \pm 1.12$	n.d.	$3.21 \pm 0.22$	n.d.	$1.87 \pm 0.35$	$1.94 \pm 0.12$
(XVIIf)	$1.89 \pm 0.05$	n.d.	$3.29 \pm 0.03$	n.d.	$2.29 \pm 0.27$	$1.82 \pm 0.41$
(XVIIg)	$2.40 \pm 0.12$	n.d.	$8.10 \pm 0.41$	n.d.	n.d.	$5.80 \pm 0.29$
(XVIIh)	$2.18 \pm 0.30$	n.d.	$3.33 \pm 0.14$	n.d.	$2.53 \pm 0.42$	$2.02 \pm 0.44$
(XVIIi)	$1.85 \pm 0.34$	n.d.	$1.64 \pm 0.02$	n.d.	$1.63 \pm 0.004$	$1.28 \pm 0.24$

Примечание: K562 – хронический миелоидный лейкоз, HL60 – лимфоцитарный лейкоз, HCT116 – аденокарцинома толстой кишки, B16 – меланома мыши, SKOV-3 – аденокарцинома яичника, MCF-7 – рак молочной железы; n.d. – нет данных.

ся для терапии кожных метастазов и минимизации системных побочных эффектов [40]. Современные подходы к улучшению биодоступности и доставки глицеролипидов включают использование липидных наночастиц [41–43]. Помимо улучшения биодоступности, при инкапсуляции соединения (V) в липидные наночастицы удалось преодолеть резистентность клеток лейкоза к эдельфозину [39].

В обзоре приведена классификация фосфорсодержащих и бесфосфорных липидов с противо-

опухолевого активностью (схема 1), обоснованы структурные модификации различных липидов и проанализированы механизмы их действия.

Первичный анализ активности проводился нами с использованием МТТ-теста, в котором оценивали цитотоксичность соединения для опухолевых и неопухолевых клеток. Глицеролипиды добавляли к клеткам в конечных концентрациях 0.1–50.0 мкМ. После 72-часовой инкубации жизнеспособные клетки восстанавливали тетразолиевую соль (реагент МТТ) в нерастворимый фор-

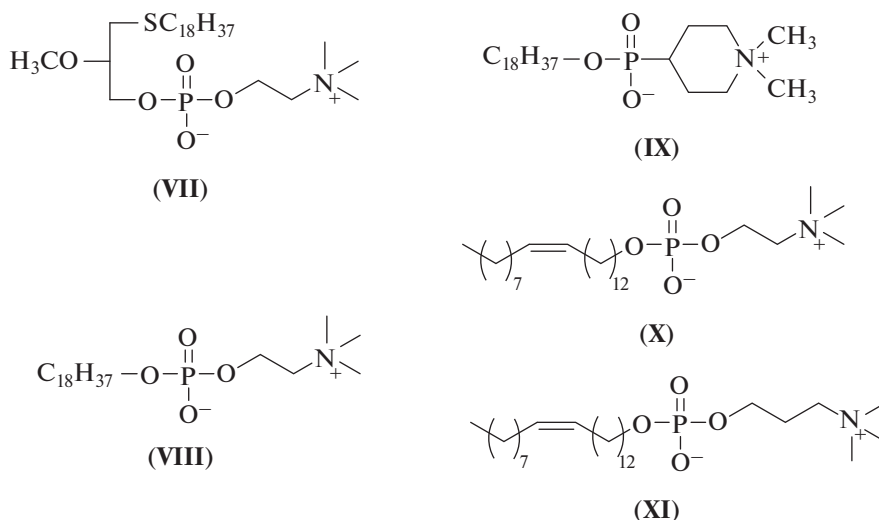


Рис. 3. Фосфорсодержащие противоопухолевые липиды: илмофозин (VII), милтефозин (VIII), перифозин (IX), эруцилфосфохолин (X) и эруфозин (XI).

мазан; количество последнего (по поглощению света длиной волны 575 нм) определяли в колориметрической реакции. Цитотоксичность соединений рассчитывали как 50%-ные рост-ингибирующие концентрации (IC<sub>50</sub>), сравнивая степени поглощения света формазаном в клетках, обработанных соединениями, и в интактных (контрольных) клетках. В наших исследованиях соединения со значением IC<sub>50</sub> > 20–50 мкМ для опухолевых линий не представляли интереса. Цитотоксичность IC<sub>50</sub> ≤ 20 мкМ считали условным порогом для дальнейших испытаний.

#### АНАЛОГИ ЭДЕЛЬФОЗИНА

Тиоэфирный вариант эдельфозина – илмофозин (соединение (VII), рис. 3) – продемонстрировал цитотоксичность *in vitro* и *in vivo* [44]; в клинических испытаниях илмофозин не показал активность у пациентов и вызывал схожие с эдельфозином побочные эффекты [45]. Аналогичная ситуация наблюдалась для милтефозина (гексадецилфосфохолин, соединение (VIII)), хотя в доклинических испытаниях он показывал более высокую по сравнению с соединением (V) биодоступность и накопление в плазме крови [46]. При этом милтефозин в значительной степени метаболизируется фосфолипазами до неактивных метаболитов и токсичен при пероральном и внутривенном введении [47]. Однако соединение (VIII), в отличие от эдельфозина (V), введено в клиническую практику для лечения отдельных опухолей (лимфома кожи, поверхностные метастазы рака молочной железы) и лейшманиоза [48]. Замена холиновой части в милтефозине на гетероциклический пиперидин (перифозин,

соединение (IX)) привела к расширению круга чувствительных опухолевых клеток и к благоприятной фармакокинетике: перифозин (IX) всасывается из желудочно-кишечного тракта в течение 24 ч и не подвергается метаболическим превращениям. Максимальное накопление в опухоли достигается через 48 ч [49, 50]. Эти данные позволяют использовать перифозин (IX) для перорального применения, как и милтефозин (VIII). Известно, что перифозин (IX), как и эдельфозин (V), вызывает апоптоз и селективен к миеломе [31]. Эруцилфосфохолин (X) и его гомолог эруфозин (XI) активны против опухолей головного мозга [51, 52].

Серьезные недостатки эдельфозина и его фосфорсодержащих аналогов – гидролиз под действием фосфолипаз и выраженный гемолитический эффект – положили начало структурно-функциональным исследованиям бесфосфорных липидов.

#### БЕСФОСФОРНЫЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫЕ ЛИПИДЫ

Поиск перспективных бесфосфорных аналогов эдельфозина предусматривал варьирование гидрофобных и гидрофильных структурных доменов. Все рассматриваемые далее бесфосфорные липиды можно условно подразделить на три основных типа (рис. 4): 1) положительно заряженные глицеролипиды (рис. 4а); 2) положительно заряженные гликоглицеролипиды (рис. 4б); 3) поликатионные глицеролипиды (рис. 4в).

Для каждой группы проводились структурно-функциональные исследования, в ходе которых выявлялся вклад отдельных доменов в цитоток-

сичность. Анализ зависимости активности от структуры в значительной степени осложняется тем, что разные по природе злокачественные клетки сильно различаются по чувствительности к “липидотерапии”. При этом увеличение токсичности, вызванное изменением структуры липида, иногда приводит к снижению селективности действия.

**Положительно заряженные глицеролипиды.** В результате многолетних структурно-функциональных исследований разработан класс бесфосфорных аналогов эдельфозина – алкильные катионные глицеролипиды [53]. Эти соединения разнообразны по структуре; общее – наличие положительно заряженной “головки” и гидрофобных заместителей, размещенных на глицериновой матрице (рис. 4а). Различают глицеролипиды с катионной “головкой”, присоединенной к глицериновому фрагменту непосредственно или через спейсерную группу.

Анализ взаимосвязей “структура–активность” показал, что длина цепи заместителей при атомах С1 и С2 глицерина, тип катионной “головки” и наличие спейсерной группы, отделяющей ее от глицеринового фрагмента, оказывают значительное влияние на активность липида [19, 54]. Для цитотоксической активности существенным оказывается наличие в структуре алкильных катионных глицеролипидов следующих фрагментов [19]: 1) длинноцепного алкильного заместителя в С1-положении глицеринового остова (14–19 атомов углерода); 2) короткоцепного алкильного заместителя в С2-положении (1–2 атома углерода); 3) катионной “головки”, представленной гетероциклическими и алифатическими аминами с набором различных функциональных групп и присоединенной непосредственно к С3-атому глицеринового остова или через спейсерную группу ацильного типа.

Механизм действия катионных алкильных глицеролипидов до конца не изучен, хотя предполагается, что он включает эндоцитоз и попадание глицеролипидов в ранние эндосомы [55]. Установлено, что противоопухолевые глицеролипиды способны встраиваться в мембраны злокачественных клеток, вызывая биофизические (изменение текучести плазматической мембраны) и биохимические изменения, приводя к лизису клетки [56].

Основная причина особого внимания к бесфосфорным катионным глицеролипидам алкильного типа состоит в том, что они оказывают лишь незначительное отрицательное воздействие на неопухолевые клетки (в т.ч. клетки крови), что делает эти соединения безопасными [57].

Получены и исследованы новые катионные глицеролипиды с различными алифатическими или гетероциклическими аминами. Представлен-

ные в табл. 1 данные для бесфосфорных глицеролипидов (рис. 4а) свидетельствуют о том, что клетки линии аденокарциномы толстой кишки НСТ116 чувствительны ко всем липидам (XIIa–XIIg) [36, 53, 57]. Наиболее высокую активность проявили соединения с метилимидазолиевой (XIIe) и этилимидазолиевой (XIIf) катионными головками. Значения показателей  $IC_{50}$  для остальных исследуемых соединений не превышали 20 мкМ.

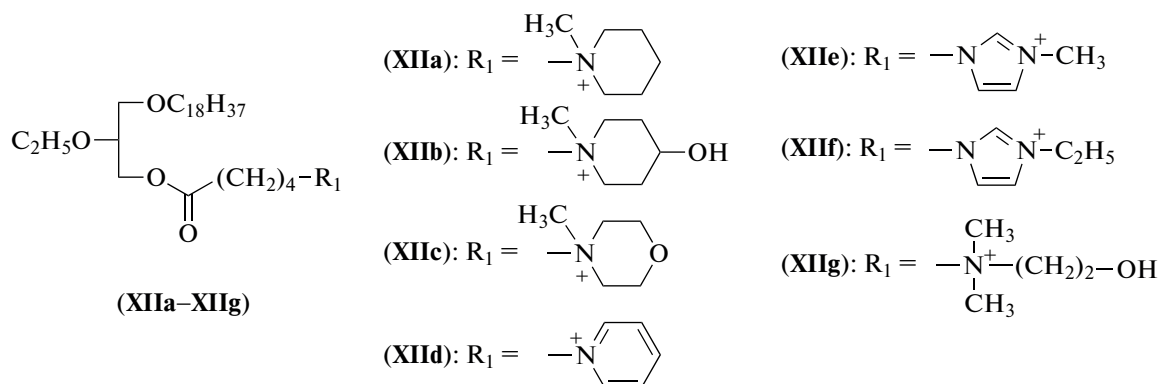
Линия клеток аденокарциномы яичника SKOV-3 оказалась в меньшей степени подвержена действию соединений (XIIa–XIIc). Приемлемые результаты показали липиды с пиридиниевым (XIIд), метилимидазолиевым (XIIe), этилимидазолиевым (XIIf) и диметил-2-гидроксиэтиламониевым (XIIg) фрагментами ( $IC_{50}$  не превышают 13 мкМ). Значения показателей  $IC_{50}$  для остальных соединений составляли более 35 мкМ, что указывает на незначительный цитотоксический эффект этих соединений для линии SKOV-3.

Для самой устойчивой к тестируемым липидам линии аденокарциномы молочной железы MCF-7 значимый цитотоксический эффект был достигнут при действии липидов с пиридиниевой (XIIд) и диметил-2-гидроксиэтиламониевой (XIIg) полярными головками. Для остальных бесфосфорных соединений  $IC_{50}$  составляла более 20 мкМ. Для MCF-7 липиды с имидазолиевой группой в полярном домене (XIIe, XIIf) оказались малотоксичными, а липиды с метилпиперидиниевой (XIIa), метил-4-гидроксипиперидиниевой (XIIb) и метилморфолиниевой (XIIc) группами не вызывали гибель 50% клеток в интервале используемых концентраций (0.1–50.0 мкМ).

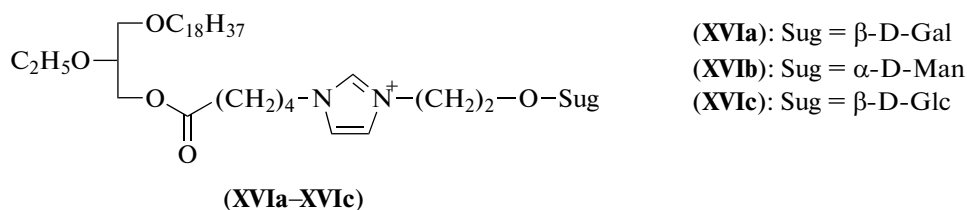
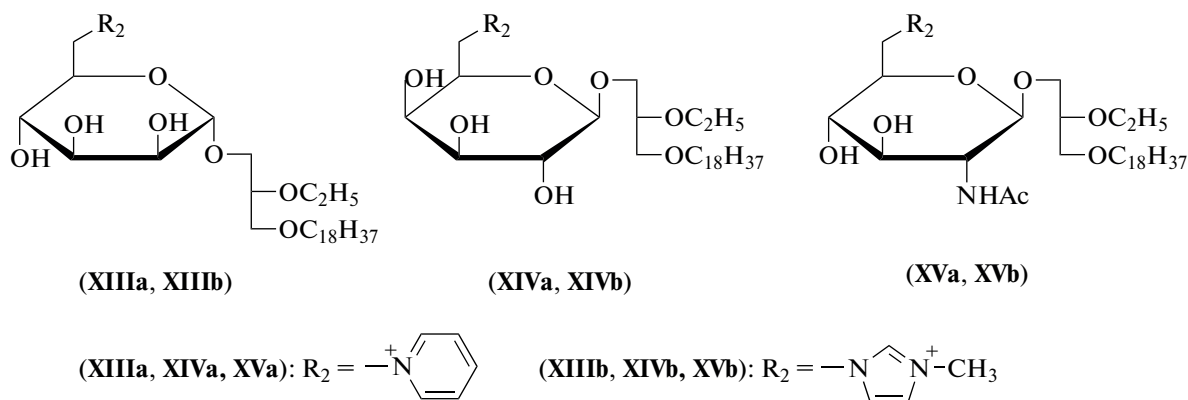
На клетках линии В16 (меланома мышцы) липиды с гетероциклическими пиридиниевой (XIIд), метилимидазолиевой (XIIe), этилимидазолиевой (XIIf) и диметил-2-гидроксиэтиламониевой (XIIg) головками оказались более токсичными, чем соединения с метилпиперидиниевой (XIIa), метил-4-гидроксипиперидиниевой (XIIb) и метилморфолиниевой (XIIc) катионными головками.

В отличие от перечисленных адгезионных культур, для суспензионных (лейкоз) клеток (линия HL60) все исследованные липиды, кроме соединений с метилпиперидиниевой (XIIa), метил-4-гидроксипиперидиниевой (XIIb) и особенно с метилморфолиниевой (XIIc) группами, оказали выраженный цитотоксический эффект, незначительно превышающий цитотоксичность эдельфозина (V). Наиболее активным для линии HL60 оказалось соединение с метилимидазолиевой (XIIe) гетероциклической головкой. Установлено, что наличие четвертичной аммониевой группы необходимо для проявления активности, а наличие гидроксильной группы в катионной головке, напротив, несколько снижает цитотоксичность соедине-

(a) Бесфосфорные положительно заряженные глицеролипиды



(б) Бесфосфорные положительно заряженные гликоглицеролипиды



(в) Бесфосфорные поликатионные глицеролипиды

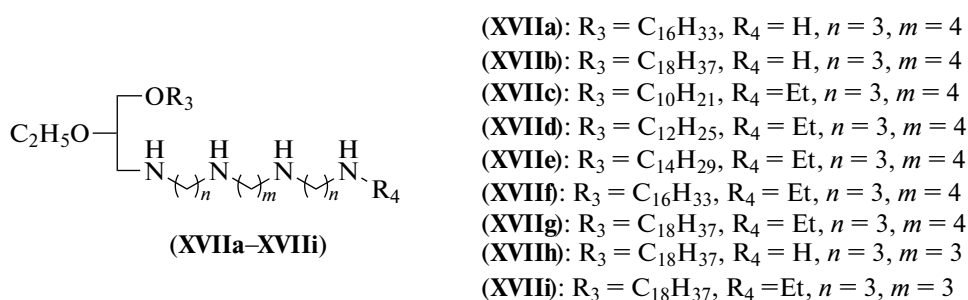


Рис. 4. Бесфосфорные положительно заряженные глицеролипиды.

ний. На линии K562 исследования для данной группы соединений не проводились.

Изучение действия на неопухолевые клетки (фибробласты) показало, что 50%-ная гибель клеток наступает при действии липидов (XII<sub>d</sub>–XII<sub>g</sub>) в концентрациях, превышающих 25 мкМ [53]. Слабое воздействие на фибробласты может свидетельствовать об избирательности бесфосфорных алкильных глицеролипидов к опухолевым клеткам. Это важное свойство выгодно отличает указанный хемотип от эдельфозина (V) [53].

**Положительно заряженные гликоглицеролипиды.** Гликозилированные противоопухолевые алкильные липиды (GAELs) представляют собой класс синтетических противоопухолевых липидов, в котором сахарный остаток заменяет фосфохолиновый фрагмент эдельфозина (V). GAELs – гликолипиды с выраженной цитотоксичностью для ряда опухолевых моделей [58, 59]. Особенности этих соединений включают апоптоз-независимый механизм гибели клеток и способность элиминировать стволовые клетки опухоли. Цитотоксичность некоторых GAELs превосходит таковую наиболее изученного представителя негликозилированных алкильных липидов – эдельфозина (V) [60].

Детали молекулярных механизмов действия GAELs неизвестны. На стволовых опухолевых клетках показано, что GAELs вызывают неапоптотическую гибель, что делает эти соединения перспективными для преодоления лекарственной устойчивости [58, 59, 61, 62]. Гликозилированные липиды проникают в клетки рака молочной железы по механизму эндоцитоза и включаются в ранние эндосомы [55, 61]. GAELs предотвращают созревание эндосомальных пузырьков, что приводит к образованию крупных кислых вакуолей (возможно, вследствие паратоза). По-видимому, в результате высвобождения катепсинов из вакуолей в цитозоль индуцируется гибель по механизму, отличающемуся от классического апоптоза [61].

Одним из оснований для изучения GAELs стало наблюдение, согласно которому определенные виды растений (например, овес) способны частично заменять фосфоглицеролипиды на гликоглицеролипиды (липиды на основе моно- или олигосахаридов) в условиях недостатка фосфора [63]. Это наблюдение предполагает, что глицеролипид, включающий углеводное звено, может имитировать фосфохолин-глицеролипиды за счет полярности углеводной группы [63].

Одно из направлений поиска новых противоопухолевых глицеролипидов – изменение взаиморасположения катионного домена, глицеринового остова и углеводного фрагмента (рис. 4б). Углеводное звено может размещаться в центре молекулы (XIII–XV) или занимать терминальное положение (XVI). В качестве углеводного фраг-

мента выступают остатки глюкозы, галактозы, маннозы и глюкозамина. Катионная головка представлена, как и в случае катионных глицеролипидов, гетероциклическими основаниями (рис. 4б) [64].

Из табл. 1 видно, что наибольшую активность на клетках K562 и HCT116 проявили гликолипиды, включающие маннозу с пиридиниевой катионной головкой (XIII<sub>a</sub>) [64]. Маннозоглицеролипид с метилимидазольной катионной головкой (XIII<sub>b</sub>), галактоглицеролипиды (XIV<sub>a</sub>, XIV<sub>b</sub>) и глюкозаминглицеролипиды (XV<sub>a</sub>, XV<sub>b</sub>) (приведены наши неопубликованные данные) показали хорошие результаты на линиях K562, HL60, HCT116 и V16. Значительно уступают им соединения с терминально расположенным углеводным остатком (XVI<sub>a</sub>–XVI<sub>c</sub>, рис. 4б) [64, 65]. Данное исследование указывает на целесообразность дальнейшей разработки GAELs, содержащих маннозу.

**Поликатионные глицеролипиды.** В качестве катионных доменов глицеролипидов предложено использовать полиамины с открытой или замещенной терминальной группой. Такой выбор объясняется структурой и биологическими свойствами полиаминов. В этот класс входят природные соединения путресцин, спермин и спермидин. Положительный заряд четырех аминогрупп позволяет спермину и спермидину взаимодействовать с отрицательно заряженными молекулами: нуклеиновыми кислотами, АТФ, фосфолипидами и белками [66, 67]. Большая часть полиаминов находится именно в связанном с РНК состоянии [68]. Спермин и спермидин способны remodelировать хроматин и, таким образом, воздействовать на экспрессию генов [69, 70]. Ингибирование ферментов, участвующих в биосинтезе и метаболизме полиаминов, с помощью антимаболитов-миметиков, замедляет пролиферацию клеток. Так, ингибирование орнитиндекарбоксилазы добавлением  $\alpha$ -диформетилорнитина вдвое уменьшает уровень внутриклеточного спермина и снижает скорость пролиферации клеток [71].

Таким образом, использование полиаминов и их производных в качестве положительно заряженных заместителей в глицеролипидах перспективно для поиска новых противоопухолевых соединений [72]. Модифицированные полиамины исследуются в качестве ингибиторов систем транспорта полиаминов [73] и ферментов их биосинтеза [74–76]. В данном обзоре рассматриваются алкильные поликатионные глицеролипиды (рис. 4в), в которых катионный домен представлен остатком незащищенного или терминально алкилированного тетрамина.

Глицерополиамины (XVII<sub>a</sub>–XVIII<sub>i</sub>) оказывают сильное цитотоксическое действие ( $IC_{50} < 6$  мкМ) на опухолевые клетки различного тканевого происхождения, включая сублинию хронического



миелоидного лейкоза K562/4, устойчивую к доксорубину и другим препаратам, транспортируемым Р-гликопротеином (табл. 1), а также на неопухолевые эмбриональные фибробласты человека [77].

Анализируя влияние длины алкильного заместителя при С1 глицерина у глицерополиаминов (табл. 1), можно отметить, что для клеточных линий K562, НСТ116, SKOV-3 и MCF-7 удлинение цепи с 10 (XVIIc) до 16 (XVIIIf) атомов углерода незначительно влияет на изменение цитотоксичности ( $IC_{50} = 1.82\text{--}4.88$  мкМ). Дальнейшее удлинение цепи до 18 углеродных атомов (XVIIg) уменьшает цитотоксичность (для линии SKOV-3 данные отсутствуют). Наличие этильной группы при терминальном атоме азота полиамина несколько уменьшает значение  $IC_{50}$ , т.е. повышает эффективность соединений (XVIIc–XVIIg, XVIIi). Этот эффект может быть связан с тем, что терминальная этильная группа предотвращает потенциальное ацилирование и дальнейшее окисление соединения, что повышает его устойчивость в клетках [78].

#### БЕСФОСФОРНЫЕ НЕЙТРАЛЬНЫЕ ГЛИКОГЛИЦЕРОЛИПИДЫ

Нейтральные гликоглицеролипиды не содержат катионной “головки”, однако сохраняют амфифильность за счет наличия гидрофильного углеводного звена. Этот хемотип представляет интерес для адресной доставки лекарств. Например, D-галактоза и D-манноза служат углеводными лигандами, распознаваемыми рецепторами печени и дендритных клеток [79–81].

Нейтральные гликоглицеролипиды содержат как алкильные, так и ацильные остатки, по-разному локализованные в глицериновом остове и углеводном фрагменте. Структурные домены – гликозильное звено и длинноцепные алкильные и ацильные остатки, размещенные на глицериновом скелете или на углеводном звене. Классификация этих липидов основывается на природе длинноцепных заместителей, их локализации на гликозилглицериновой матрице и удаленности углеводного звена от глицеринового остова. Таким образом, синтетические гликоглицеролипиды подразделяется на:

- 1) алкильные гликоглицеролипиды:
  - а) алкильные гликоглицеролипиды с углеводным фрагментом, непосредственно присоединенным к глицериновому остову;
  - б) алкильные гликоглицеролипиды с углеводным фрагментом, присоединенным через спейсерную группу;
- 2) ацильные гликоглицеролипиды;
- 3) комбинированные гликоглицеролипиды (содержат алкильные и ацильные остатки).

**Алкильные гликоглицеролипиды.** Нейтральные гликоглицеролипиды (GAELs) – ближайшие аналоги природных гликоглицеролипидов, обладающие высокой биодоступностью, что увеличивает их клиническую значимость. Было показано [55], что гибель клеток при действии GAELs не задействует классический апоптоз, что отличает их от бесфосфорных алкильных глицеролипидов. Кроме того, важное преимущество нейтральных GAELs – практически полное отсутствие гемолитической активности [82].

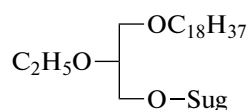
*Алкильные гликоглицеролипиды с углеводным фрагментом, непосредственно присоединенным к глицериновому остову.* Соединения (XVIIa–XVIIIf) содержат в качестве углеводного фрагмента остатки D-маннозы, D-галактозы, D-глюкозамина, N-ацетил-D-глюкозамина, D-галактозамина и N-ацетил-D-галактозамина, присоединенные к С3-атому глицерина (рис. 5a). Соединения (XVIIa, XVIIb) продемонстрировали схожую цитотоксичность и избирательность к линии лейкоза K562 (табл. 2 [82]): у обоих соединений значения  $IC_{50}$  ниже в сравнении со значениями, полученными для других линий клеток, и ниже, чем соответствующие значения для эдельфозина (V) (см. табл. 1).

Соединения (XVIIc–XVIIIf) – алкильные аминокликоглицеролипиды, содержащие остатки D-глюкозамина и D-галактозамина (XVIIc, XVIIe) или N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетил-D-галактозамина (XVIIId, XVIIIf) (для соединений (XVIIId, XVIIIf) приведены наши неопубликованные данные).

Глицеролипиды (XVIIc–XVIIIf) оказывают схожее цитотоксическое действие на клетки линии K562 ( $IC_{50}$  находятся в диапазоне 4–8 мкМ). Наиболее активно соединение (XVIIe) с остатком D-галактозамина, в то время как его ацетилированное производное (XVIIIf) проявляет меньшую активность. Ацетилирование аминогруппы и для глюко- (XVIIId), и для галактопроизводных (XVIIIf) приводит к снижению токсичности соединений. Соединения (XVIIc) и (XVIIe) оказались активнее для клеток MCF-7, чем остальные представители данной группы. На клеточных линиях НСТ116 и SKOV-3 глицеролипиды (XVIIc–XVIIIf) были менее активны, однако также показали схожие результаты ( $IC_{50}$  находятся в диапазоне 9–16 мкМ).

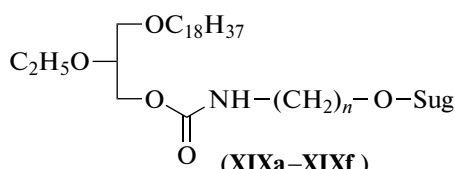
*Алкильные гликоглицеролипиды с углеводным фрагментом, присоединенным через спейсерную группу.* В соединениях (XIXa–XIXf) (рис. 5a) углеводный остаток присоединен к глицериновому звену с помощью спейсерных групп различной длины, что дает возможность проанализировать влияние удаленности углеводного фрагмента от диглицеридного остова на цитотоксические свойства нейтральных алкильных гликоглицеролипидов.

## (a) Алкильные гликоглицеролипиды



(XVIIIa–XVIIIf)

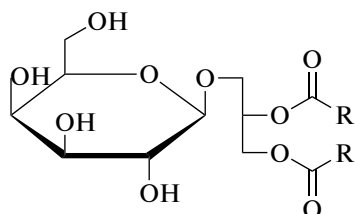
- (XVIIIa): Sug =  $\alpha$ -D-Man  
 (XVIIIb): Sug =  $\beta$ -D-Gal  
 (XVIIIc): Sug =  $\beta$ -D-GlcN  
 (XVIIId): Sug =  $\beta$ -D-GlcNAc  
 (XVIIIe): Sug =  $\beta$ -D-GalN  
 (XVIIIf): Sug =  $\beta$ -D-GalNAc



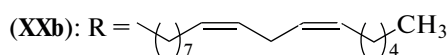
(XIXa–XIXf)

- (XIXa):  $n = 2$ , Sug =  $\alpha$ -D-Man  
 (XIXb):  $n = 2$ , Sug =  $\beta$ -D-Gal  
 (XIXc):  $n = 3$ , Sug =  $\alpha$ -D-Man  
 (XIXd):  $n = 3$ , Sug =  $\beta$ -D-Gal  
 (XIXe):  $n = 4$ , Sug =  $\alpha$ -D-Man  
 (XIXf):  $n = 4$ , Sug =  $\beta$ -D-Gal

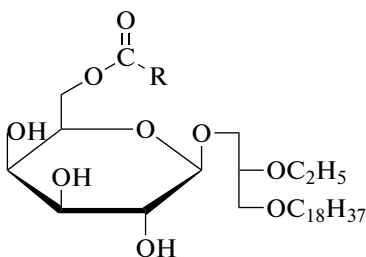
## (б) Ацильные гликоглицеролипиды



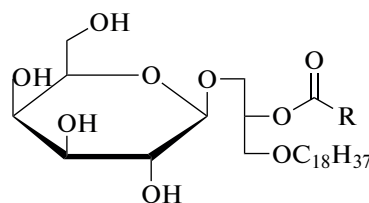
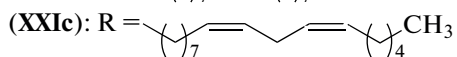
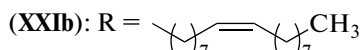
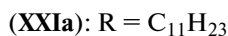
(XXa, XXb)



## (в) Комбинированные гликоглицеролипиды



(XXIa–XXIc)



(XXIIa–XXIIc)

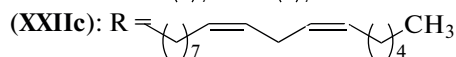
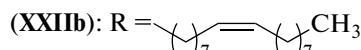
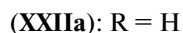


Рис. 5. Бесфосфорные нейтральные глицеролипиды.

В сравнении с соединениями (XVIIIa, XVIIIb) [82] гликоглицеролипиды, содержащие спейсерную группу, оказались менее активны для линии K562 и не проявили избирательности. Соединение (XIXa) с остатком D-маннозы, присоединенным через диметиленовый спейсер, показало более высокую токсичность для неопухолевых кле-

ток ( $\text{IC}_{50} = 12.5 \pm 5.2$  мкМ на фибробластах), чем его аналог с тетраметиленовым спейсером (XIXe) ( $\text{IC}_{50} > 50$  мкМ).

Наилучшие результаты показало соединение (XIXc) с остатком D-маннозы, присоединенным через триметиленовый спейсер, на клеточных ли-

Таблица 2. Цитотоксичность (IC<sub>50</sub>) нейтральных гликоглицеролипидов

Соединение	IC <sub>50</sub> , мкМ					
	K562	HL60	HCT116	B16	SKOV-3	MCF-7
Алкильные гликоглицеролипиды с углеводным фрагментом, непосредственно присоединенным к глицериновому остову						
(XVIIIa)	3.0 ± 0.9	16.0 ± 0.9	15.0 ± 0.4	12.0 ± 0.7	12.0 ± 0.2	16.0 ± 0.7
(XVIIIb)	2.5 ± 0.9	n.d.	>50	13.5 ± 0.8	n.d.	n.d.
(XVIIIc)	6.0 ± 0.8	n.d.	11.0 ± 0.4	n.d.	13.1 ± 0.3	4.0 ± 0.4
(XVIIId)	8.0 ± 0.2	n.d.	10.1 ± 0.4	n.d.	12.0 ± 0.4	10.0 ± 0.6
(XVIIIe)	4.0 ± 0.6	n.d.	9.3 ± 0.4	n.d.	11.0 ± 0.4	3.0 ± 0.6
(XVIIIf)	7.1 ± 0.4	n.d.	15.1 ± 0.6	n.d.	16.0 ± 0.3	9.0 ± 0.4
Алкильные гликоглицеролипиды с углеводным фрагментом, присоединенным через спейсерную группу						
(XIXa)	34.0 ± 0.4	n.d.	16.1 ± 0.75	n.d.	15.2 ± 0.8	8.8 ± 1.1
(XIXb)	35.0 ± 0.5	17.0 ± 0.8	14.0 ± 0.9	16.0 ± 0.5	n.d.	n.d.
(XIXc)	18.0 ± 0.6	15.0 ± 0.5	8.0 ± 0.7	8.0 ± 0.6	n.d.	n.d.
(XIXd)	17.0 ± 0.5	17.0 ± 0.2	19.0 ± 0.4	15.0 ± 0.5	n.d.	n.d.
(XIXe)	36.0 ± 0.6	n.d.	39.0 ± 0.2	n.d.	>50	>50
(XIXf)	29.0 ± 0.2	n.d.	n.d.	34.0 ± 1.0	n.d.	n.d.
Ацильные гликоглицеролипиды						
(XXa)	>50	n.d.	>50	n.d.	3.4 ± 0.1	>50
(XXb)	6.7 ± 0.7	n.d.	13.6 ± 0.2	n.d.	15.6 ± 0.4	13.4 ± 6.8
Комбинированные гликоглицеролипиды						
(XXIa)	>50	>50	>50	>50	>50	>50
(XXIb)	>50	>50	>50	>50	>50	>50
(XXIc)	>50	>50	>50	>50	>50	>50
(XXIIa)	41.3 ± 2.1	9.5 ± 0.4	>50	>50	>50	>50
(XXIIb)	7.5 ± 0.3	22.1 ± 1.1	>50	>50	>50	>50
(XXIIc)	5.9 ± 0.4	>50	>50	>50	>50	>50

Примечание: K562 – хронический миелоидный лейкоз, HL60 – лимфоцитарный лейкоз, HCT116 – аденокарцинома толстой кишки, B16 – меланома мыши, SKOV-3 – аденокарцинома яичника, MCF-7 – рак молочной железы; n.d. – нет данных.

ниях HL60, HCT116 и B16. В ряду соединений, содержащих остаток D-галактозы (XIXb, XIXd, XIXf), самыми активными были гликоглицеролипиды, соединенные с галактозой через ди- или триметиленовый спейсер (XIXb, XIXd), в отношении клеток HCT116, B16 и K562 (только для соединения XIXd). Гликоглицеролипиды с тетраметиленовым спейсером (XIXe, XIXf) показали наихудшие результаты на исследуемых клеточных линиях вне зависимости от типа углеводного остатка.

Обобщая данные о нейтральных GAELs, можно сделать вывод, что высокую активность проявляли GAELs, в которых остаток D-маннозы присоединен либо непосредственно к глицериновому скелету (XVIIIa) (для клеток K562), либо через триметиленовую спейсерную группу (XIXc) (табл. 2). Соединения с диметиленовым спейсером (XIXa, XIXb) показали умеренную активность

на исследуемых клеточных линиях. Средние значения IC<sub>50</sub> для группы соединений (XVIII) были ниже, чем для группы соединений (XIX), что свидетельствует об отрицательном влиянии наличия спейсера на цитотоксические свойства рассмотренных гликоглицеролипидов.

**Ацильные гликоглицеролипиды.** Соединения (XXa) и (XXb) – нейтральные гликозилированные глицеролипиды, содержащие в качестве углеводного фрагмента остаток D-галактозы и отличающиеся степенью ненасыщенности ацильных заместителей в положениях C1 и C2 глицерина (остатки линолевой и олеиновой кислот) (рис. 5б). По ацильным гликоглицеролипидам представлены наши данные.

Цитотоксичность гликозилированного ацильного глицеролипида с остатком линолевой кислоты (XXb) на линии K562 была незначительно выше цитотоксичности эдельфозина (V) (см.

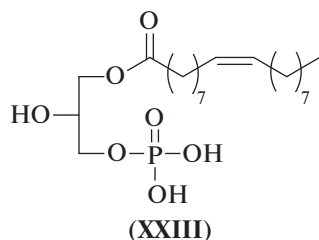


Рис. 6. Лизофосфатидная кислота (XXIII).

табл. 1). Соединение с остатком олеиновой кислоты (XXa) проявило ярко выраженную избирательность для линии рака яичника SKOV-3 и  $IC_{50}$ , схожую с таковой для эдельфозина (V). На клетках HCT116 оба соединения были менее активны, однако на сублинии с нокаутом гена *p53* соединение (XXb) с двумя ненасыщенными двойными связями оказалось существенно активнее ( $IC_{50} = 13.6 \pm 0.21$ ), чем соединение (XXa), содержащее одну ненасыщенную двойную связь ( $IC_{50} > 50$  мкМ). Белок *p53* играет важную роль в механизме апоптоза [83], следовательно, можно предположить, что механизм действия соединения (XXb) благодаря наличию полиненасыщенного ацильного остатка связан с апоптозом, что отличает его от остальных GAELs, вызывающих неапоптотическую гибель клеток.

**Комбинированные гликоглицеролипиды, содержащие алкильные и ацильные остатки.** Комбинированные препараты (пролекарства) – соединения с невысокой фармакологической активностью или без таковой, однако приобретают ее, превращаясь в активное лекарство *in vivo* в результате метаболических реакций [84]. Используя физико-химические свойства липосом, включающих пролекарства, и патофизиологические характеристики опухолей, можно инициировать высвобождение и активацию липидов с простой эфирной связью (AELs) в опухоли. Для этого используют покрытые полимерами липосомы, включающие пролипиды с простой эфирной связью (proAELs) [85]. Проллипиды превращаются в активные препараты при гидролизе фосфолипазой A2 (sPLA2) в опухоли [86–88]. Фосфолипиды гидролизуются sPLA2 с образованием лизофосфолипидов и свободных жирных кислот [86]. Одна из наиболее привлекательных – лизофосфатидная кислота (LPA, (XXIII), рис. 6) – природный фосфолипид, функционирующий как биоактивный липидный медиатор и вторичный мессенджер. Соединение (XXIII) регулирует пролиферацию, миграцию и выживание опухолевых клеток.

Способность опухолевых клеток приобретать устойчивость к клинически применяемым препаратам снижает эффективность противоопухолевой терапии [2]. Устойчивость, как правило, мно-

жественная, делает клетки нечувствительными одновременно к нескольким агентам [3]. Преодоление лекарственной устойчивости возможно при создании препаратов, компоненты которых индуцируют различные механизмы гибели [50, 89].

Как указано выше, GAELs активируют неапоптотическую гибель опухолевых клеток, а наличие в структуре глицеролипидов гликозильного остатка может влиять на амфифильность молекул, что необходимо для улучшения биологической активности и фармакокинетики.

При сочетании противоопухолевых механизмов возможен аддитивный или синергический эффект [89]. Модификация противоопухолевых агентов путем конъюгирования с жирной кислотой способна увеличить селективность и привести к появлению новых гибридных структур с оптимизированной биологической активностью. Модифицированные жирные кислоты могут сделать химиотерапию более эффективной и менее токсичной [90]. В связи с этим перспективным представляется создание комбинированных гликоглицеролипидов, содержащих в диглицеридном или углеводном доменах алкильные и ацильные остатки, различающиеся насыщенностью и длиной.

Соединения (XXIa–XXIc) – алкильные гликоглицеролипиды, дополненные остатками жирных кислот, локализованными по C6-положению углеводного домена (рис. 5в). Концепция такой молекулярной инженерии основана на ожидаемом разрушении клеточными эстеразами сложноэфирной связи в клетке и возникновением двух противоопухолевых агентов, индуцирующих различные механизмы гибели.

Цитотоксичность гликоглицеролипидов (XXIa–XXIc) на всех исследуемых линиях оказалась неудовлетворительной ( $IC_{50} > 50$  мкМ) (табл. 2). Это свидетельствует о том, что данная комбинация структурных элементов значительно уступает соединениям (XVIIIa, XVIIIb) без ацильного остатка по C6-положению.

Полиненасыщенные жирные кислоты  $\omega 3$  также используются в химиотерапии [91]. Ключевой механизм, предложенный для преодоления множественной лекарственной устойчивости, основан на влиянии  $\omega 3$ -кислот на структуру плазматической мембраны и трансмембранный транспорт [93] и на наличии тканеспецифичности в зависимости от структуры [90, 92, 93]. Кроме того, они могут замедлять рост опухолей, вызывая апоптоз или ингибируя ангиогенез [91, 94].

Комбинированные противоопухолевые липиды при внутриклеточном расщеплении могут проявлять аддитивность за счет сочетания следующих свойств: 1) лизолипиды цитотоксичны в микромолярных концентрациях; 2) жирные кислоты могут ингибировать пролиферацию опухо-

левых клеток и повышать их чувствительность к противоопухолевым препаратам; 3) жирные кислоты и лизолипиды могут снижать барьер проницаемости липидных мембран [88].

Были синтезированы лизоглицеролипид (XXIIa) и его производные с моно- (XXIIb) и диненасыщенными (XXIIc) жирными кислотами по C2-положению глицерина и изучена их цитотоксичность (рис. 5в, табл. 2). Исследуемые соединения показали наибольший эффект на линиях лейкозов K562 и HL60 (наши неопубликованные данные). На линиях опухолевых клеток A375, MCF-7, HBL100, MDA-MB-231 и HCT116, а также на неопухолевых фибробластах значения IC<sub>50</sub> превышали 50 мкМ. Наличие и степень ненасыщенности жирных кислот при C2-положении глицерина влияют на цитотоксичность, но обе модификации важны для избирательности к клеткам лейкозов. Замена остатка мононенасыщенной олеиновой кислоты на диненасыщенную линолевую вызывает больший цитотоксический эффект на клетках K562, а отсутствие заместителя при C2 или наличие более насыщенного заместителя увеличивает цитотоксичность для линии HL60.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На первоначальном этапе исследования противоопухолевых липидов основными соединениями были фосфорсодержащие глицеролипиды. Эталоном остается эдельфозин из-за его высокой активности. Однако трактовка эдельфозина как “золотого стандарта” противоопухолевых липидов требует пересмотра, поскольку токсичность в отношении нормальных клеток и низкая избирательность не позволяют получить для него приемлемое “терапевтическое окно” – различие цитотоксических концентраций для опухолевых и неопухолевых клеток. Кроме того, он обладает низкой биодоступностью, нестабильностью, медленным выведением из организма и высоким гемолитическим эффектом.

Среди бесфосфорных липидов имеются отдельные хемотипы (например, положительно заряженные глицеролипиды), которые при сопоставимой с эдельфозином антинеопластической активности вызывают минимальные повреждения неопухолевых клеток. Для некоторых соединений (катионные гликолипиды, нейтральные гликоглицеролипиды и др.) наблюдалась специфичность в отношении лейкозов, что может открыть новые перспективы при разработке препаратов для лечения данного заболевания. Несмотря на относительно невысокий противоопухолевый эффект бесфосфорных липидов, их преимущество заключается в низкой токсичности для неопухолевых клеток; отдельные соединения (катионные

глицеролипиды) активнее эдельфозина при меньшем повреждении эритроцитов.

Разработка бесфосфорных аналогов эдельфозина и дальнейшие модификации дизайна бесфосфорных липидов – перспективное направление поиска новых кандидатов в противоопухолевые агенты среди представителей этого класса химических соединений.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность профессору Г.А. Серебrenниковой – основателю школы противоопухолевых глицеролипидов в России.

Выражаем признательность к.б.н. А.А. Марковой, В.В. Татарскому и сотрудникам лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за критическое обсуждение работы.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 0706-2020-0019).

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F.* // *CA Cancer J. Clin.* 2021. P. 1–41.  
<https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. *Mansoori B., Mohammadi A., Davudian S., Shirjang S., Baradaran B.* // *Adv. Pharm. Bull.* 2017. V. 7. P. 339–348.  
<https://doi.org/10.15171/apb.2017.041>
3. *Tan B.L., Norhaizan M.E.* // *Molecules.* 2019. V. 24. P. 2527.  
<https://doi.org/10.3390/molecules24142527>
4. *Gulyakin I.D., Oborotova N.A., Pechennikov V.M.* // *Pharm. Chem. J.* 2014. V. 48. P. 209–213.  
<https://doi.org/10.1007/s11094-014-1078-7>
5. *Burton P.S.* // *J. Pharm. Exp. Ther.* 2002. V. 303. P. 889–895.  
<https://doi.org/10.1124/jpet.102.035006>
6. *Utreja P., Jain S., Tiwary A.* // *Curr. Drug Deliv.* 2010. V. 7. P. 152–161.  
<https://doi.org/10.2174/156720110791011783>

7. Piao X., Yin H., Guo S., Wang H., Guo P. // *Adv. Sci.* 2019. V. 6. P. 1900951.  
<https://doi.org/10.1002/advs.201900951>
8. Tewari D., Rawat P., Singh P.K. // *Food Chem. Toxicol.* 2019. V. 123. P. 522–535.  
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.11.041>
9. Oun R., Moussa Y.E., Wheate N.J. // *Dalton Transaction.* 2018. V. 7. P. 6645–6653.  
<https://doi.org/10.1039/c8dt00838h>
10. Munder P.G., Ferber E., Modolell M., Fischer H. // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1969. V. 36. P. 117–128.  
<https://doi.org/10.1159/000230731>
11. Mulder E., van Deenen L.L. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1965. V. 106. P. 348–356.  
[https://doi.org/10.1016/0005-2760\(65\)90043-3](https://doi.org/10.1016/0005-2760(65)90043-3)
12. Iatrou C., Frangia C., Demopoulos C.A. // *Infect. Disord. Drug Targ.* 2009. V. 9. P. 390–399.  
<https://doi.org/10.2174/187152609788922555>
13. Jancar S., Chammas R. // *Curr. Drug Targ.* 2014. V. 15. P. 982–987.  
<https://doi.org/10.2174/1389450115666140903111812>
14. Onuchic A.C., Machado C.M.L., Saito R.F., Rios F.J., Jancar S., Chammas R. // *Med. Inflam.* 2012. P. 1–6.  
<https://doi.org/10.1155/2012/175408>
15. da Silva Junior I., Andrade L.N., Jancar S., Chammas R. // *Clinics.* 2018. V. 73. P. e792s.  
<https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e792s>
16. Козловский В.И., Ковтун О.М., Сероухова О.П., Детковская И.Н., Козловский И.В. // *Вест. Витеб. гос. мед. ун-вер.* 2013. Т. 12. № 4. С. 79–91.
17. Mollinedo F., de la Iglesia-Vicente J., Gajate C., de Mendoza A.E.H., Villa-Pulgarin J.A., Frias M., Roué G., Gil J., Colomer D., Campanero M.A., Blanco-Prieto M.J. // *Clin. Cancer Res.* 2010. V. 16. P. 2046–2054.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-2456>
18. Rahmani M., Reese E., Dai Y., Bauer C., Payne S.G., Dent P., Spiegel S., Grant S. // *Cancer Res.* 2005. V. 65. P. 2422–2432.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-2440>
19. Маркова А.А., Плявник Н.В., Плетнева М.В., Серебрянникова Г.А., Штмль А.А. // *Клин. онкогематол.* 2012. Т. 5. № 2. С. 141–143.
20. Berdel W.E., Fink U., Rastetter J. // *Lipids.* 1987. V. 22. P. 967–969.  
<https://doi.org/10.1007/bf02535566>
21. Drings P., Günther I., Gatzemeier U., Ulbrich F., Khanavkar B., Schreml W., Lorenz J., Brugger W., Schick H., Pawel J., Nordström R. // *Oncol. Res. Treat.* 1992. V. 15. P. 375–382.  
<https://doi.org/10.1159/000217391>
22. Chee K.G., Longmate J., Quinn D.I., Chatta G., Pinski J., Twardowski P., Pan C.X., Cambio A., Evans C.P., Gandara D.R., Lara P.N. // *Clin. Genit. Cancer.* 2007. V. 5. P. 433–437.  
<https://doi.org/10.3816/CGC.2007.n.031>
23. Munder P.G., Modolell M., Andreesen R., Weltzien H.U., Westphal O. // In: *Immunostimulation* / Eds. Chedid L., Miescher P.A., Mueller-Eberhard H.J. Springer, Berlin, Heidelberg, 1980. P. 177–193.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-642-67809-7\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-642-67809-7_12)
24. Tarnowski G.S., Mountain I.M., Stock C.C., Munder P.G., Weltzien H.U., Westphal O. // *Cancer Res.* 1978. V. 38. P. 339–344.
25. Müller E., Dupuis G., Turcotte S., Rola-Pleszczynski M. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991. V. 181. P. 1580–1586.  
[https://doi.org/10.1016/0006-291x\(91\)92119-5](https://doi.org/10.1016/0006-291x(91)92119-5)
26. Mollinedo F., Fernandez-Luna J.L., Gajate C., Martin-Martin B. // *Cancer Res.* 1997. V. 57. P. 1320–1328.
27. Ausili A., Torrecillas A., Aranda F.J., Mollinedo F., Gajate C., Corbalán-García S., Godos A., Gómez-Fernández J.C. // *J. Phys. Chem. B.* 2008. V. 112. P. 11643–11654.  
<https://doi.org/10.1021/jp802165n>
28. Kostadinova A., Topouzova-Hristova T., Momchilova A., Tzoneva R., Berger M.R. // *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2015. V. 101. P. 27–66.  
<https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2015.08.001>
29. Van der Luit A.H., Budde M., Ruurs P., Verheij M., Blitterswijk W.J. // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 39541–39547.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.m203176200>
30. Gajate C., Mollinedo F. // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2014. V. 14. P. 509–527.  
<https://doi.org/10.2174/1871520614666140309222259>
31. Gajate C., Mollinedo F. // *Blood.* 2007. V. 109. P. 711–719.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-016824>
32. Hąc-Wydro K., Dynarowicz-Łątka P. // *Colloids Surf. B. Biointerf.* 2010. V. 76. P. 366–369.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.10.012>
33. Farooqui A.A., Farooqui T., Horrocks L.A. // In: *Metabolism and Functions of Bioactive Ether Lipids in the Brain.* Springer, New York, NY, 2008. P. 219–235.  
[https://doi.org/10.1007/978-0-387-77401-5\\_11](https://doi.org/10.1007/978-0-387-77401-5_11)
34. Bazill G.W., Dexter T.M. // *Cancer Res.* 1990. V. 50. P. 7505–7512.
35. de Mendoza A.E.H., Campanero M.A., de la Iglesia-Vicente J., Gajate C., Mollinedo F., Blanco-Prieto M.J. // *Clin. Cancer Res.* 2009. V. 15. P. 858–864.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-1654>
36. Plyavnik N., Shtil A., Serebrennikova G. // *Min. Rev. Med. Chem.* 2006. V. 6. P. 533–542.  
<https://doi.org/10.2174/138955706776876221>
37. Brachwitz H., Vollgraf C. // *Pharm. Ther.* 1995. V. 66. P. 39–82.  
[https://doi.org/10.1016/0163-7258\(95\)00001-w](https://doi.org/10.1016/0163-7258(95)00001-w)
38. Arnold B., Reuther R., Weltzien H.U. // *Biochim. Biophys. Acta. Lipids Lipid Metab.* 1978. V. 530. P. 47–55.  
[https://doi.org/10.1016/0005-2760\(78\)90125-x](https://doi.org/10.1016/0005-2760(78)90125-x)
39. Lasa-Saracibar B., Estella-Hermoso de Mendoza A., Mollinedo F., Otero M.D., Blanco-Prieto M.J. // *Cancer Lett.* 2013. V. 334. P. 302–310.  
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.01.018>
40. Smorenburg C.H., Seynaeve C., Bontenbal M., Planting A.S., Verweij J. // *Anticancer Drugs.* 2000. V. 11. P. 825–828.  
<https://doi.org/10.1097/00001813-200011000-00006>
41. de Mendoza A.E.H., Prétat V., Mollinedo F., Blanco-Prieto M.J. // *J. Control. Release.* 2011. V. 156. P. 421–426.  
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.030>
42. Lasa-Saracibar B., Aznar M.Á., Lana H., Aizpún I., Gilb A.G., Blanco-Prieto M.J. // *Int. J. Pharm.* 2014. V. 474. P. 1–5.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.07.053>

43. Shim G., Yu Y.H., Lee S., Kim J., Oh Y.K. // Asian J. Pharm. Sciences. 2016. V. 11. P. 596–602. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.05.003>
44. Herrmann D.B.J., Pahlke W., Opitz H.G., Bicker U. // Cancer Treat. Rev. 1990. V. 17. P. 247–252. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(90\)90055-k](https://doi.org/10.1016/0305-7372(90)90055-k)
45. Giantonio B.J., Derry C., McAleer C., McPhillips J.J., O'Dwyer P.J. // Clin. Cancer Res. 2004. V. 10. P. 1282–1288. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-0837-02>
46. Yanapirut P., Berger M.R., Reinhardt M., Schmähl D. // Arzneimittelforschung. 1991. V. 41. P. 652–655.
47. Kötting J., Marschner N.W., Neumüller W., Unger C., Eibl H. // In: Alkylphosphocholines: New Drugs in Cancer Therapy / Eds. Eibl H., Hilgard C., Unger C. Prog Tumor Res. Basel, Karger, 1992. V. 34. P. 131–142. <https://doi.org/10.1159/000420838>
48. Escobar P., Matu S., Marques C., Croft S.L. // Acta Tropica. 2002. V. 81. P. 151–157. [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(01\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(01)00197-8)
49. Vink S.R., Schellens J.H.M., van Blitterswijk W.J., Verheij M. // Inv. New Drugs. 2005. V. 23. P. 279–286. <https://doi.org/10.1007/s10637-005-1436-0>
50. Gills J.J., Dennis P.A. // Curr. Oncol. Rep. 2009. V. 11. P. 102–110. <https://doi.org/10.1007/s11912-009-0016-4>
51. Rübél A., Handrick R., Lindner L.H., Steiger M., Eibl H., Budach W., Belka C., Jendrossek V. // Radiat. Oncol. 2006. V. 1. P. 6. <https://doi.org/10.1186/1748-717x-1-6>
52. Erdlenbruch B., Jendrossek V., Marx M., Hunold A., Eibl H., Lakomek M. // Anticancer Res. 1998. V. 18. P. 2551–2557.
53. Markova A.A., Plyavnik N.V., Morozova N.G., Maslov M.A., Shtil A.A. // Russ. Chem. Bull. 2014. V. 63. P. 1081–1087. <https://doi.org/10.1007/s11172-014-0552-4>
54. Романова С.Г., Романов В.Г., Серебренникова Г.А., Штиль А.А. // Биомед. хим. 2010. Т. 56. № 4. С. 457–470.
55. Gilbert A., Bittman R. // Anticancer Agents Med. Chem. 2014. V. 14. P. 592–606. <https://doi.org/10.2174/1871520614666140309231144>
56. Jaffrès P.A., Gajate C., Bouchet A.M., Couthon-Gourvès H., Chantôme A., Potier-Cartereau M., Besson P., Bougnoux P., Mollinedo F., Vandier C. // Pharmacol. Ther. 2016. V. 165. P. 114–131. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.003>
57. Маркова А.А., Плявник Н.В., Татарский В.В., Штиль А.А., Серебренникова Г.А. // Биорг. химия. 2010. Т. 36. С. 574–576. [Markova A.A., Pliavnik N.V., Tatarskii V.V., Shtil' A.A., Serebrennikova G.A. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2010. V. 36. P. 532–534.] <https://doi.org/10.1134/S106816201004014X>
58. Ogunsina M., Samadder P., Idowu T., Arthur G., Schweizer F. // J. Med. Chem. 2017. V. 60. P. 2142–2147. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01773>
59. Idowu T., Samadder P., Gilbert A., Schweizer F. // J. Med. Chem. 2017. V. 60. P. 9724–9738. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01198>
60. Marino-Albernas J.R., Bittman R., Peters A., Mayhew E. // J. Med. Chem. 1996. V. 39. P. 3241–3247. <https://doi.org/10.1021/jm960164j>
61. Samadder P., Bittman R., Byun H.-S., Arthur G. // Biochem. Cell Biol. 2009. V. 87. P. 401–414. <https://doi.org/10.1139/o08-147>
62. Ogunsina M., Samadder P., Idowu T., Nachtigal M., Schweizer F., Gilbert A. // Molecules. 2020. V. 25. P. 566. <https://doi.org/10.3390/molecules25030566>
63. Andersson M.X., Larsson K.E., Tjellstrom H., Liljenberg C., Sandelius A.S. // J. Biol. Chem. 2005. V. 280. P. 27578–27586. <https://doi.org/10.1074/jbc.M503273200>
64. Morozova N.G., Shmendel E.V., Timofeev G.A., Ivanov I.V., Kubasova T.S., Plyavnik N.V., Markova A.A., Maslov M.A., Shtil A.A. // Mend. Commun. 2019. V. 29. P. 166–168. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2019.03.016>
65. Шмендель Е.В., Перевощикова К.А., Шишова Д.К., Кубасова Т.С., Тютюник Л.Л., Маслов М.А., Морозова Н.Г., Штиль А.А. // Изв. АН. Серия хим. 2015. № 7. С. 1648.
66. Ramani D., De Bandt J.P., Cynober L. // Clin. Nutr. 2014. V. 33. P. 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.019>
67. Moinard C., Cynober L., Debandt J. // Clin. Nutr. 2005. V. 24. P. 184–197. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.11.001>
68. Igarashi K., Kashiwagi K. // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2019. V. 107. P. 104–115. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.12.012>
69. Wang J.Y. // Inflammopharmacol. 2005. V. 13. P. 91–101. <https://doi.org/10.1163/156856005774423890>
70. Pasini A., Caldarera C.M., Giordano E. // Amino Acids. 2013. V. 46. P. 595–603. <https://doi.org/10.1007/s00726-013-1550-9>
71. Terui Y., Sakamoto A., Yoshida T., Kasahara T., Tomitori H., Higashi K., Igarashi K., Kashiwagi K. // Amino Acids. 2015. V. 47. P. 345–356. <https://doi.org/10.1007/s00726-014-1867-z>
72. Casero R.A., Murray Stewart T., Pegg A.E. // Nat. Rev. Cancer. 2018. V. 18. P. 681–695. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0050-3>
73. Palmer A.J., Wallace H.M. // Amino Acids. 2009. V. 38. P. 415–422. <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0400-2>
74. Casero R.A., Woster P.M. // J. Med. Chem. 2009. V. 52. P. 4551–4573. <https://doi.org/10.1021/jm900187v>
75. Goyal L., Supko J.G., Berlin J., Blaszkowsky L.S., Carpenter A., Heuman D.M., Hilderbrand S.L., Stuart K.E., Cotler S., Senzer N.N., Chan E., Berg C.L., Clark J.W., Hezel A.F., Ryan D.P., Zhu A.X. // Cancer Chem. Pharm. 2013. V. 72. P. 1305–1314. <https://doi.org/10.1007/s00280-013-2293-8>
76. Xie Y., Murray-Stewart T., Wang Y., Yu F., Laurence J.L., Robert J.M., Casero A., Oupickya D. // J. Contr. Rel. 2017. V. 246. P. 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.12.017>
77. Perevoshchikova K.A., Nichugovskiy A.I., Isagulieva A.K., Morozova N.G., Ivanov I.V., Maslov M.A., Shtil A.A. // Mend. Commun. 2019. V. 29. P. 616–618. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2019.11.003>
78. Weisell J., Hyvonen M., Alhonen L., Vepsäläinen J., Keinänen T.A., Khomutov A.R. // Curr. Pharm. Des. 2014. V. 20. P. 262–277. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990037>

79. Huang K.W., Lai Y.T., Chern G.J., Huang S.F., Tsai C.L., Sung Y.C., Chiang C.C., Hwang P.B., Ho T.L., Huang R.L., Shiue T.Y., Chen Y., Wang S.K. // *Biomacromol.* 2018. V. 19. P. 2330–2339. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00358>
80. Liu L., Zong Z.M., Liu Q., Jiang S.S., Zhang Q., Cen L.Q., Gao J., Gao X.G., Huang J.D., Liu Y., Yao H. // *Biomaterials.* 2018. V. 184. P. 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.08.064>
81. DeRossi C., Bambino K., Morrison J., Sakarin I., Villacorta-Martin C., Zhang C., Ellis J.L., Fiel M.I., Ybanez M., Lee Y.A., Huang K., Yin C., Sakaguchi T.F., Friedman S.L., Villanueva A., Chu J. // *Hepatology.* 2019. V. 70. P. 2107–2122. <https://doi.org/10.1002/hep.30677>
82. Morozova N.G., Timofeev G.A., Timakova A.A., Shmendel E.V., Kubasova T.S., Tyutyunnik L.L., Markova A.A., Maslov M.A., Shtil A.A. // *Mend. Commun.* 2015. V. 25. P. 248–249. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2015.07.003>
83. Vogelstein B., Lane D., Levine A.J. // *Nature.* 2000. V. 408. P. 307–310. <https://doi.org/10.1038/35042675>
84. Rautio J., Meanwell N.A., Di L., Hageman M.J. // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018. V. 17. P. 559–587. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.46>
85. Abe T., Sakamoto K., Kamohara H., Hirano Y., Kuwahara N., Ogawa M. // *Int. J. Cancer.* 1997. V. 74. P. 245–250. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19970620\)74:3<245::aid-ijc2>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19970620)74:3<245::aid-ijc2>3.0.co;2-z)
86. Andresen T.L., Davidsen J., Begtrup M., Mouritsen O.G., Jorgensen K. // *J. Med. Chem.* 2004. V. 47. P. 1694–1703. <https://doi.org/10.1021/jm031029r>
87. Arouri A., Mouritsen O.G. // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2012. V. 45. P. 408–420. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.09.013>
88. Kaleağasıoğlu F., Zaharieva M.M., Konstantinov S.M., Berger M.R. // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2019. V. 19. P. 66–91. <https://doi.org/10.2174/18715206186666181012093056>
89. Saputra E.C., Huang L., Chen Y., Tucker-Kellogg L. // *Cancer Res.* 2018. V. 78. P. 2419–2431. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-1201>
90. Józwiak M., Filipowska A., Fiorino F., Struga M. // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. V. 871. P. 172937. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172937>
91. Zhu S., Lin G., Song C., Wu Y., Feng N., Chen W., He Z., Chen Y.Q. // *Oncotarget.* 2017. V. 8. P. 109135–109150. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22629>
92. Abel S., Riedel S., Gelderblom W. // *Proceed. Nutr. Soc.* 2014. V. 73. P. 361–367. <https://doi.org/10.1017/S0029665114000585>
93. Gu Z., Shan K., Chen H., Chen Y.Q. // *Curr. Pharm. Rep.* 2015. V. 1. P. 283–294. <https://doi.org/10.1007/s40495-015-0043-9>
94. Li Z., Li Q., Wang G., Huang Y., Mao X., Zhang Y., Wang X. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2019. V. 12. P. 403–412.

## The Phosphorus Free Lipids as New Antitumor Drug Prototypes

E. A. Varlamova\*, A. K. Isagulieva\*\*, N. G. Morozova\*\*\*, #, E. V. Shmendel\*\*\*, M. A. Maslov\*\*\*, and A. A. Shtil\*

#Phone: +7 (916) 491-62-70, e-mail: ngmoroz@mail.ru

\*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Kashirskoe sh. 24, Moscow, 115478 Russia

\*\*Research Institute for the Research of New Antibiotics named by G.F. Gause, ul. Bolshaya Pirogovskaya 11/1, Moscow, 119021 Russia

\*\*\*Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University, prosp. Vernadskogo 86, Moscow, 119571 Russia

The phosphorus containing alkyl glycerolipids induce death of tumor cells of various tissue origin whereas non-malignant counterparts are less damaged. One serious drawback of these compounds is their hemolytic activity, that is, disruption of red blood cells. Moreover, intracellular phospholipases can hydrolyze the phosphorus containing glycerolipids and reduce their antitumor potency. This justifies the search for new antitumor, non-hemolytic phosphorus-free lipids. Modifications of the hydrophobic and polar groups yielded new lipidbased agents. In particular, replacement of the hydrophilic phosphate group with a carbohydrate residue yielded a new chemotype of glycosylated glycerolipids. Further developments resulted in a series of phosphorus-free cationic, polycationic and neutral glycolipids. New phosphorus-free lipids retained the anti-proliferative and cytotoxic properties similarly to edelfosine and other alkyl phosphoglycerolipids. Importantly, the hemolytic activity was negligible or absent. This review analyzes the structure-activity relationship within the class of phosphorus-free glycerolipids as the original antitumor drug candidates.

*Keywords:* antitumor lipids, edelfosine, tumor cells, cell death