

Провоспалительные цитокины в ферроптозе при раке

А. А. Вартанян*, В. С. Косоруков

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, 115478 Россия

*E-mail: zhivotov57@mail.ru

Поступила в редакцию 24.10.2024

Принята к печати 22.11.2024

DOI: 10.32607/actanaturae.27547

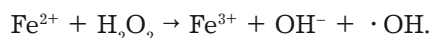
РЕФЕРАТ Ферроптоз, или железозависимая регулируемая гибель клетки, индуцируется перекисным окислением полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембран и находится под контролем глутатионпероксидазы-4. В последние годы получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что резистентность к химио-, радио-, иммуно- и таргетной терапии опухоли тесно связана с резистентностью к ферроптозу. В обзоре обсуждаются молекулярные характеристики ферроптоза при раке. Значительное внимание уделено образованию иммуносупрессивного пространства на территории опухоли. Основной акцент сделан на вовлечение хронической избыточной продукции провоспалительных цитокинов в становлении резистентности к ферроптозу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА рак, ферроптоз, внутриопухолевая иммуносупрессия, провоспалительные цитокины.
СОКРАЩЕНИЯ Tf – трансферрин; TfR1 – рецептор трансферрина; FPN – ферропортин; GPX4 – глутатионпероксидаза-4; GSH – глутатион; xC-система – цистин–глутаматный антипортер; DAMP – (Damage-associated molecular patterns) молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями; PARP – поли(ADP-рибоза)-полимераза; CAF – (cancer-activated fibroblasts) активируемые опухолью фибробласты; MDSC – (myeloid-derived suppressor cells) миелоидные супрессорные клетки; Treg – регуляторные Т-лимфоциты; FDA – (Food and Drug Administration) Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами; IFN – интерферон; TNF – фактор некроза опухоли; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; IL-6 – интерлейкин-6.

ВВЕДЕНИЕ

Концепция, согласно которой изменения в геноме опухолевой клетки вносят лишь небольшой вклад в прогрессию злокачественной опухоли, является общепринятой [1]. Поведение опухолевой клетки – выживание, пролиферацию и переход в метастатическую фазу роста – определяет микроокружение (внеклеточный матрикс, соседние нетрансформированные клетки, клетки иммунной системы, кровь). Микроокружение опухоли регулирует также резистентность к терапии [2].

Первое сообщение о ферроптозе, железозависимой форме гибели клетки, появилось в 2012 году [3]. При ферроптозе избыток ионов Fe^{2+} , находящихся в несвязанном с белками состоянии, запускает реакцию Фентона:



Реакционная способность гидроксил-радикала, генерируемого в ходе реакции Фентона, чрезвычайно

высока, он способен окислять практически любой компонент клетки. Центральным медиатором ферроптоза является накопление в клетке продуктов перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот [4]. Следует отметить, что активация ферроптоза не требует процессинга эффекторов клеточной смерти, например каспаз или газдерминов: ферроптоз энергетически менее затратная система гибели клетки. Интерес к ферроптозу заметно возрос после появления данных о чувствительности к нему опухолевых клеток, резистентных к химио-, радио- и таргетной терапии [5].

Переход опухоли в фазу агрессивного роста происходит в условиях неполного контроля иммунной системой. Установлена дисфункция как инфильтрирующих опухоль, так и циркулирующих Т-лимфоцитов (см. обзор [6]). Под влиянием опухоли значительным изменениям подвергаются и макрофаги: наблюдается поляризация макрофагов в М2-фенотип [7]. Цитокины, секретируемые опухолевыми клетками, привлекают в опухоль

Treg. Увеличение количества Treg в опухоли происходит на всех стадиях болезни, они подавляют пролиферацию и функциональную активность CD4+ и CD8+ Т-клеток [8]. В супрессии иммунного ответа важную роль играют и MDSC [9]. Перепрограммирование противоопухолевого иммунитета, в результате которого иммунокомпетентные клетки микроокружения стимулируют рост первичных опухолей, и нестабильность генома опухолевой клетки сегодня рассматриваются как факторы, обеспечивающие защиту опухоли от иммунной системы и ее прогрессию.

В данном обзоре кратко обсуждаются особенности метаболизма железа при раке, основные характеристики ферроптоза, а также вовлечение хронической продукции провоспалительных цитокинов в прогрессию опухоли. Особое внимание уделено становлению резистентности опухоли к ферроптозу.

ЖЕЛЕЗО В МИКРООКРУЖЕНИИ ОПУХОЛИ

До недавнего времени прогрессию опухоли изучали с точки зрения зависимости выживания опухолевых клеток от таких важнейших метаболитов, как глюкоза и глутамин. Сегодня, пожалуй, не осталось сомнений, что железо в микроокружении опухоли является не менее важной составляющей выживаемости опухолевых клеток. И это вполне понятно, поскольку железо в клетке выполняет ряд метаболически важных функций, доставляя кислород в ткани (в составе гема) или выступая кофактором ряда ферментов, например, рибонуклеотидредуктазы, участвующей в биосинтезе ДНК или ферментов цикла Кребса [10]. Регулируя запасы железа в опухоли, можно существенно влиять на пролиферацию опухолевых клеток. И конечно же, не стоит забывать, что железо используют не только опухолевые клетки, но и клетки микроокружения опухоли.

Клетки получают железо, в основном, с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза комплекса Tf /железо. Связывание комплекса Tf/железо со своим рецептором, TfR1 (CD71), приводит к интернализации комплекса Tf /железо/ CD71 в клетку. В клетке железо диссоциирует из комплекса в эндосомах, встраивается в железозависимые белки, а рецептор и Tf возвращаются на поверхность клетки [11]. Не связанное с белками железо депонируется в клетке благодаря формированию комплекса с ферритином [12]. Свободное, не связанное с белками и ферритином, железо экспортируется из клетки через мембраносвязанный белок, FPN, или становится частью лабильного пула железа [13]. Уровень железа в организме регулирует пептидный

гормон гепсидин. В ответ на повышение концентрации железа в крови в гепатоцитах активируются экспрессия гепсидина и его секреция в кровоток. Связывание гепсидина с FPN способствует интернализации обоих белков в клетку и их деградации в лизосомах. В результате блокируется выход железа из клеток-депо, что ведет к снижению содержания железа в плазме крови. В случае недостатка железа происходит подавление транскрипции гепсидина [14]. Связывание железа белками не только поддерживает жизнеспособность клетки, но и защищает клетки от высокореакционноспособного гидроксильного радикала, генерируемого в реакции Фентона. Следует отметить, что наш организм для защиты от изменений в метаболизме железа выработал достаточно жесткие механизмы контроля. Это означает, что наши клетки не могут контролировать запасы железа только в экстремальных случаях, в число которых входят и онкологические заболевания.

На поддержание высокого индекса пролиферации опухолевыми клетками требуется значительно больше железа, поэтому для компенсации недостатка железа в опухолевых клетках повышается экспрессия TfR1. Опухолевые клетки накапливают также ферритин, депонируя железо. Изменяется и экспрессия FPN, экспортирующего железо из клетки. В большинстве злокачественных новообразований наблюдается снижение экспрессии FPN (см. обзор [15]). Следствием этих последовательных процессов является снижение уровня железа в крови и, соответственно, катастрофически низкий уровень гемоглобина у онкологических больных. Внутривенные инъекции легко усвояемых форм железа, нормализующие уровень гемоглобина при анемии, как правило, не повышают уровень гемоглобина у онкологических больных. Вскрытие показывает, что основная часть железа депонируется в печени [16]. Перепрограммирование метаболизма железа, способствующее его накоплению в опухолевой клетке, характерно для всех видов опухолей.

С агрессивным течением болезни сегодня связывают и мутации в опухолевой клетке. Важно отметить, что мутации во многих онкогенах (*c-myc*, *KRAS*, *BRAF*, *PI3K*), делеция в *PTEN* способствуют повышению уровня железа внутри клетки, а мутации в опухолевых генах-супрессорах (*p53*) – снижают лабильный пул железа [17, 18]. Для агрессивного течения опухолевого процесса необходимо также накопление в опухоли М2-макрофагов, секретирующих железо. Таким образом, для увеличения поступления железа и уменьшения его потери недостаточно инициировать изменения в экспрессии белков, контролирующих уровень железа в опу-

холевых клетках. Необходим также диалог между опухолевыми клетками и клетками микроокружения. И не стоит забывать, что микроокружение опухоли – это постоянно меняющаяся среда.

ФЕРРОПТОЗ – ЖЕЛЕЗОЗАВИСИМАЯ РЕГУЛИРУЕМАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ

В 2018 году Nomenclature Committee on Cell Death официально определил ферроптоз как регулируемую гибель клетки, вызванную аномальным окислением полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембран и контролируемую GPX4.

Эта форма гибели клетки связана с генерацией гидроксильного радикала в реакции Фентона. При ферроптозе $\text{HO}\cdot$ атакует ПНЖК фосфолипидов мембран. Чаще остальных перекисному окислению подвергается фосфатидилэтаноламин, содержащий в качестве полиненасыщенной жирной кислоты арахидоновую ($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$) или адреновую ($\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$) кислоты. Продукты перекисного окисления фосфолипидов мембран в опухолевой клетке накапливаются не только в результате активации реакции Фентона, но и при снижении активности антиоксидантной системы защиты клетки. Система антиоксидантной защиты включает селенопротеин GPX4 и GSH [19]. Используя GSH в качестве донора электронов, GPX4 восстанавливает потенциально опасные гидроперекиси липидов в нетоксичные спирты. Окисленный глутатион восстанавливается глутатионредуктазой, конститутивно активированной в клетке [20]. Детоксикация перекисей липидов под действием GPX4 лимитируется присутствием в клетке цистина, предшественника GSH, который поступает через xC-систему [21]. В клетке происходит обмен глутамата на цистин в соотношении 1 : 1. Цистин восстанавливается до цистеина различными редуктазами, включая тиоредоксинредуктазу-1, и используется в качестве строительного блока для биосинтеза GSH. Ключевая роль xC-системы в прогрессии заболевания подтверждается и результатами клинических наблюдений: частота рецидивов xC-позитивных опухолей значительно выше, чем xC-негативных. GPX4 и xC-система рассматриваются как потенциальные мишени, воздействуя на которые можно изменить редокс-статус клетки. «Золотым стандартом» индукции ферроптоза продолжает оставаться эрастин, блокирующий поступление цистина в клетку. Вторая группа индукторов ферроптоза включает ингибиторы GPX4 (в основном RSL3 и RSL5 – RAS related lethal 3 и RAS related lethal 5).

Перекисное окисление фосфолипидов нарушает белок-липидные взаимодействия, изменяет активность мембраносвязанных ферментов, влияет

на проницаемость мембраны. Непрерывное интенсивное окисление ПНЖК фосфолипидов мембран приводит к возникновению разрывов в плазматической мембране и вытеканию содержимого клетки в межклеточную среду. DAMP в микроокружении опухоли (их можно разделить на две подгруппы – адъювант и антиген) способствуют усилению инфильтрации опухоли CD8+ Т-клетками, созреванию дендритных клеток, повышению фагоцитарной активности макрофагов [22, 23]. Таким образом, ферроптоз в опухолевых клетках вовлекается не только в прямую индукцию гибели клеток, но также в перепрограммирование иммунной системы, формируя специфический иммунный ответ на опухолевые антигены, что должно вести к уничтожению еще какой-то части опухолевых клеток.

Онкосупрессорная роль ферроптоза впервые была показана на трижды негативном раке молочной железы [24]. Выраженная зависимость роста опухоли от глутамина указывала на снижение активности xC-системы в поглощении цистина. Далее установили, что сорафениб, ингибитор тирозинкиназ, истощает запасы глутатиона в клетке, блокируя xC-систему, и запускает ферроптоз [25]. Аналогичным эффектом обладали и ингибиторы PARP [26]. Индуцируют ферроптоз в опухолевых клетках и соединения, блокирующие активность GPX4 (например, алкилирующий агент алтретамин, одобренный FDA) [27]. Интересно отметить, что резистентность к иммунотерапии PD-1/PD-L1 также связывают с резистентностью к ферроптозу [28]. Даже упомянутые в столь кратком обзоре клинические данные указывают на то, что ферроптоз должен вносить определенный вклад в реализацию эффектов противоопухолевых препаратов.

МИКРООКРУЖЕНИЕ В ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛИ

Постоянное увеличение массы опухоли при далеко несовершенной системе кровоснабжения опухоли сопровождается частичной гибелью клеток. Погибающие клетки вызывают продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- α и - β , IL-1, IL-6, IFN- γ и некоторых других) [29]. Роль этих цитокинов заключается в регуляции иммунного ответа организма на воспаление, вызванное повреждением ткани. В ответ на иммуностимулирующие сигналы, выбрасываемые погибающими клетками, в микроокружение опухоли мигрируют иммунокомпетентные клетки, которые начинают секретировать провоспалительные цитокины. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов переводят опухоль в фазу более агрессивного роста [30]. По мере увеличения опухолевой массы повышается количество погибающих опухолевых клеток и количество

антигенов в микроокружении опухоли: воспаление переходит в хроническое. Хроническая избыточная экспрессия провоспалительных медиаторов наблюдается на всех стадиях развития рака: выраженность воспаления в метастатических опухолях значительно повышена по сравнению с ранними стадиями заболевания [31].

Молекулярные изменения, инициируемые адаптацией опухоли к нехватке питания, кислорода и энергии, активируют резидентные покоящиеся фибробласты. Фибробласты опухолевой ткани (CAF) практически заново создают внеклеточный матрикс, секретируя виментин, ламинин, фибронектин и коллаген, основной каркасный белок внеклеточного матрикса. Уплотнение внеклеточного матрикса стимулирует рост злокачественной опухоли. Жесткость внеклеточного матрикса действует так же, как барьер, препятствующий проникновению лекарственных средств в опухоль (см. обзор [32]).

Недостаток питания при стремительном росте опухоли сопровождается образованием очагов некроза. В межклеточную среду выбрасываются DAMP, что приводит к опосредованному дендритными клетками захвату и презентации антигена, индукции ответа цитотоксических Т-клеток. По мере прогрессии опухоли реактивный статус Т-лимфоцитов снижается. Т-клетки переходят в состояние анергии, характеризующееся снижением цитолитической активности, а также снижением индекса пролиферации Т-клеток (см. обзор [33]).

В иммунный ответ на DAMP вовлекаются и макрофаги (см. обзор [34]). Цитотоксическая активность макрофагов на начальных этапах инфильтрации опухоли макрофагами сдерживает прогрессию опухоли, однако ее недостаточно для контроля опухолевого роста. Противоопухолевый иммунный ответ подавляется поляризацией макрофагов в M2-фенотип. Секретируя ростовые факторы, цитокины и компоненты внеклеточного матрикса, M2-макрофаги увеличивают злокачественный потенциал опухолевых клеток.

Центральным звеном регуляции иммунного ответа как на опухолевые, так и на собственные антигены, являются Treg. В норме Treg препятствуют развитию аутоиммунных заболеваний. Основная функция Treg в опухоли сводится к блокаде пролиферации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток (см. обзор [35]). И, что чрезвычайно важно, Treg создают на территории опухоли иммунодефицитное пространство, которое позволяет там жить и бактериям. Показано, что увеличение количества Treg в опухоли независимо от других клинических факторов вызывает статистически значимое увеличение смертности от рака простаты [36].

Для поддержания иммуносупрессии опухоль рекрутирует из крови MDSC. При злокачественных новообразованиях миелоидные супрессоры подавляют ответ Т- и NK-клеток. MDSC также экспрессируют CD40, индуцирующей накопление Treg в микроокружении опухоли (см. обзор [37]). Интересно отметить, что Treg, MDSC и M2-макрофаги резистентны к ферроптозу, а CD8⁺ Т-клетки чувствительны к Fe-зависимой гибели [38].

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИНТЕРЛЕЙКИНЫ В МИКРООКРУЖЕНИИ ОПУХОЛИ

Интерлейкины, низкомолекулярные белки, синтезируются преимущественно клетками иммунной системы и подразделяются на провоспалительные (IL-1, -6, -12, TNF- α , интерфероны, хемокины, IL-8 и др.) и противовоспалительные – IL-4, -10, -13, -17 (см. обзор [39]).

В микроокружении опухоли доминирует экспрессия IL-6 (см. обзор [40]). Уровень IL-6 повышен при раке молочной железы, шейки матки, толстой кишки, пищевода, головы и шеи, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, а также у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и множественной миеломой [41]. Накоплен огромный клинический материал, подтверждающий корреляцию IL-6 с резистентностью к терапии [42] и активацией метастазирования (см. обзор [43]). Связывание IL-6 со своим рецептором (IL-6Ra, gp80) и корецептором gp130 активирует сигнальный путь JAK2/STAT3 [44]. STAT3 принадлежит к семейству проонкогенных транскрипционных факторов, тесно связанных с ингибированием апоптоза и пролиферацией опухолевых клеток, активацией метастазирования и ангиогенеза [45]. Гиперактивация сигнального пути IL-6/IL-6R/JAK2/STAT3 наблюдается практически при всех типах опухолей [46]. Важно отметить, что уровень IL-6, циркулирующего в крови больных, является прогностическим маркером как течения болезни, так и ответа опухоли на терапию [47].

В микроокружении опухоли в высоких концентрациях обнаруживаются и IL-1 α , и IL-1 β [48]. Уровень IL-1 α и IL-1 β заметно повышен при меланоме, раке толстой кишки, легкого, молочной железы, опухолей головы и шеи и связан с переходом опухоли в агрессивную фазу роста [49]. Во время генотоксического стресса повышение продукции IL-1 α и IL-1 β и их секреция активируют кровоснабжение опухоли (см. обзор [50]). Имеются также данные о корреляции экспрессии IL-1 β с формированием отдаленных метастазов [51]. Связывание IL-1 α со своим рецептором активирует экспрессию проонкогенного транскрипционного фактора NF-kB, ко-

торый блокирует Fas-зависимый апоптоз и создает условия для выживания и прогрессии опухоли [52]. Становится очевидным, что высокие концентрации провоспалительных цитокинов в микроокружении опухоли являются органическими составляющими роста злокачественной опухоли. Многие недавние исследования подтверждают представление о том, что прогрессия злокачественных новообразований обеспечивается эффектом «тлеющего» воспаления.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В ФЕРРОПТОЗЕ ПРИ РАКЕ

Как отмечено выше, опухоль перепрограммирует метаболизм железа, способствуя его накоплению в клетке. Казалось бы, высокие концентрации железа внутри опухолевой клетки должны активировать ферроптоз. Однако в опухоли ферроптоз блокирован. На клетках плоскоклеточного рака головы и шеи показано, что IL-6 стимулирует экспрессию белков хС-системы [53]. Ингибирование хС-системы в этих клетках восстанавливало ферроптоз. Генетическое выведение из строя (нокдаун) белков хС-системы снижало пролиферацию клеток *in vitro*. Таким образом экспериментально подтверждено, что провоспалительный цитокин, IL-6, блокирует ферроптоз, активируя хС-систему. Вовлечение внутриопухолевой иммуносупрессии в блокирование ферроптоза подтверждено и на моделях подкожных ксенотрансплантатов опухолей у мышей. RSL3, ингибитор GPX4, подавлял рост опухоли у бестимусных голых мышей [54]. В другом исследовании показан противоопухолевый эффект IKE (имидазолкетонэрастин, индуктор ферроптоза) в модели лимфомы у мышей с иммунодефицитом [55].

В индукции ферроптоза в опухолевой клетке участвуют и другие провоспалительные цитокины. На клетках гепатоцеллюлярной карциномы показано, что IFN- γ блокирует транскрипцию гена *SLC7A11*, кодирующего субъединицу хС-системы [56]. В условиях дефицита GSH накопление продуктов перекисного окисления фосфолипидов запускает ферроптоз. Экспрессию *SLC7A11* и *SLC3A2* в опухолевых клетках подавлял и TNF- α : снижение поступления цистина приводило к гибели клетки в результате развития окислительного стресса [57]. Важно отметить, что индуцированный IFN- γ или TNF- α ферроптоз может реализоваться только на начальных стадиях болезни, при переходе опухоли в фазу агрессивного роста происходит смещение в сторону секреции IL-6. В агрессивной фазе роста внутриопухолевая концентрация IL-6 многократно превышает уровень других цитокинов: ферроптоз в клетках с высокозлокачественным фенотипом заблокирован [58].

Следующим регулятором воспаления, сопряженного с онкогенезом, является транскрипционный фактор NF- κ B, который активируется в ответ на провоспалительные цитокины, инсулиноподобный фактор роста, фактор некроза опухолей. NF- κ B участвует в регуляции контроля клеточного цикла и пролиферации, адгезии и миграции, в ангиогенезе и инвазии (см. обзор [59]). Получено экспериментальное доказательство участия NF- κ B и в ферроптозе. На клетках U87 глиобластомы показано, что RSL3, ингибитор GPX4, активирует сигнальный путь NF- κ B. Активная NF- κ B запускает ферроптоз, снижая экспрессию *SLC7A11* – субъединицу хС-системы и GPX4 [60]. В результате повышается концентрация гидропероксидов липидов и запускается ферроптоз. В подкожных ксенотрансплантатах ингибирование NF- κ B BAY 11-7082 отменяло противоопухолевый эффект RSL3. И, подводя итоги, в процессе прогрессии опухоли вырабатывает механизмы, позволяющие ей избегать ферроптоза. По всей видимости, резистентность к ферроптозу на фоне высоких внутриклеточных концентраций железа является еще одной детерминантой, позволяющей опухоли уйти от противоопухолевой терапии. Выявленная резистентность к ферроптозу, индуцированная провоспалительным микроокружением опухоли, не только расширяет наши знания о механизмах, лежащих в основе прогрессии злокачественного заболевания, но и смещает акценты в интерпретации значения внутриопухолевой иммуносупрессии в канцерогенезе. Учитывая конститутивную активность сигнального пути IL-6/JAK2/STAT3 при злокачественных заболеваниях [61], резистентность к ферроптозу может рассматриваться как необходимое условие прогрессии опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя программы ранней диагностики злокачественных новообразований заметно улучшили выживаемость онкологических больных, серьезным препятствием в лечении рака по-прежнему остается лекарственная устойчивость. Обнаружение того факта, что клетки, уцелевшие при химио-, радио- и таргетной терапии, чувствительны к ферроптозу, значительно повысило интерес к ферроптозу. Гибель резистентной к терапии клетки становится возможной благодаря добавлению дополнительного окислительного стресса гидроксильными радикалами, генерируемыми в реакции Фентона: антиоксидантная система защиты клетки практически полностью разрушается. Стратегии использования ферроптоза в лечении метастазов открывают новые возможности в терапии рака. В доклинических моделях индукторы ферроптоза вызывали

относительно ограниченные токсические эффекты в нормальных клетках и демонстрировали хорошую переносимость. В рандомизированном исследовании Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Cancer на пациентах с немелкоклеточным раком легкого было показано, что гуманизированные антитела к IL-6 (ALD518) замедляли кахексию, снижая потерю веса с 1.5 кг/месяц до 0.19 кг/месяц и повышали безрецидивную выживаемость больных на 2.2 месяца [62]. На рост опухоли ALD518 существенно не влиял. По всей видимости, использования анти-IL-6-антител недостаточно для блокирования роста опухоли, хотя монотерапия и улучшает качество жизни больных. Существенный интерес вызывают предварительные результаты клинического изучения применения комбинации индукторов ферроптоза с противоопухолевыми препаратами при раке

яичника, тройном негативном раке молочной железы, раке простаты, колоректальном раке, гепатоцеллюлярной карциноме (см. обзор [63]). Кроме того, можно надеяться, что потенциальная способность ферроптоза вызывать специфический иммунный ответ, которая усиливает терапевтический эффект других методов лечения (см. обзор [64]), приведет к продлению ремиссии у онкологических больных. ●

*Исследование выполнено в рамках
Государственного задания «Экспериментальная
разработка новых лекарственных средств
для терапии злокачественных опухолей»
(№ 123022100036-8).*

*Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- de Visser K.E., Joyce J.A. // Cancer Cell. 2023. V. 41. № 3. P. 374–403.
- Al-Akra L., Bae D.H., Leck L.Y.W., Richardson D.R., Jansson P.J. // Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj. 2019. V. 1863. № 9. P. 1390–1397.
- Dixon S.J., Stockwell B.R. // Cell. 2012. V. 49. P. 1060–1072.
- Mou Y., Wang J., Wu J., He D., Zhang C., Duan C., Li B. // J. Hematol. Oncol. 2019. V. 12. № 1. P. 34.
- Friedmann Angeli J.P., Krysko D.V., Conrad M. // Nat. Rev. Cancer. 2019. V. 19. № 7. P. 405–414.
- Martínez-Lostao L., Anel A., Pardo J. // Clin. Cancer Res. 2015. V. 21. № 22. P. 5047–5056.
- Li M., Yang Y., Xiong L., Jiang P., Wang J., Li C. // J. Hematol. Oncol. 2023. V. 16. № 1. P. 80.
- Ohue Y., Nishikawa H. // Cancer Sci. 2019. V. 110. № 7. P. 2080–2089.
- Gabrilovich D.I. // Cancer Immunol. Res. 2017. V. 5. № 1. P. 3–8.
- Zhang D.L., Ghosh M.C., Rouault T.A. // Front. Pharmacol. 2014. V. 5. P. 124–129.
- Wallace D.F. // Clin. Biochem. Rev. 2016. V. 37. № 2. P. 51–62.
- Plays M., Müller S., Rodriguez R. // Metallomics. 2021. V. 13. № 5. P. mfab021.
- Drakesmith H., Nemeth E., Ganz T. // Cell Metabolism. 2015. V. 22. № 5. P. 777–787.
- Vela D., Vela-Gaxha Z. // Exp. Mol. Med. 2018. V. 50. № 2. P. e436.
- Ludwig H., Evstatiev R., Kornek G., Aapro M., Bauernhofer T., Buxhofer-Ausch V., Fridrik M., Geissler D., Geissler K., Gisslinger H., et al. // Wien Klin. Wochenschr. 2015. V. 127. № 23–24. P. 907–919.
- Kew M.C. // Liver Cancer. 2014. V. 3. № 1. P. 31–40.
- Horniblow R.D., Bedford M., Hollingworth R., Evans S., Sutton E., Lal N., Beggs A., Iqbal T., Tselepis C. // Cancer Sci. 2017. V. 108. P. 1135–1143.
- Zhang F., Wang W., Tsuji Y., Torti S.V., Torti F.M. // J. Biol. Chem. 2008. V. 283. P. 33911–33918.
- Brigelius-Flohe R., Maiorino M. // Biochim. Biophys. Acta. 2013. V. 1830. P. 3289–3303.
- Meister A. // Meth. Enzymol. 1995. V. 251. P. 3–7.
- Liu J., Xia X., Huang P. // Mol. Ther. 2020. V. 28. № 11. P. 2358–2366.
- Murao A., Aziz M., Wang H., Brenner M., Wang P. // Apoptosis. 2021. V. 26. № 3–4. P. 152–162.
- Roussot N., Ghiringhelli F., Rébé C. // Cells. 2022. V. 11. № 22. P. 3672.
- Liu Y., Hu Y., Jiang Y., Bu J., Gu X. // Front. Pharmacol. 2022. V. 13. P. 1036140.
- Li Q., Chen K., Zhang T., Jiang D., Chen L., Jiang J., Zhang C., Li S. // Eur. J. Pharmacol. 2023. V. 955. P. 175913.
- Hong T., Lei G., Chen X., Li H., Zhang X., Wu N., Zhao Y., Zhang Y., Wang J. // Redox Biol. 2021. V. 42. P. 101928.
- Morcos C.A., Khattab S.N., Haiba N.S., Bassily R.W., Abu-Serie M.M., Teleb M. // Bioorg. Chem. 2023. V. 141. P. 106839.
- Yin J., Meng X., Peng L., Xie W., Liu X., He W., Li S. // Curr. Mol. Med. 2023. V. 23. № 5. P. 401–409.
- Dinarelli C.A. // Cancer Metastasis Rev. 2006. V. 25. № 3. P. 307–313.
- Goenka A., Khan F., Verma B., Sinha P., Dmello C.C., Jogalekar M.P., Gangadaran P., Ahn B.C. // Cancer Commun. (London). 2023. V. 43. № 5. P. 525–561.
- Inácio Pinto N., Carnier J., Oyama L.M., Otoch J.P., Alcântara P.S., Tokeshi F., Nascimento C.M. // Mediators Inflamm. 2015. V. 2015. P. 791060.
- Lavie D., Ben-Shmuel A., Erez N., Scherz-Shouval R. // Nat. Cancer. 2022. V. 3. № 7. P. 793–807.
- Farhood B., Najafi M., Mortezaee K. // J. Cell Physiol. 2019. V. 234. № 6. P. 8509–8521.
- Pan Y., Yu Y., Wang X., Zhang T. // Front. Immunol. 2020. V. 11. P. 583084.
- Ohue Y., Nishikawa H. // Cancer Sci. 2019. V. 110. № 7. P. 2080–2089.
- Karpishev V., Mousavi S.M., Sheykholeslami N., Fathi M., Saray M., Aghebat-Maleki L., Jafari R., Zolbanin N., Jadidi-Niaragh F. // Life Sci. 2021. V. 284. P. 119132.
- Hegde S., Leader A.M., Merad M. // Immunity. 2021. V. 54. № 5. P. 875–884.
- Kim R., Taylor D., Vonderheide R.H., Gabrilovich D.I. // Trends Pharmacol. Sci. 2023. V. 44. № 8. P. 542–552.
- Briukhovetska D., Dörr J., Endres S., Libby P., Dinarello C.A., Kobold S. // Nat. Rev. Cancer. 2021. V. 21. № 8. P. 481–499.

40. Uciechowski P., Dempke W.C.M. // *Oncology*. 2020. V. 98. № 3. P. 131–137.
41. Heikkilä K., Ebrahim S., Lawlor D.A. // *Eur. J. Cancer*. 2008. V. 44. № 7. P. 937–945.
42. Kumari N., Dwarakanath B.S., Das A., Bhatt A.N. // *Tumour Biol*. 2016. V. 37. № 9. P. 11553–11572.
43. Goulet C.R., Champagne A., Bernard G., Vandal D., Chabaud S., Pouliot F., Bolduc S. // *BMC Cancer*. 2019. V. 19. № 1. P. 137.
44. Taher M.Y., Davies D.M., Maher J. // *Biochem. Soc. Trans*. 2018. V. 46. № 6. P. 1449–1462.
45. Li Y.J., Zhang C., Martincuks A., Herrmann A., Yu H. // *Nat. Rev. Cancer*. 2023. V. 23. № 3. P. 115–134.
46. El-Tanani M., Al Khatib A.O., Aladwan S.M., Abuelhana A., McCarron P.A., Tambuwala M.M. // *Cell Signal*. 2022. V. 92. P. 110275.
47. Łukaszewicz M., Mroczo B., Szmitkowski M. // *Pol. Arch. Med. Wewn*. 2007. V. 117. № 5–6. P. 247–251.
48. Baker K.J., Houston A., Brint E. // *Front Immunol*. 2019. V. 10. P. 1197–1205.
49. Gelfo V., Romaniello D., Mazzeschi M., Sgarzi M., Grilli G., Morselli A., Manzan B., Rihawi K., Lauriola M. // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. V. 21. № 17. P. 6009.
50. Voronov E., Shouval D.S., Krelin Y., Cagnano E., Benharroch D., Iwakura Y., Dinarello C.A., Apte R.N. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. V. 100. № 5. P. 2645–2650.
51. Apte R.N., Dotan S., Elkabets M., White M.R., Reich E., Carmi Y., Song X., Dvozkin T., Krelin Y., Voronov E. // *Cancer Metastasis Rev*. 2006. V. 25. № 3. P. 387–408.
52. Diep S., Maddukuri M., Yamauchi S., Geshow G., Delk N.A. // *Cells*. 2022. V. 11. № 1. P. 1673.
53. Li M., Jin S., Zhang Z., Ma H., Yang X. // *Cancer Lett*. 2022. V. 527. P. 28–40.
54. Yang J., Mo J., Dai J., Ye C., Cen W., Zheng X., Jiang L., Ye L. // *Cell Death Dis*. 2021. V. 12. № 11. P. 1079.
55. Zhang Y., Tan H., Daniels J.D., Zandkarimi F., Liu H., Brown L.M. // *Cell Chem. Biol*. 2019. V. 26. № 5. P. 623–633.
56. Li L., Xing T., Chen Y., Xu W., Fan B., Ju G., Zhao J., Lin L., Yan C., Liang J., Ren X. // *Cell Death Discov*. 2023. V. 9. № 1. P. 331.
57. Yin J., Meng X., Peng L., Xie W., Liu X., He W., Li S. // *Curr. Mol. Med*. 2023. V. 23. № 5. P. 401–409.
58. Rašková M., Lacina L., Kejík Z., Venhauerová A., Skaličková M., Kolář M., Jakubek M., Rosel D., Smetana K., Brábek J. // *Cells*. 2022. V. 22. P. 3698.
59. Taniguchi K., Karin M. // *Nat. Rev. Immunol*. 2018. V. 18. № 5. P. 309–324.
60. Li S., He Y., Chen K., Sun J., Zhang L., He Y., Yu H., Li Q. // *Oxid. Med. Cell Longev*. 2021. P. 2915019.
61. Huang B., Lang X., Li X. // *Front. Oncol*. 2022. V. 12. P. 1023177.
62. Bayliss T.J., Smith J.T., Schuster M., Dragnev K.H., Rigas J.R. // *Expert. Opin. Biol. Ther*. 2011. V. 11. № 12. P. 1663–1668.
63. Liu X., Zhang Y., Wu X., Xu F., Ma H., Wu M., Xia Y. // *Front. Pharmacol*. 2022. V. 13. P. 909821.
64. Qi D., Peng M. // *Front. Immunol*. 2023. V. 14. P. 1188365.