DOI: https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-2-58-67

CC BY 4.0

Детерминанты ферроптоза – потенциальные предикторы и терапевтические мишени для острого миелоидного лейкоза

В.Е. Шевченко, Т.И. Кушнир, М.В. Гудкова, Н.Е. Арноцкая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Валерий Евгеньевич Шевченко *vshev2015@yandex.ru*

Ферроптоз (ФП) – один из видов неапоптотической программируемой гибели клеток, связанной с железозависимым перекисным окислением липидов. При нем наблюдаются снижение активности глутатионпероксидазы 4 (GPX4), необходимой для подавления перекисного окисления липидов, накопление редокс-активного железа и окисление фосфолипидов клеточной мембраны, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты. ФП играет главную роль в механизмах старения организма человека, регулируя дегенерацию – основную причину повреждения тканей и органной недостаточности. Он вносит значительный вклад в развитие возрастных патологий, включая нейродегенеративные состояния, сердечно-сосудистые заболевания и рак. Особый интерес представляет участие ФП в патогенезе возрастзависимых онкологических заболеваний, включая острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Проведенные ранее исследования показывают, что ФП в значительной степени регулирует чувствительность клеток ОМЛ к химиотерапевтическим препаратам, а некоторые из генов, связанные с ним, играют жизненно важную роль в онкогенезе ОМЛ. Кроме того, представляют интерес исследования влияния иммунной инфильтрации на ФП и прогноз ОМЛ. Таким образом, углубленное изучение уникального механизма ФП при ОМЛ может дать новые представления о диагностике и лечении этого заболевания.

В данном обзоре проанализированы основные регуляторные молекулярные механизмы ФП и его взаимосвязь с возникновением и развитием ОМЛ. Кроме того, обобщены последние достижения в изучении роли ФП в прогнозе и терапии данной патологии.

Ключевые слова: ферроптоз, острый миелоидный лейкоз, активная форма кислорода, липидный обмен, метаболизм железа

Для цитирования: Шевченко В.Е., Кушнир Т.И., Гудкова М.В., Арноцкая Н.Е. Детерминанты ферроптоза – потенциальные предикторы и терапевтические мишени для острого миелоидного лейкоза. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(2):58–67.
DOI: https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-2-58-67

Ferroptosis determinants – potential predictors and therapeutic targets for acute myeloid leukemia

V.E. Shevchenko, T.I. Kushnir, M.V. Gudkova, N.E. Arnotskaya

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Valery Evgenievich Shevchenko *vshev2015@yandex.ru*

Ferroptosis (FP) is a type of non-apoptotic programmed cell death associated with iron-dependent lipid peroxidation. FP is characterized by a decrease in the activity of glutathione peroxidase 4, which is necessary for the suppression of lipid peroxidation, accumulation of redox-active iron and oxidation of cell membrane phospholipids containing polyunsaturated fatty acids. FP plays a central role in the mechanisms of human aging, regulating degeneration – the main cause of tissue damage and organ failure. FP makes a significant contribution to the development of age-related pathologies, including neurodegenerative conditions, cardiovascular diseases, and cancer. Of particular interest is the participation of FP in the pathogenesis of age-related oncological diseases, including acute myeloid leukemia (AML). Previous studies show that FP largely regulates the sensitivity of AML cells to chemotherapeutic drugs, and some of the FP-related genes play a vital role in AML oncogenesis. In addition, there is considerable interest in investigating

the effect of immune infiltration on FP and the prognosis of AML. Thus, an in-depth study of the unique mechanism of FP in AML may provide new insights into the diagnosis and treatment of this disease.
This review analyzes the main regulatory molecular mechanisms of FP and the relationship of FP with the occurrence and development of AML. In addition, recent advances in the study of the role of FP in the prognosis and therapy of AML are summarized.

Keywords: ferroptosis, acute myeloid leukemia, reactive oxygen specie, lipid metabolism, iron metabolism

For citation: Shevchenko V.E., Kushnir T.I., Gudkova M.V., Arnotskaya N.E. Ferroptosis determinants – potential predictors and therapeutic targets for acute myeloid leukemia. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2025;12(2):58–67. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-2-58-67

ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, связанное с мутацией в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК), следствиями которой являются блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных бластов [1]. При ОМЛ происходят замещение кроветворной ткани в костном мозге аномальными клетками и нарушение его нормального микроокружения. В большинстве случаев конкретная причина возникновения ОМЛ неизвестна.

Считается, что ОМЛ в среднем заболевают 3–5 человек на 100 тыс. населения в год. При этом частота встречаемости этой патологии резко возрастает у пациентов старше 60 лет и у лиц старше 80 лет составляет 12–13 случаев на 100 тыс. человек. Медиана возраста возникновения ОМЛ – 65 лет, общая 5-летняя выживаемость – около 30 % [1].

В последние годы наблюдается значительный прогресс в диагностике и терапии ОМЛ, благодаря лучшему пониманию патогенных путей, вызывающих данную патологию, включая генетические характеристики и эпигенетические изменения [2]. Для лечения этого заболевания используется химиотерапия (ХТ) на базе многочисленных таргетных низкомолекулярных ингибиторов, а также трансплантация ГСК [3]. Внедрение данных препаратов значительно повысило выживаемость и качество жизни пациентов [4]. Однако прорыва в терапии ОМЛ не произошло, при этом заболевании наблюдается плохой прогноз из-за его агрессивного характера и высокой частоты развития рецидивов. Основная причина резистентности к терапии – формирование устойчивости клеток ОМЛ к индукции апоптоза с помощью различных механизмов [2, 3]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку новых терапевтических подходов для улучшения прогноза ОМЛ.

С открытием ФП как железозависимого типа регулируемой гибели клеток в последние годы появились новые возможности в лечении гематологических опухолей, включая ОМЛ [5, 6]. Для выживания и роста злокачественным клеткам (ЗК) требуется большее количество железа, чем здоровым клеткам [7]. Так, ОМЛ обычно сопровождается перегрузкой железом, проявляющейся в основном повышенным уровнем ферритина. С учетом зависимости ЗК от железа они более уязвимы к железоиндуцированному апоптозу [8, 9]. Высокая экспрессия детерминант ФП SLC7A11 и GPX4 является фактором риска для пациентов с ОМЛ, а также может служить прогностическим маркером [10]. Кроме того, обнаружено, что индукторы ФП эрастин и RSL3 увеличивают противоопухолевую активность антрациклинов и цитарабина и ингибируют пролиферацию клеток ОМЛ [11]. Повышенный интерес к эрастину привел к открытию его более эффективных аналогов с высоким терапевтическим потенциалом [12].

Таким образом, регулирование сигнального каскада ФП для предотвращения развития и роста злокачественных новообразований вызывает все больший интерес в последние годы [13–15].

Цель работы – анализ роли ФП в развитии и прогнозе ОМЛ и определение возможностей использования ФП в качестве потенциальной терапевтической мишени ОМЛ.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФЕРРОПТОЗА

Ферроптоз отличается от апоптоза, некроза и аутофагии и характеризуется снижением объема митохондрий, увеличением плотности липидного бислоя и уменьшением количества или отсутствием митохондриальных крист, в то время как клеточная мембрана и ядерная морфология клеток остаются незатронутыми [16]. С биологической точки зрения образование перекисей липидов при ФП инициируется реакцией Фентона, в которой Fe^{2+} генерируют активные формы кислорода (АФК) на фоне снижения активности GPX4 и внутриклеточного уровня глутатиона (GSH) [17, 18] (рис. 1).

Молекулярные механизмы ФП в целом связаны с 4 сигнальными каскадами: 1) сигналингом GSH/GPX4; 2) ингибирующей системой Xc; 3) сигнальным каскадом мевалоната (MVA); 4) регулированием p53 (см. рис. 1) [14]. Субъединицы SLC7A11 и SLC3A2 составляют антитранспортерную систему Xc клеточной мембраны [19]. Глутамат и цистин импортируются и экспортируются системой Xc в соотношении 1:1. Далее цистин восстанавливается в клетке с образованием GSH, который в присутствии GPX может снижать уровень АФК. GPX4 является важнейшим

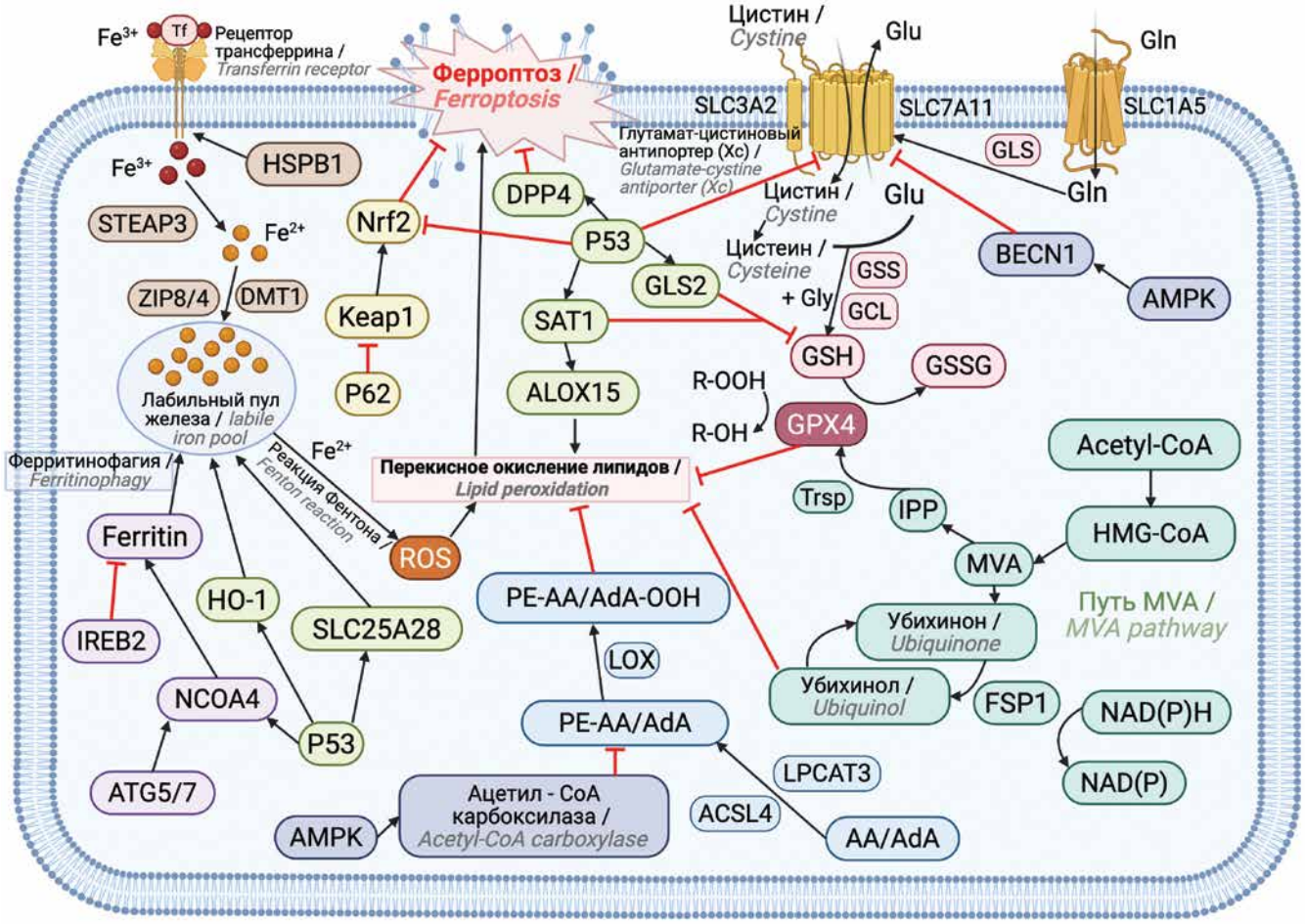

Рис. 1. *Основные молекулярные механизмы ферроптоза. Разным цветом помечены различные метаболические процессы. GSH – глутатион; GPX4 – глутатионпероксидаза 4; GSSG – окисленный глутатион; SLC7A11 – член 11 семейства переносчиков растворенных веществ 7; SLC3A2 – член 2 семейства переносчиков растворенных веществ 3; R-OOH – перекись липидов; R-OH – липидные спирты; MVA – мевалонатный путь; HMG-CoA – гидроксиметилглутарил-CoA; IPP – изопентенилпирофосфат; TRSP – селеноцистеинспецифическая транспортная РНК; FSP1 – белок-супрессор ферроптоза 1; GLS2 – глутаминаза 2; SAT1 – спермин N1-ацетилтрансфераза 1; LOX – липоксигеназа; ALOX15 – арахидонат-15-липоксигеназа; BECN1 – беклин-1; DPP4 – дипептидилпептидаза-4; Keap1 – белок 1, ассоциированный с ECH; Nrf2 – фактор 2, связанный с ядерным фактором эритроида 2; HSPB1 – белок теплового шока семейства B (малый), член 1; TfR1 – рецептор трансферрина 1; STEAP3 – шеститрансмембранный эпителиальный антиген простаты 3; DMT1 – двухвалентный транспортер металлов 1; ZIP8/4 – транспортер цинка ZIP8/4; NCOA4 – коактиватор ядерного рецептора 4; ATG5/7 – белок аутофагии 5; HO-1 – гемоксигеназа 1; SLC25A28 – член 28 семейства переносчиков растворенных веществ 25; AMPK – протеинкиназа, активируемая AMP; AA – арахидоновая кислота; AdA – производные адреноила; PE-AA/AdA – фосфатидилэтаноламины; Acetyl-CoA – ацетилкофермент A; LPCAT3 – лизофосфолипид-ацилтрансфераза 3*

Fig. 1. *Basic molecular mechanisms of ferroptosis. Different colors represent different metabolic processes. GSH – glutathione; GPX4 – glutathione peroxidase 4; GSSG – oxidized glutathione; SLC7A11 – solute carrier family 7 member 11; SLC3A2 – solute carrier family 3 member 2; R-OOH – lipid hydrogen peroxide; R-OH – lipid alcohols; MVA – mevalonate pathway; HMG-CoA – hydroxymethylglutaryl-CoA; IPP – isopentenyl pyrophosphate; TRSP – selenocysteine-specific transfer RNA; FSP1 – ferroptosis suppressor protein 1; GLS2 – glutaminase 2; SAT1 – spermine N1-acetyltransferase 1; LOX – lipoxygenase; ALOX15 – arachidonate-15-lipoxygenase; BECN1 – beclin 1; DPP4 – dipeptidyl peptidase-4; Keap1 – ECH associated protein 1; Nrf2 – nuclear factor erythroid 2-related factor 2; HSPB1 – heat shock protein family B (small) member 1; TfR1 – transferrin receptor 1; STEAP3 – six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3; DMT1 – divalent metal transporter 1; ZIP8/4 – zinc transporter ZIP8/4; NCOA4 – nuclear receptor coactivator 4; ATG5/7 – autophagy protein 5; HO-1 – heme oxygenase 1; SLC25A28 – solute carrier family 25 member 28; AMPK – AMP-activated protein kinase; AA – arachidonic acid; AdA, AdA – adrenoyl derivatives; PE-AA/AdA – phosphatidylethanolamines; Acetyl-CoA – acetyl coenzyme A; LPCAT3 – lysophospholipid acyltransferase 3*

регулятором железозависимой клеточной гибели в семействе GPX [20]. GPX4 преобразует перекиси липидов (R-OOH) в липидные спирты (R-OH), ограничивая железозависимое образование перекисей липидов, и защищает целостность клеточной мембраны от повреждений [21].

Каскад MVA синтезирует изопреновые звенья, такие как изопентенилпирофосфат (IPP) и диметилаллилпирофосфат (DMAPP), из ацетилкофермента A (ацетил-CoA) [22]. Этот сигналинг также необходим для включения селеноцистеина в селенопротеины посредством изопренилирования белка. Ключевым селенопротеином для ФП является GPX4. Ингибирование пути MVA снижает синтез и активность GPX4 и ухудшает удаление перекисей липидов, сенсибилизируя клетки к ФП [23, 24]. Супрессия каскада MVA также

снижает синтез коэнзима Q_{10} – антиоксиданта, который в партнерстве с белком-супрессором ферроптоза 1 (FSP1) и NADH нейтрализует токсичные липидные радикалы, накапливающиеся в клетках. Таким образом, система коэнзима Q_{10}-FSP1-NADH действует антиферроптозным образом, задерживая индукцию окислительной гибели железозависимых клеток [25].

Внутриклеточный уровень железа имеет решающее значение для поддержания клеточного гомеостаза, а его повышение может вызвать реакцию Фентона и запуск ФП [26]. Таким образом, избыток железа дает возможность избирательно убивать лейкозные клетки и щадить нормальные кроветворные клетки, основываясь на их дифференциальных потребностях в железе. Транспорт железа в клетку осуществляется через трансферриновый рецептор (TfR1) за счет белков-переносчиков (серотрансферрин и лактотрансферрин) в эндосомах. TfR1 представляет собой мембранный белок, который связывается с комплексом Fe^{3+}/трансферрин, что позволяет высвобождать железо в эндоцитарные везикулы внутри клетки [13]. Попадая внутрь везикул, нерастворимая форма трехвалентного железа (Fe^{3+}) восстанавливается до растворимой формы двухвалентного железа (Fe^{2+}) под действием фермента железоредуктазы STEAP. Под влиянием SLC11A2 через специальный канал Fe^{2+} высвобождается в цитоплазму, создавая нестабильный пул свободного железа, известный как лабильный пул железа (ЛПЖ) [27]. ЛПЖ регулируется либо цинк-железорегуляторными белками ZIP8 и ZIP14, либо транспортным белком двухвалентного металла 1 (DMT1) [28]. Железо из ЛПЖ может храниться внутри белка ферритина или переноситься обратно из клетки через экспортный белок железа ферропортин (FPN), чтобы поддерживать низкий уровень ЛПЖ и предотвращать гибель клеток, вызванную железом. Используя TfR1 и FPN, клетки контролируют импорт и экспорт свободного железа, избегая его избытка, которое может вызвать окислительное повреждение [29].

Преобладающий путь поступления железа в цитозоль из ферритина контролируется селективной аутофагией, опосредованной ядерным рецептором коактиватора 4 (NCOA4), посредством которой NCOA4 связывает ферритин для транспортировки его в лизосому, где он разлагается, а затем железо высвобождается для использования клеткой [30]. Ферритин состоит из тяжелой (FTH1) и легкой (FTL) цепей [31]. Эрастин-индуцированный ФП ингибировали путем повышения уровней экспрессии FTL и FTH1 при значительном снижении уровней экспрессии главного регулятора метаболизма железа 2 (IREB2) – важнейшего транскрипционного фактора метаболизма железа [32, 33]. Сверхэкспрессия белка теплового шока β-1 (HSPB1) может еще больше повысить внутриклеточное содержание железа за счет увеличения экспрессии TfR1 [34].

Ферроптоз регулируется p53 с помощью нескольких механизмов [35, 36]:

- путем образования комплекса дипептидилпептидазы-4 (DPP4)-p53 и последующей транслокации фермента DPP4 из клеточной мембраны в ядро. Этот процесс снижает активность DPP4 на клеточной мембране, тем самым уменьшая перекисное окисление липидов (ПОЛ) и ингибируя ФП [37]. Опосредованное p53 ингибирование ФП также повышает уровни экспрессии SLC7A11 за счет ингибирования Nrf2-опосредованной экспрессии гена, что приводит к увеличению синтеза GSH и клиренса перекиси липидов [38, 39];
- p53 также может способствовать ФП благодаря нескольким механизмам: подавлению системы Xc, снижающей поглощение цистина и продукцию GSH [37], и транскрипционной активации глутаминазы-2 для снижения уровня GSH и активности GPX4 [36]. Выявлены дополнительные механизмы, с помощью которых p53 регулирует ФП, модулируя метаболизм и доступность железа [40]. p53 способствует ФП путем транскрипционной активации TfR1 и митохондриального импортера железа, содержащего SLC25A28, что приводит к увеличению поглощения и накопления реактивного железа, сенсибилизирующего клетки к окислительному повреждению [41].

Кроме того, p53 может стимулировать деградацию белка ферритина, накапливающего железо, путем активации NCOA4. Это приводит к высвобождению и повышению уровня реактивного внутриклеточного железа [42]. И наоборот, p53 также может увеличивать экспрессию гемоксигеназы-1 (HO-1), которая уменьшает общий уровень клеточного железа. Снижая доступность железа, HO-1 ингибирует ПОЛ и подавляет ФП [43]. Несмотря на лучшее понимание метаболизма железа и молекулярных механизмов ФП, до сих пор невозможно точно оценить количество железа, необходимого для опухолевых и нормальных тканей, а также трудно измерить уровень запасов лабильного железа.

Еще один механизм связан с путями метаболизма липидов, такими как p53-SAT1-ALOX15, ACSL4, и каскадом лизофосфолипид-ацилтрансферазы (LPCAT3) [13]. Процесс ПОЛ имеет решающее значение для ФП. Спермин N1-ацетилтрансфераза 1 (SAT1) является транскрипционной мишенью p53 для сигнального пути p53-SAT1-ALOX15, а активация SAT1 может индуцировать ПОЛ для стимуляции ФП, который тесно связан с ALOX15 [16]. ПОЛ инициируется образованием арахидоновой кислоты (AA)/производных адреноила (AdA). Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), такие как AA и AdA, этерифицируются с образованием фосфолипидов на основе фосфатидилэтаноламина (PE-AA/AdA) под действием ACSL4 и LPCAT, что приводит к накоплению PE-AA/AdA в клеточной мембране с образованием перекисей липидов под действием липоксигеназ (LOXs) и реакции Фентона, которые индуцируют ФП [44]. Ферментативный путь использует LOXs, которые являются же-

лезосодержащими диоксигеназами. PE-AA/AdA служат субстратами для 15-LOX с образованием фосфолипидных гидропероксидов (PE-AA/AdA-OOH) [30, 45]. Эти пероксильные радикалы способствуют дальнейшему перекисному окислению соседних ПНЖК [27]. Кроме того, при неферментативном пути свободное редокс-активное железо вступает во взаимодействие с PE-AA/AdA посредством реакций Фентона с образованием мембранодестабилизирующих перекисей липидов [46]. В обоих случаях железозависимое перекисное окисление мембранных ПНЖК, катализируемое промежуточными продуктами PE-AA/AdA, приводит к чрезмерному повреждению свободными радикалами клеточной мембраны, потере ее целостности, истощению антиоксидантов и в конечном счете к осуществлению регулируемой гибели ферроптозных клеток [13, 47].

РОЛЬ ФЕРРОПТОЗА В ОНКОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Как уже отмечалось выше, железо играет большую роль в гемопоэзе и является необходимым компонентом клеток человека. После взаимодействия с комплексом трансферрин – железо мембранный белок TfR1 высвобождает железо посредством эндоцитоза. Когда экспрессия TfR1 подавлена, депривация железа снижает способность ГСК к регенерации и влияет на пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников. Накопление АФК, вызванное избытком железа, может привести к окислительному стрессу, повреждающему белки, ДНК, липиды и даже вызывающему гибель клеток [46, 48]. У пациентов с ОМЛ часто появляются тяжелые симптомы, вызванные избытком железа, в первую очередь из-за обширных переливаний крови, необходимых для лечения анемии, вызванной аномальным эритропоэзом и ХТ [30]. Кроме того, быстрая пролиферация специфических гемопоэтических клеток-предшественников у больных ОМЛ приводит к увеличению потребности в железе [49]. Таким образом, с учетом тенденции к перегрузке железом и зависимости ОМЛ от железа индукция ФП представляет собой многообещающий терапевтический подход [30, 49].

GPX4 – антиоксидантный фермент, который использует GSH для преобразования токсичных перекисей липидов в нетоксичные липоли, защищая клетки от ФП. Показано, что GPX4 активируется в клетках ОМЛ, ограничивая ФП за счет снижения уровня перекисей липидов, что в конечном счете увеличивает выживаемость клеток ОМЛ [44] и повышает лекарственную резистентность [50]. Таким образом, GPX4 играет решающую роль в прогрессировании ОМЛ и представляет собой многообещающую терапевтическую мишень.

Выживание ЗК, в частности за счет антиоксидантного ответа, регулируется редокс-чувствительным Nrf2, который играет большую роль в защите от апоптоза [51]. Nrf2 связан с онкогенезом ОМЛ и регулируется транскрипционным ядерным фактором κB (NF-κB), обеспечивая рост ЗК и развитие лекарственной резистентности [52].

Липидный обмен и ФП тесно связаны, так как появление перекисей липидов является одним из признаков ФП [53]. У пациентов с ОМЛ нарушается липидный гомеостаз, а усиленный катаболизм нескольких классов липидов увеличивает риск развития лейкемии [54]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для идентификации конкретных молекулярных механизмов, участвующих в возникновении и развитии ОМЛ.

ДЕТЕРМИНАНТЫ ФЕРРОПТОЗА В ПРОГНОЗЕ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

При изучении прогностической значимости генов ФП для выживаемости пациентов с ОМЛ разработана клиническая прогностическая модель вероятности развития того или иного исхода лейкемии [55, 56]. Она потребовалась для улучшения текущей стратификации риска и предоставления большего количества терапевтических вариантов, которые способствуют улучшению исхода ОМЛ. Больных ОМЛ разделили на группы низкого и высокого рисков с учетом общей выживаемости и смертности. Для комбинированной оценки исхода заболевания применяли регрессионный анализ Кокса с учетом клинических характеристик пациентов с ОМЛ, таких как возраст и пол, и данных базы TCGA [56]. С учетом значения ФП при ОМЛ идентифицированы дифференциально экспрессируемые гены, на которые влияет ФП-статус. В результате проведенного анализа составлены наборы из 26 генов ФП, прогнозирующих высокую вероятность плохого исхода, и 12 генов ФП, при которых наблюдается более благоприятный прогноз заболевания (табл. 1) [57].

Функции белков генов ФП все чаще становятся предметом исследований, поскольку их определение способствует пониманию молекулярных механизмов онкогенеза ОМЛ и может служить руководством для будущих стратегий повышения эффективности прогноза и лечения этого заболевания.

DNAJB6 действует как молекулярный белок-шаперон, который функционирует вместе с HSP70, обеспечивая правильное сворачивание белков [58]. При ОМЛ низкие уровни экспрессии DNAJB6 связаны с улучшением прогноза. Полагают, что этот белок может действовать как защитный фактор [58, 59]. При ОМЛ уровни экспрессии HSPB1 также снижены, что рассматривается как негативный прогностический фактор. Фосфорилированная форма HSPB1 ингибирует апоптоз и индуцирует аутофагию, снижая при этом поглощение железа клетками и продукцию перекисей липидов, и таким образом защищает клетки ОМЛ [60]. Антиоксидантный фермент AIFM2 дейст-

Таблица 1. *Наборы дифференциально экспрессированных генов ферроптоза для прогноза исхода пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) [57]*

Table 1. *Signatures of differentially expressed ferroptosis genes for predicting outcome of patients with acute myeloid leukemia (AML) [57]*

Набор генов Set of genes	Ген Gene
Гены ферроптоза, предсказывающие плохой прогноз при ОМЛ Ferroptosis genes predict poor prognosis in AML	*HSPB1, CHAC1, CISD1, DPP4, GPX4, AIFM2, SQLE, PGD, ACSF2, ZFPM2, ZNF560, ZSCAN4, HMX2, HRASLS, LGALS1, LHX6, CCL23, FAM155B, CD44, FH, SESN2, LPCAT3, ACSL5, SOCS1, AKR1C2, SLC7A11*
Гены ферроптоза, предсказывающие более благоприятный прогноз при ОМЛ Ferroptosis genes predicting better prognosis in AML	*DNAJB6, MXRA5, PCDHB12, PRINS, TMEM56, TWIST1, ASTN1, DLL3, EFNB3, FOXL1, ACSL6, G3BP1*

вует в сочетании с GPX4 и GSH, ингибируя перекисное окисление фосфолипидов и предотвращая ФП [56, 61]. Увеличение уровня холестерина повышает устойчивость ЗК к ФП. Холестерин влияет на метаболический мевалонатный каскад, способствуя деградации скваленэпоксидазы (SQLE), ограничивающей скорость биосинтеза холестерина, тем самым увеличивая уровни как CoQ_{10}, так и сквалена. Повышенная экспрессия SQLE положительно коррелирует с пролиферацией и метастазированием при различных типах рака [62]. 6-фосфоглюконат дегидрогеназа (PGD) участвует в пентозофосфатном каскаде и сверхэкспрессируется во многих ЗК, способствуя их пролиферации, выживанию и метастазированию за счет перепрограммированной биоэнергетики опухоли [63]. Показано, что PGD способствует росту и развитию резистентности к терапии клеточных линий ОМЛ [64]. Роль ацил-КоА-синтетазы (ACSF2) в патогенезе ОМЛ неизвестна, но обнаружено, что ее высокая экспрессия коррелирует с плохим прогнозом при других онкологических заболеваниях. Например, при гепатоцеллюлярной карциноме высокая экспрессия ACSF2 связана с более низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Механизмы и эффекты этого фермента при различных злокачественных опухолях все еще изучаются, но его большое значение в прогнозе ОМЛ привлекло широкое внимание [57, 65].

CHAC1 (γ-глутамилциклотрансфераза) регулирует ФП, влияя на внутриклеточный уровень GSH [66]. В частности, CHAC1 как участник реакции на стресс эндоплазматического ретикулума индуцирует ФП, регулируя истощение глутатиона, способствуя накоплению внутриклеточного железа и ПОЛ [67].

Предполагается, что сериновая протеаза DPP4 регулирует ФП, воздействуя на мембраноассоциированные процессы ПОЛ [68]. Супрессор опухолей p53 (TP53) ингибирует ФП, напрямую подавляя активность DPP4, что свидетельствует о большой роли DPP4 в регуляции ФП [69]. Нарушение регуляции экспрессии DPP4 при ОМЛ заметно влияет на чувствительность к ХТ, однако задействованные в этом механизмы неясны [70]. GPX4 является ключевым регулятором ФП, ее ингибирование делает устойчивые к терапии ЗК восприимчивыми к ФП, однако некоторые опухолевые клетки развивают механизмы резистентности, независимые от ФП [71]. Анализ роли семейства GPX в борьбе с ОМЛ показал, что высокая экспрессия GPX4 в образцах ОМЛ связана с низкими показателями общей выживаемости [72]. Фактор транскрипции bHLH семейства твистов 1 (TWIST1) как ключевой фактор в трансформации клеток играет решающую роль в процессе превращения нормальных клеток в раковые. Активность TWIST 1 может регулировать клеточный цикл в клетках ОМЛ, увеличивая их чувствительность к химиотерапевтическим препаратам и повышая эффективность лечения пациентов с ОМЛ, что улучшает прогноз [73]. Дельта-подобный канонический Notch лиганд 3 (DLL3) является нетрадиционным лигандом в сигнальном каскаде Notch. Повышенная регуляция DLL3 может оказывать регуляторное влияние на процессы роста и деления клеток ОМЛ, что в некоторых случаях связано с улучшением показателей выживаемости [74]. LGALS1 обычно ассоциируется с иммуномодулирующей функцией клеток. Повышенная экспрессия LGALS1 может поддерживать уклонение клеток ОМЛ от надзора иммунной системы и усиливать их лекарственную резистентность, что обусловливает плохой прогноз [75].

PHKG2 регулирует перекисное окисление ПНЖК, может влиять на чувствительность клеток к индукторам ФП, таким как эрастин, и модулировать процесс ФП [76]. HSD17B11 – фермент, участвующий в восстановлении или окислении половых гормонов, может быть вовлечен в регуляцию ФП в RSL3-резистентных клетках [77]. Металлредуктаза STEAP3 конвертирует железо из Fe^{3+} в Fe^{2+} и участвует в транскрипции генов апоптоза и регуляции ФП, в частности, благодаря своей роли в p53-опосредованных процессах [78]. HRAS может повышать чувствительность пациентов с ОМЛ к цитарабину [79]. Мутации в гене *HRAS* связаны с чувствительностью к определенным препаратам, таким как цитарабин при ОМЛ [80]. ARNTL ингибирует ФП, подавляя транскрипцию EGLN2 и активируя фактор транскрипции HIF1A, способствующий выживанию, а повышение регуляции ARNTL может увеличить восприимчивость к противоопухолевым препаратам [81].

SLC38A1 – медиатор поглощения глутамина и метаболизма ПОЛ – имеет большое значение для ФП, а высокие уровни его экспрессии связаны с плохим прогнозом при ОМЛ [82]. LPCAT3 способствует включению ПНЖК в фосфолипиды [83]. Ингибирование активности LPCAT3 снижает ПОЛ и уменьшает чувствительность клеток к индукторам ФП, таким как RSL3 и эрастин [84]. Следовательно, регуляция LPCAT3 может значительно влиять на возникновение ФП у пациентов с ОМЛ и потенциально служить новой терапевтической мишенью для лечения ОМЛ.

Таким образом, гены ФП и их продукты как самостоятельные прогностические факторы можно использовать для прогноза исхода при ОМЛ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, может ли оценка генов ФП в комбинации с другими нерегулирующими ФП молекулярными механизмами повысить точность прогностических моделей.

РЕГУЛЯТОРЫ ФЕРРОПТОЗА В ТЕРАПИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Основным традиционным методом лечения в большинстве случаев ОМЛ остается ХТ, несмотря на серьезные побочные эффекты и развитие лекарственной резистентности [85]. Широкое применение трансплантации генов СК при терапии ОМЛ ограничено из-за возникновения рецидивов и значительного риска инфицирования в ходе трансплантации и после нее. В последнее время появляется все больше доказательств того, что ФП обладает необходимым потенциалом для успешного уничтожения резистентных клеток ОМЛ. Использование детерминант ФП в качестве таргетов считается новым перспективным подходом к терапии данного заболевания [86]. Тем не менее степень, в которой ФП влияет на химиорезистентность и прогноз при ОМЛ, требует дальнейшего изучения.

В последние годы достигнут значительный прогресс в изучении препаратов, нацеленных на детерминанты ФП, для лечения ОМЛ. К таким лекарственным средствам относятся низкомолекулярные ингибиторы, природные соединения и препараты на основе нанотехнологий, которые продемонстрировали потенциальные терапевтические эффекты в ходе клинических испытаний. Ранее показано, что многие вещества, включая APR-246, ALDH3A2, GCMNP и ряд других, индуцируют ФП в клетках ОМЛ, нарушая баланс между GSH и АФК и ингибируя синтез GPX4 [47, 87, 88]. Таргетная терапия является многообещающей стратегией при лечении ОМЛ. Продемонстрировано, что комбинация GCMNP с блокаторами лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) может потенциально повысить эффективность лечения лейкемии [88]. Препарат GNPIPP12MA улучшает иммунитет у больных ОМЛ, увеличивая инфильтрацию цитотоксических Т-клеток [89]. Регуляция ФП также включает ряд сигнальных молекул и путей. Например, производные хиназолинона эрастин и HMGB1 [90] регулируют ФП через путь JNK/p38, в то время как дигидроартемизинин (DHA) и тифанеозид (TYP) – через сигнальный путь 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) [91, 92].

В настоящее время открыты несколько перспективных природных соединений для лечения ОМЛ. Сообщается, что дигидроартемизинин (DHA), полученный из широко известной китайской лекарственной травы *Artemisia annua*, значительно ингибирует активность клеток ОМЛ [91]. TYP является основным флавоноидом, извлекаемым из пыльцы тифа. Выявлено, что TYP играет большую роль в подавлении пролиферации клеток ОМЛ, способствуя активации сигнала AMPK, индуцируя аутофагию клеток ОМЛ, и в конечном счете вызывает деградацию ферритина, накопление АФК и ФП [92]. Гонокиол, представляющий собой биоактивное фитохимическое производное бисфенола, выделяемый из коры, семенных шариков и листьев деревьев, принадлежащих к роду *Magnolia* [93], обладает мощным антиоксидантным, противовоспалительным, антиангиогенным и противоопухолевым потенциалами и вызывает ФП в клетках ОМЛ [93].

Теломераза обеспечивает репликативное бессмертие при большинстве видов рака, включая ОМЛ. Имителстат является первым в своем классе ингибитором теломеразы с клинической эффективностью при миелофиброзе и миелодиспластических синдромах. Он действует как мощный индуктор ФП через регуляцию метаболизма ПНЖК, способствуя активному ПОЛ и окислительному стрессу при ОМЛ [94].

Результаты проведенного анализа показали, что, несмотря на достигнутый прогресс, эффективность этих препаратов по сравнению со стандартными методами лечения ОМЛ все еще требует дальнейшей оценки. При внедрении индукторов ФП в клиническую практику для лечения ОМЛ необходимо принимать во внимание их безопасность, эффективность и долгосрочные эффекты. В дальнейших исследованиях следует учитывать также реальную чувствительность различных групп пациентов с ОМЛ к препаратам и методам лечения, а также индивидуальные характеристики пациентов. При таком подходе к разработке лекарственных средств может быть достигнуто заметное улучшение показателей выживаемости и качества жизни больных с данной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в изучении ФП при ОМЛ достигнут значительный прогресс. ФП – новая форма гибели клеток – отличается от апоптоза и обладает большим противоопухолевым потенциалом. Метаболические и генетические изменения в клетках ОМЛ создают благоприятную среду для ФП. Несколько его молекулярных мишеней, тесно связанных с ОМЛ,

включая GPX4, SLC7A11, FSP1 и DPP4, идентифицированы с помощью моделей ОМЛ. Кроме того, обнаружено, что некоторые препараты индуцируют ФП в клетках ОМЛ. Поскольку ФП участвует в метаболизме и окислительном стрессе клеток ОМЛ, изучение его роли в онкогенезе и лекарственной устойчивости ОМЛ может пролить свет на новые возможности лечения этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. Blood Rev 2019;36:70–87. DOI: 10.1016/j.blre.2019.04.005
2. Medinger M., Heim D., Halter J.P. et al. Diagnostik und therapie der akuten myeloischen leukämie. Ther Umsch 2019;76(9):481–6. DOI: 10.1024/0040-5930/a001126
3. Pelcovits A., Niroula R. Acute myeloid leukemia: a review. R I Med J (2013) 2020;103(3):38–40.
4. Döhner H., Wei A.H., Löwenberg B. Towards precision medicine for AML. Nat Rev Clin Oncol 2021;18(9):577–90. DOI: 10.1038/s41571-021-00509-w
5. Ren Y., Mao X., Xu H. et al. Ferroptosis and EMT: key targets for combating cancer progression and therapy resistance. Cell Mol Life Sci 2023;80(9):263. DOI: 10.1007/s00018-023-04907-4
6. Zhang C., Liu X., Jin S. et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance. Mol Cancer 2022;21(1):47. DOI: 10.1186/s12943-022-01530-y
7. Mou Y., Wang J., Wu J. et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. J Hematol Oncol 2019;12(1):34. DOI: 10.1186/s13045-019-0720-y
8. Lei G., Zhuang L., Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer. Nat Rev Cancer 2022;22(7):381–96. DOI: 10.1038/s41568-022-00459-0
9. Liang C., Zhang X., Yang M., Dong X. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy. Adv Mater 2019;31(51):e1904197. DOI: 10.1002/adma.201904197
10. Han C., Zheng J., Li F. et al. Novel prognostic signature for acute myeloid leukemia: bioinformatics analysis of combined CNV-driven and ferroptosis-related genes. Front Genet 2022;13:849437. DOI: 10.3389/fgene.2022.849437
11. Yu Y., Meng Y., Xu X. et al. A ferroptosis inducing and leukemic cell targeting drug nanocarrier formed by redox responsive cysteine polymer for acute myeloid leukemia therapy. ACS Nano 2023;17(4):3334–45. DOI: 10.1021/acsnano.2c06313
12. Борисова Л.М., Осипов В.Н., Голубева И.С. и др. Производные 3-гидроксихиназолина, аналоги эрастина, индуцируют ферроптоз в клетках карциномы молочной железы. Успехи молекулярной онкологии 2022;9(1):48–56. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-1-48-56
Borisova L.M., Osipov V.N., Golubeva I.S. et al. 3-Hydroxyquinazoline derivatives, analogues of erastin, induced ferroptosis in breast cancer cells. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2022;9(1):48–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-1-48-56
13. Liang D., Minikes A.M., Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling. Mol Cell 2022;82(12): 2215–27. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.03.022
14. Balihodzic A., Prinz F., Dengler M.A. et al. Non-coding RNAs and ferroptosis: potential implications for cancer therapy. Cell Death Differ 2022;29(6):1094–106. DOI: 10.1038/s41418-022-00998-x
15. Шевченко В.Е., Никифорова З.Н., Кушнир Т.И. и др.. Детерминанты ферроптоза – потенциальные терапевтические мишени стволовых клеток глиобластомы. Успехи молекулярной онкологии 2022;9(3):60–8. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-3-60-68
Shevchenko V.E., Nikiforova Z.N., Kushnir T.I. et al. Ferroptosis determinants – potential therapeutic targets glioblastoma stem cells. Uspekhi molekulyarnoy onkologii =Advances in Molecular Oncology 2022;9(3):60–8. (In Russ.). DOI:10.17650/2313-805X-2022-9-3-60-68
16. Li J., Cao F., Yin H.L. et al. Ferroptosis: past, present and future. Cell Death Dis 2020;11:88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2
17. Chen X., Li J., Kang R. et al. Ferroptosis: machinery and regulation. Autophagy 2021;17(9):2054–81. DOI: 10.1080/15548627.2020.1810918
18. Su Y., Zhao B., Zhou L. et al. Ferroptosis, a novel pharmacological mechanism of anti-cancer drugs. Cancer Lett 2020;483:127–36. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.02.015
19. Tang D., Chen X., Kang R. et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. Cell Res 2021;31(2):107–25. DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1
20. Liu Y., Wan Y., Jiang Y. et al. GPX4: the hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment. Biochim Biophys Acta Rev Cancer 2023;1878(3):188890. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188890
21. Forcina G.C., Dixon S.J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis. Proteomics 2019;19(18):e1800311. DOI: 10.1002/pmic.201800311
22. Xing K., Bian X., Shi D. et al. miR-612 enhances RSL3-induced ferroptosis of hepatocellular carcinoma cells via mevalonate pathway. J Hepatocell Carcinoma 2023;10:2173–85. DOI: 10.2147/JHC.S433332
23. Ou M., Jiang Y., Ji Y. et al. Role and mechanism of ferroptosis in neurological diseases. Mol Metab 2022;61:101502. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101502
24. Noe R., Inglese N., Romani P. et al. Organic selenium induces ferroptosis in pancreatic cancer cells. Redox Biol 2023;68:102962. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102962
25. Zheng J., Conrad M. The metabolic underpinnings of ferroptosis. Cell Metab 2020;32(6):920–37. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.011
26. Park E., Chung S.W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation. Cell Death Dis 2019;10(11):822. DOI: 10.1038/s41419-019-2064-5
27. Stockwell B.R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. Cell 2022;185(14):2401–21. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.003
28. Fuhrmann D.C., Brune B. A graphical journey through iron metabolism, microRNAs and hypoxia in ferroptosis. Redox Biol 2022;54:102365. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102365
29. Bayir H., Dixon S.J., Tyurina Y.Y. et al. Ferroptotic mechanisms and therapeutic targeting of iron metabolism and lipid peroxidation in the kidney. Nat Rev Nephrol 2023;19(5):315–36. DOI: 10.1038/s41581-023-00689-x
30. Grignano E., Birsen R., Chapuis N. From iron chelation to overload as a therapeutic strategy to induce ferroptosis in leukemic cells. Front Oncol 2020;10:586530. DOI: 10.3389/fonc.2020.586530
31. Zeng F., Nijiati S., Tang L. et al. Ferroptosis detection: from approaches to applications. Angew Chem Int Ed 2023;62(35):e202300379. DOI: 10.1002/anie.202300379
32. Chen X., Kang R., Kroemer G. et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. Nat Rev Clin Oncol 2021;18(5):280–96. DOI: 10.1038/s41571-020-00462-0
33. Koppula P., Zhuang L., Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. Protein Cell 2021;12(8):599–620. DOI: 10.1007/s13238-020-00789-5

34. Sun X., Ou Z., Xie M. et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death. Oncogene 2015;34(45):5617–25. DOI: 10.1038/onc.2015.32
35. Xia J., Si H., Yao W. et al. Research progress on the mechanism of ferroptosis and its clinical application. Exp Cell Res 2021;409(2):112932. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112932
36. Liu J., Zhang C., Wang J. et al. The regulation of ferroptosis by tumor suppressor p53 and its pathway. Int J Mol Sci 2020;21(21):8387. DOI: 10.3390/ijms21218387
37. Lei P., Bai T., Sun Y. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review. Front Physiol 2019;10:139. DOI: 10.3389/fphys.2019.00139
38. Xu R., Wang W., Zhang W. Ferroptosis and the bidirectional regulatory factor p53. Cell Death Discov 2023;9(1):197. DOI: 10.1038/s41420-023-01517-8
39. Wang H., Guo M., Wei H. et al. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures and advances in therapy. Signal Transduct Target Ther 2023;8(1):92. DOI: 10.1038/s41392-023-01347-1
40. Liu Y., Gu W. p53 in ferroptosis regulation: the new weapon for the old guardian. Cell Death Differ 2022;29(5):895–910. DOI: 10.1038/s41418-022-00943-y
41. Gong D., Chen M., Wang Y. et al. Role of ferroptosis on tumor progression and immunotherapy. Cell Death Discov 2022;8(1):427. DOI: 10.1038/s41420-022-01218-8
42. Liu Y., Gu W. The complexity of p53-mediated metabolic regulation in tumor suppression. Semin Cancer Biol 2022;85:4–32. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.03.010
43. Gao Y., Zhang H., Wang J. et al. Annexin A5 ameliorates traumatic brain injury-induced neuroinflammation and neuronal ferroptosis by modulating the NF-κB/HMGB1 and Nrf2/HO-1 pathways. Int Immunopharmacol 2023;114:109619. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109619
44. Ursini F., Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4. Free Radic Biol Med 2020;152:175–85. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027
45. Li D., Li Y. The interaction between ferroptosis and lipid metabolism in cancer. Signal Transduct Target Ther 2020;5(1):108. DOI: 10.1038/s41392-020-00216-5
46. Pope L.E., Dixon S.J. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism. Trends Cell Biol 2023;33(12):1077–87. DOI: 10.1016/j.tcb.2023.05.003
47. Zhao L., Zhou X., Xie F. et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy. Cancer Commun (Lond) 2022;42(2):88–116. DOI: 10.1002/cac2.12250
48. Song X., Zhu S., Chen P. et al. AMPK-mediated BECN1 phosphorylation promotes ferroptosis by directly blocking system Xc-activity. Curr Biol 2018;28(15):2388–99. DOI: 10.1016/j.cub.2018.05.094
49. Farge T., Saland E., de Toni F. et al. Chemotherapy-resistant human acute myeloid leukemia cells are not enriched for leukemic stem cells but require oxidative metabolism. Cancer Discov 2017;7(7):716–35. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0441
50. Auberger P., Favreau C., Savy C. et al. Emerging role of glutathione peroxidase 4 in myeloid cell lineage development and acute myeloid leukemia. Cell Mol Biol Lett 2024;29(1):98. DOI: 10.1186/s11658-024-00613-6
51. Zhong X., Zhang Z., Shen H. et al. Hepatic NF-κB-inducing kinase and inhibitor of NF-κB kinase subunit α promote liver oxidative stress, ferroptosis, and liver injury. Hepatol Commun 2021;5(10):1704–20. DOI: 10.1002/hep4.1757
52. Rushworth S.A., Zaitseva L., Murray M.Y. et al. High Nrf2 expression in human acute myeloid leukemia is driven by NF-κB and underlies chemo-resistance. Blood 2012;120(26):5188–98. DOI: 10.1182/blood-2012-04-422121
53. Akiyama H., Zhao R., Ostermann L.B. et al. Mitochondrial regulation of GPX4 inhibition-mediated ferroptosis in acute myeloid leukemia. Leukemia 2024;38(4):729–40. DOI: 10.1038/s41375-023-02117-2
54. Pabst T., Kortz L., Fiedler G.M. et al. The plasma lipidome in acute myeloid leukemia at diagnosis in relation to clinical disease features. BBA Clin 2017;7:105–14. DOI: 10.1016/j.bbacli.2017.03.002
55. Yin Z., Li F., Zhou Q. et al. A ferroptosis-related gene signature and immune infiltration patterns predict the overall survival in acute myeloid leukemia patients. Front Mol Biosci 2022;9:959738. DOI: 10.3389/fmolb.2022.959738
56. Prada-Arismendy J., Arroyave J.C., Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. Blood Rev 2017;31(1):63–76. DOI: 10.1016/j.blre.2016.08.005
57. Han C., Zheng J., Li F. et al. Novel prognostic signature for acute myeloid leukemia: bioinformatics analysis of combined CNV-driven and ferroptosis-related genes. Front Genet 2022;13:849437. DOI: 10.3389/fgene.2022.849437
58. Jiang B., Zhao Y., Shi M. et al. DNAJB6 promotes ferroptosis in esophageal squamous cell carcinoma. Dig Dis Sci 2020;65(7):1999–2008. DOI: 10.1007/s10620-019-05929-4
59. Meng E., Shevde L.A., Samant R.S. Retraction: Emerging roles and underlying molecular mechanisms of DNAJB6 in cancer. Oncotarget 2023;14:669. DOI: 10.18632/oncotarget.28439
60. Yan X.S., Sun Y.J., Du J. et al. Effects of ferroptosis-related gene HSPB1 on acute myeloid leukaemia. Int J Lab Hematol 2024;46(5):899–909. DOI: 10.1111/ijlh.14319
61. Ma Z., Ye W., Huang X. et al. The ferroptosis landscape in acute myeloid leukaemia. Aging (Albany NY) 2023;15(22):13486–503. DOI: 10.18632/aging.205257
62. Sun Q., Liu D., Cui W. et al. Cholesterol-mediated ferroptosis suppression reveals essential roles of coenzyme Q and squalene. Commun Biol 2023;6(1):1108. DOI: 10.1038/s42003-023-05477-8
63. Shi J., Wu P., Sheng L. et al. Ferroptosis-related gene signature predicts the prognosis of papillary thyroid carcinoma. Cancer Cell Int 2021;21(1):669. DOI: 10.1186/s12935-021-02389-7
64. Bhanot H., Weisberg E.L., Reddy M.M. et al. Acute myeloid leukemia cells require 6-phosphogluconate dehydrogenase for cell growth and NADPH-dependent metabolic reprogramming. Oncotarget 2017;8(40):67639–50. DOI: 10.18632/oncotarget.18797
65. Song Y., Tian S., Zhang P. et al. Construction and validation of a novel ferroptosis-related prognostic model for acute myeloid leukaemia. Front Genet 2021;12:708699. DOI: 10.3389/fgene.2021.708699
66. Dixon S.J., Patel D.N., Welsch M. et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic-reticulum stress and ferroptosis. eLife 2014;3:e02523. DOI: 10.7554/eLife.02523
67. Zhang X., Peng T., Li C. et al. Inhibition of CISD1 alleviates mitochondrial dysfunction and ferroptosis in mice with acute lung injury. Int Immunopharmacol 2024;130:111685. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111685
68. Xie Y., Zhu S., Song X. et al. The tumour suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity. Cell Rep 2017;20(7):1692–704. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.055
69. Kang R., Kroemer G., Tang D. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network. Free Radic Biol Med 2019;133:162–8. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.074
70. Shin D., Kim E.H., Lee J. et al. Nrf2 inhibition reverses resistance to GPX4 inhibitor-induced ferroptosis in head and neck cancer. Free Radic Biol Med 2018;129:454–62. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.426
71. Wei J., Nai G.Y., Dai Y. et al. Dipetidyl peptidase-4 and transferrin receptor serve as prognostic biomarkers for acute myeloid leukemia. Ann Transl Med 2021;9(17):1381. DOI: 10.21037/atm-21-3368
72. Wei J., Xie Q., Liu X. et al. Identification of the prognostic value of glutathione peroxidases expression levels in acute myeloid leukemia. Ann Transl Med 2020;8(11):678. DOI: 10.21037/atm 20 3296
73. Zhang L., Song A., Yang Q.C. et al. Integration of AIEgens into covalent organic frameworks for pyroptosis- and ferroptosis-primed cancer immunotherapy. Nat Commun 2023;14(1):5355. DOI: 10.1038/s41467-023-41121-z

74. Wang J., Zhuo Z., Wang Y. et al. Identification and validation of a prognostic risk-scoring model based on ferroptosis-associated cluster in acute myeloid leukaemia. Front Cell Dev Biol 2021;9:800267. DOI: 10.3389/fcell.2021.800267
75. Ruvolo P.P., Ma H., Ruvolo V.R. et al. LGALS1 acts as a pro-survival molecule in AML. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res 2020;1867(10):118785. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2020.118785
76. Zhu W., Liu D., Lu Y. et al. PHKG2 regulates RSL3-induced ferroptosis in Helicobacter pylori-related gastric cancer. Arch Biochem Biophys 2023;740:109560. DOI: 10.1016/j.abb.2023.109560
77. Sabatier M., Birsen R., Lauture L. et al. C/EBPα confers dependence on fatty-acid anabolic pathways and vulnerability to lipid oxidative-stress-induced ferroptosis in FLT3-mutant leukaemia. Cancer Discov 2023;13(7):1720–47. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0411
78. Chen X., Hu S., Han Y. et al. Ferroptosis-related STEAP3 acts as predictor and regulator in diffuse large B-cell lymphoma through immune infiltration. Clin Exp Med 2023;23(6):2601–17. DOI: 10.1007/s10238-023-00996-4
79. Dai E., Han L., Liu J. et al. Ferroptotic damage promotes pancreatic tumourigenesis through a TMEM173/STING-dependent DNA-sensor pathway. Nat Commun 2020;11(1):6339. DOI: 10.1038/s41467-020-20154-8
80. Sadeghi M., Moslehi A., Kheiry H. et al. The sensitivity of acute myeloid leukaemia cells to cytarabine is increased by suppressing the expression of heme oxygenase-1 and hypoxia-inducible factor-1α. Cancer Cell Int 2024;24(1):217. DOI: 10.1186/s12935-024-03393-3
81. Chen X., Song X., Li J. et al. Identification of HPCAL1 as a specific autophagy receptor involved in ferroptosis. Autophagy 2023;19(1):54–74. DOI: 10.1080/15548627.2022.2059170
82. Zhang H., Sun C., Sun Q. et al. Susceptibility of acute myeloid leukaemia cells to ferroptosis and evasion strategies. Front Mol Biosci 2023;10:1275774. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1275774
83. Liu J., Kang R., Tang D. Signaling pathways and defence mechanisms of ferroptosis. FEBS J 2022;289(22):7038–50. DOI: 10.1111/febs.16059
84. Cui J., Wang Y., Tian X. et al. LPCAT3 is transcriptionally regulated by YAP/ZEB/EP300 and collaborates with ACSL4 and YAP to determine ferroptosis sensitivity. Antioxid Redox Signal 2023;39(7–9): 491–511. DOI: 10.1089/ars.2023.0237
85. Strickland S.A., Vey N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. Crit Rev Oncol Hematol 2022;171:103607. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103607
86. Roberts D., Langston A.A., Heffner L.T. Acute myeloid leukemia in young adults: does everyone need a transplant? J Oncol Pract 2019;15(6):315–20. DOI: 10.1200/JOP.18.00574
87. Li Q., Su R., Bao X. et al. Glycyrrhetinic acid nanoparticles combined with ferrotherapy for improved cancer immunotherapy. Acta Biomater 2022;144:109–20. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.03.030
88. Diao J., Jia Y., Dai E. et al. Ferroptotic therapy in cancer: benefits, side effects, and risks. Mol Cancer 2024;23(1):89. DOI: 10.1186/s12943-024-01999-9
89. Su R., Dong L., Li Y. et al. Targeting FTO suppresses cancer stem cell maintenance and immune evasion. Cancer Cell 2020;38(1):79–96. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.04.017
90. Wen Q., Liu J., Kang R. et al. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis. Biochem Biophys Res Commun 2019;510(2):278–83. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.090
91. Chen G.Q., Benthani F.A., Wu J. et al. Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis. Cell Death Differ 2020;27(1):242–54. DOI: 10.1038/s41418-019-0352-3
92. Zhu H.Y., Huang Z.X., Chen G.Q. et al. Typhaneoside prevents acute myeloid leukemia through suppressing proliferation and inducing ferroptosis associated with autophagy. Biochem Biophys Res Commun 2019;516(4):1265–71. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.06.070
93. Lai X., Sun Y., Zhang X. et al. Honokiol induces ferroptosis by upregulating HMOX1 in acute myeloid leukemia cells. Front Pharmacol 2022;13:897791. DOI: 10.3389/fphar.2022.897791
94. Bruedigam C., Porter A.H., Song A. et al. Imetelstat-mediated alterations in fatty acid metabolism to induce ferroptosis as a therapeutic strategy for acute myeloid leukemia. Nat Cancer 2024;5(1):47–65. DOI: 10.1038/s43018-023-00653-5

Вклад авторов
В.Е. Шевченко: проведение системного анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Т.И. Кушнир: анализ данных литературы;
М.В. Гудкова: систематизация данных, редактирование;
Н.Е. Арноцкая: обзор литературы по теме статьи.
Autrors' contributions
V.E. Shevchenko: system analysis, analysis of the received data, article writing;
T.I. Kushnir: analysis of literature data;
M.V. Gudkova: data systematization, editing
N.E. Arnotskaya: literature review on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.Е. Шевченко / V.E. Shevchenko: https://orcid.org/0000-0002-0401-9900
Т.И. Кушнир / T.I. Kushnir: https://orcid.org/0000-0001-9626-6847
М.В. Гудкова/ M.V. Gudkova: https://orcid.org/0000-0003-2694-5232
Н.Е. Арноцкая / N.E. Arnotskaya: https://orcid.org/0000-0002-0154-8604

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетного проекта по теме «Разработка тест-системы для оценки и последующей коррекции статуса ферроптоза в гемопоэтических стволовых клетках стареющего организма человека» (проект № 2025-5).
Funding. The work was carried out within the framework of the budget project on the topic "Development of a test system for the assessment and subsequent correction of the ferroptosis status in hematopoietic stem cells of the aging human body" (project No. 2025-5).

Статья поступила: 01.06.2025. **Принята к публикации:** 11.06.2025. **Опубликована онлайн:** 23.06.2025.
Article submitted: 01.06.2025. **Accepted for publication:** 11.06.2025. **Published online:** 23.06.2025.