

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-3-10-18>

# Особенности регуляции гепсидина и ферропортина у онкологических больных (литературный обзор)

В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, Т.В. Давыдова, М.М. Добровольская

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

**Контакты:** Валентина Николаевна Блиндарь [bld51@list.ru](mailto:bld51@list.ru)

**Введение.** Пути приобретения, оттока, хранения и регуляция железа нарушены при раке, что позволяет предположить то, что перепрограммирование метаболизма железа – один из центральных аспектов выживания опухолевых клеток.

**Цель исследования** – обзор и обобщение современных литературных данных об особенностях регуляции гепсидина, ферропортина и перспективах коррекции метаболизма железа у онкологических больных.

**Материалы и методы.** В работе представлены результаты международных и отечественных исследований особенностей метаболизма железа и перспективы коррекции его показателей у онкологических больных. Поиск соответствующих источников произведен в системах Web of Science, PubMed, Medline, eLibrary.ru за период 1988–2023 гг. Из проанализированных исследований 61, наиболее актуальное, было использовано для написания систематического обзора.

**Результаты.** За последнее десятилетие появилось новое понимание роли белков, в частности гепсидина и ферропортина, которые регулируют клеточное железо, в росте рака, его ангиогенезе и метастазировании. Появляются новые методы лечения с модифицирующими гепсидин стратегиями и стабилизаторами факторов, индуцируемых гипоксией, но их терапевтическая эффективность для коррекции метаболизма железа у онкологических больных нуждается в оценке и клинических испытаниях.

**Заключение.** Анализ литературных данных показал высокую актуальность исследований особенностей регуляции гепсидина и ферропортина у онкологических больных и необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

**Ключевые слова:** метаболизм железа, онкологические больные, гепсидин, ферропортин

**Для цитирования:** Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В., Добровольская М.М. Особенности регуляции гепсидина и ферропортина у онкологических больных (литературный обзор). Российский биотерапевтический журнал 2023;22(3):10–18. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-3-10-18

## Features of regulation of hepcidin and ferroportin in cancer patients (literary review)

Valentina N. Blindar, Galina N. Zubrikhina, Tatiana V. Davydova, Marina M. Dobrovolskaya

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

**Contacts:** Valentina Nikolaevna Blindar [bld51@list.ru](mailto:bld51@list.ru)

**Background.** The pathways of iron acquisition, outflow, storage and regulation are disrupted in cancer, which suggests that the reprogramming of iron metabolism is one of the central aspects of the survival of tumor cells.

**Aim.** Is to review and generalize modern literature data on the regulation of hepcidin, ferroportin and prospects for the correction of iron metabolism in cancer patients.

**Materials and Methods.** The paper presents the results of international and domestic studies of the peculiarities of iron metabolism and the prospects for its correction in cancer patients. The search for relevant sources was carried out in the Web of Science, PubMed, Medline, eLibrary.ru systems for 1988–2023. Of the analyzed studies 61, the most relevant, were used to write a systematic review.

**Results.** Over the past decade, a new understanding has emerged of the role of proteins, in particular hepcidin and ferroportin, which regulate cellular iron in cancer growth, angiogenesis and metastasis. New treatment methods

with hepcidin-modifying strategies and stabilizers of hypoxia-induced factors are emerging, but their therapeutic efficacy for correcting iron metabolism in cancer patients needs to be evaluated and clinical trials.

**Conclusion.** Analysis of the literature data has shown the high relevance of studies of the regulation of hepcidin and ferroportin in cancer patients and the need for further study of this problem.

**Keywords:** iron metabolism, cancer patients, hepcidin, ferroportin

**For citation:** Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Davydova T.V., Dobrovolskaya M.M. Features of regulation of hepcidin and ferroportin in cancer patients (literary review). Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(3):10–18. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-3-10-18

## Введение

Представление о метаболизме железа в опухолевых клетках значительно изменилось за последние годы. Многие белки, участвующие в регуляции метаболизма железа, показали высокую экспрессию, и они, по-видимому, могут влиять на пролиферацию и метастазирование при раке. У онкологических больных часто выявляют высокий уровень сывороточного гепсидина [1–5].

**Цель исследования** — обзор и обобщение современных литературных данных об особенностях регуляции гепсидина, ферропортина и перспективах коррекции метаболизма железа у онкологических больных.

## Материалы и методы

В работе представлены результаты международных и отечественных исследований особенностей метаболизма железа и перспективы коррекции его показателей у онкологических больных. Поиск соответствующих источников произведен в системах Web of Science, PubMed, Medline, eLibrary.ru за период 1988–2023 гг. Из проанализированных исследований 61, наиболее актуальное, было использовано для написания систематического обзора.

## Результаты

Гепсидин — гормон, представляющий пептид из 25 аминокислот, вырабатываемый в печени, участвует в регуляции метаболизма и транспорта железа в организме, играет важную роль в развитии анемии при хронических заболеваниях, обусловленной активацией провоспалительных цитокинов у онкологических больных. Исследователи полагают то, что специфический цитокин, известный как интерлейкин-6 (ИЛ-6), в большинстве случаев стимулирует выработку гепсидина, хотя последний также может вырабатываться в ответ на воспаление путями, не связанными с ИЛ-6. Избыток гепсидина приводит к тому, что слишком много железа задерживается в клетках, снижая количество железа, доступного для производства гемоглобина, что приводит к анемии с нарушением метаболизма железа. Большинство авторов считают, что гепсидин — ключевой фактор, влияющий на развитие цитокин-индуцированной анемии [1, 3, 6].

В настоящее время разработан и применяется в практике сывороточный иммуноферментный анализ (ИФА) гепсидина. Исследования [6, 7, 8, 9] показали неопределяемые или низкие концентрации гепсидина в сыворотке крови у пациентов с железодефицитной анемией (ферритин <10 нг/мл) и гемохроматозом, высокие — у пациентов с воспалением (С-реактивный белок >10 мг/л), множественной миеломой или хроническим заболеванием почек. Метод исследования гепсидина с помощью ИФА в сыворотке или плазме крови дает точные и воспроизводимые результаты, которые надлежащим образом отражают физиологические, патологические и генетические процессы, а также информацию об этиологии заболеваний, связанных с железом.

Ферропортин и гепсидин являются критически важными белками для регуляции системного гомеостаза железа. Ферропортин — единственный белок с известным механизмом экспорта внутриклеточного железа, не связанного с гемом; его стабильность регулируется гормоном гепсидином. В работе [10] продемонстрировано то, что как ферропортин, так и гепсидин экспрессируются в культивируемых эпителиальных клетках молочной железы человека и что гепсидин регулирует ферропортин в этих клетках.

Ряд публикаций указывают на то, что центральная передача сигналов гомеостаза железа, ось «гепсидин — ферропортин» искаженно регулируются при раке. Тем не менее механизмы неправильной регуляции экспрессии связанных с железом генов по этой передаче сигналов при раке остаются в значительной степени неизвестными. Недавние исследования подтверждают то, что нарушение гомеостаза железа при раке происходит из-за аномальной регуляции гепсидина и ферропортина, оба из которых имеют прогностическое значение у онкологических больных [1, 4].

Избыточная экспрессия гепсидина предотвращает экспорт железа посредством деградации ферропортина, основного клеточного транспортера железа, и тем самым увеличивает пул железа в опухолевых клетках, помогая им выживать и размножаться [1, 11]. Сами опухолевые клетки могут быть источником этого белка или провоспалительных цитокинов. Ряд авторов наблюдали повышенный уровень гепсидина при злокачественных опухолях молочной железы

по сравнению с доброкачественными заболеваниями [6, 11]. В свою очередь, избыток гепсидина может снижать всасывание железа из кишечника и блокировать утилизацию железа в костном мозге. Железо может быть в избытке в костном мозге, но не всасываться и не поступать в кровоток, поэтому оно недоступно для эритропоэза (ЕРО): развивается функциональный дефицит железа. Эффективное лечение анемии и восстановление метаболизма железа могут привести к улучшению качества жизни и повышению выживаемости больных со злокачественными опухолями, теоретически — к замедлению прогрессирования процесса и повышению эффективности противоопухолевой терапии [7, 12–15].

Экспериментально доказано то, что повышенная продукция гепсидина при воспалениях осуществляется посредством провоспалительных цитокинов, наиболее эффективный из которых — ИЛ-6. Показано, что уровень ИЛ-6 часто увеличивается и коррелирует с уровнем гепсидина [16, 17]. Вместе с тем на ранних стадиях рака, в частности рака молочной железы, не выявлено тесной корреляции между воспалительными стимулами и увеличением гепсидина, о чем свидетельствовало и наше исследование, проведенное ранее у 37 больных раком молочной железы и у 30 здоровых женщин с помощью ИФА [3, 6, 9]. Показатели гепсидина в контрольной группе колебались в пределах 0,8–7,5 нг/мл, в среднем они составили  $4,6 \pm 0,06$  нг/мл. При этом у больных раком молочной железы и железодефицитной анемией значения гепсидина были ниже 4,6 нг/мл, а при функциональном дефиците железа значительно превышали пороговые значения нормы ( $>25$  нг/мл). Следует отметить то, что выявлены статистически значимые более высокие значения гепсидина у пациенток с III–IV стадией по сравнению с группой больных с I–II стадией рака молочной железы.

В ряде работ отмечена корреляция высокого уровня ИЛ-6 с агрессивным поведением опухоли, неблагоприятным гистологическим подтипом и метастатическим потенциалом [17]. Эти наблюдения также подтверждены исследованиями пациентов с метастатическим раком молочной железы, где уровень ИЛ-6 в сыворотке значительно коррелировал с уровнем сывороточного гепсидина [18, 19].

Нарушения модуляторов железа при раке вызывают изменения гомеостаза железа. Пути приобретения, оттока, хранения и регуляция железа нарушены при раке, что позволяет предположить то, что перепрограммирование метаболизма железа — один из центральных аспектов выживания опухолевых клеток. Железо — важный микроэлемент, способствующий пролиферации и росту клеток. Однако железо также участвует в окислительно-восстановительных процессах и образовании свободных радикалов. Сле-

довательно, железо может способствовать как иницированию, так и росту опухоли [1–3, 5, 6]. Клинические исследования обнаружили, что существует положительная корреляция между содержанием железа в организме и риском развития опухолей [20–22]. При этом в ряде исследований документально подтверждено то, что уменьшение поступления железа в опухолевые клетки может препятствовать росту опухоли на экспериментальных моделях [22] и даже у пациентов с различными видами рака [23–25].

Свободное нехелатированное железо вследствие его каталитического действия в одной из редокс-реакций ( $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} \text{OH}^- + \text{HO}$ ) образует гидроксильные радикалы, которые могут вызывать гибель клеток в результате пероксидативного повреждения клеточных мембран. Токсичность свободного двухвалентного железа объясняется его способностью запускать цепные свободно-радикальные реакции, приводящие к перекисному окислению липидов в биологических мембранах, повреждению структуры белков и нуклеиновых кислот [20]. Канцерогенный эффект железа может быть обусловлен несколькими факторами, такими как гиперпродукция активных форм кислорода и свободных радикалов через железо-зависимую реакцию Фентона, индукцию транскрипционных факторов, чувствительных к окислению, и провоспалительных цитокинов, а также передачу сигналов железо-опосредованной гипоксии [26].

Гипоксия в опухолях — прежде всего патофизиологическое следствие структурно-функционального нарушения микроциркуляции и ухудшения условий диффузии. Опухолевая гипоксия, по всей вероятности, тесно связана с распространением опухоли, злокачественной прогрессией и резистентностью к терапии, и таким образом она стала центральной проблемой физиологии опухолей и лечения рака [26, 27]. Гипоксические области, области пониженного уровня кислорода в тканях обнаруживаются во многих солидных опухолях, возникающих в результате неупорядоченной сосудистой сети, развившейся для снабжения кислородом быстро растущей опухоли. Гипоксия обычно возникает в солидных опухолях на расстоянии примерно 100 мкм от функционального кровеносного сосуда. Опухоли могут преодолеть ограничения пролиферации, вызванные стрессовой микросредой, путем стимуляции образования новых кровеносных сосудов за счет высвобождения индуцируемых гипоксией ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов, для развития нового кровоснабжения [27, 28].

В условиях гипоксии в опухолевых клетках глубокие изменения претерпевают сигнальные пути, регулирующие метаболизм, энергетический обмен, пролиферацию, ангиогенез и клеточную гибель.

Выраженная адаптация к гипоксии канцерогенных клеток позволяет им не только выживать, активно расти и делиться, но и проявлять резистентность к терапии. В связи с этим сигнальные пути гипоксии и их мишени выступают в качестве многообещающих новых мишеней для терапевтических воздействий на канцерогенез [29, 30]. У онкологических больных гипоксия опухоли приводит к неблагоприятному прогнозу [31] из-за возможности повышения злокачественности, устойчивости как к химиотерапии, так и к лучевой терапии, а также повышенной вероятности метастазирования [31, 32]. Среди генов, активированных при гипоксии, значительный интерес представляют гены, участвующие в опухолевом ангиогенезе. В злокачественных клетках в состоянии кислородного голодания меняется метаболизм, включаются механизмы приспособления. В результате гипоксии активизируются гены семейства *HIF-1* (hypoxia-inducible factors). Эти гены, в свою очередь, могут запустить серию молекулярных aberrаций, в частности усиливается продукция фактора роста эндотелия сосудов [30–32].

Снижение активности таких генов тормозит рост опухоли. Однако гипоксия не только стимулирует образование сосудов в опухолях, но и влияет на взаимодействие между опухолевыми клетками, а также на их связь с внеклеточным матриксом. Так, установлено то, что гипоксия подавляет экспрессию Е-кадгерина в эндотелиальных клетках микрососудов. Потеря кадгерина, участвующего в межклеточных контактах, рассматривается как начальный этап в опухолевом прогрессировании. Нарушение межклеточного взаимодействия и потеря контактного торможения деления канцерогенных клеток играют также важную роль в их последующем метастазировании. Гипоксия опухоли ответственна за селективный отбор мутантных и канцерогенных генов [29–32].

Изучение роли железа за последние годы показало то, что белки, участвующие в метаболизме железа, могут быть многофункциональными и способствовать развитию злокачественных новообразований независимо от их основной роли в метаболизме железа. В то же время гипоксия опухолевой ткани, как уже говорилось, при анемии может ассоциироваться с резистентностью к химио- и лучевой терапии, стимуляцией генетических мутаций и ангиогенеза, которые затрудняют контроль опухолевого роста. В многочисленных исследованиях с помощью многофакторного анализа подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза [33–35]. В ряде исследований авторы обнаружили повышенный уровень гепсидина в сыворотке крови у больных раком молочной железы, который ассоциировался с развитием анемического синдрома [3, 4, 36]. Снижение

уровня гепсидина в печени путем введения гепарина ограничивало онкогенные свойства опухолевых клеток молочной железы. Исследование доказало то, что повышенное содержание железа, костного морфогенетического белка 6 (BMP6) и ИЛ-6 совместно способствует синтезу печеночного гепсидина. Костные морфогенетические белки (BMPs – bone morphogenetic proteins) – группа факторов роста, иногда относимых к цитокинам, первоначально открыты благодаря их способности воздействовать на формирование кости и хряща. Сегодня известно то, что BMP – одна из основных групп морфогенетических сигнальных белков, которые организуют построение тканей в организме человека. Важность BMP иллюстрируется тем, что нарушения их работы связаны с многочисленными патологиями. Особенно часто нарушения регуляции сигнальной системы BMP встречаются у онкологических больных [37].

X.N. Shao и соавт. была проведена сравнительная оценка диагностической ценности гепсидина, BMP6 и ИЛ-6 при раке молочной железы и его метастазах в кости. Оказалось, что гепсидин имел более высокую диагностическую ценность как для рака молочной железы, так и для рака молочной железы с метастазами в кости, чем BMP6 и ИЛ-6. Авторы считают то, что гепсидин информативен в качестве потенциального прогностического маркера для наблюдения за пациентами с метастазами рака молочной железы в кости [15].

Ряд исследователей [15, 37, 38] придерживаются указанной позиции, что повышенное содержание железа, BMP6 и ИЛ-6 совместно способствует синтезу печеночного гепсидина. Экспрессия гепсидина была незначительно увеличена в опухолях молочной железы по сравнению с соседними нормальными тканями. Напротив, концентрация ферропортина была значительно снижена в опухолях молочной железы, особенно в злокачественных опухолях, по сравнению с нормальными тканями. Повышение концентрации ферропортина ингибировало пролиферацию клеток *in vitro* и *in vivo*, подавляя экспрессию гепсидина в злокачественных клетках. Кроме того, авторами было продемонстрировано то, что повышенный уровень ИЛ-6 совместно с гепсидином усиливает туморогенные эффекты железа за счет увеличения клеточного роста. Объединенные данные в целом расшифровали механизм, который изменил передачу сигналов оси «гепсидин – ферропортин» при раке молочной железы. Таким образом, нацеливание на передачу сигналов оси «гепсидин – ферропортин» может представлять собой многообещающий подход к терапии опухолей.

Модуляция гепсидина обещает обнадеживающие клинические перспективы. С момента открытия гепсидина в 2001 г. активно развивались стратегии,



направленные на коррекцию его избытка или дефицита, причем несколько препаратов уже проходили клинические испытания и многие другие находились на стадии доклинических исследований [39]. Были изучены нейтрализующие антитела к гепсидину [40], низкомолекулярные ингибиторы пути BMP/SMAD (small mothers against decapentaplegic) [41], технология siRNA и антисмысловых олигонуклеотидов [42], а также миметики гепсидина (мини-гепсидины) [43], которые подавляют или индуцируют экспрессию гепсидина.

Существует несколько механизмов воздействия на уровень гепсидина в сыворотке: ингибирование продукции гепсидина через BMP-путь (секвестрация BMP, ингибирование рецепторов BMP, ингибирование корецепторов BMP) и ингибирование сигналов ИЛ-6. BMP — мощные индукторы продукции гепсидина. Ингибиторы сигнальной системы BMP могут непосредственно секвестрировать внеклеточные BMP, предотвращать активацию рецептора BMP или ингибировать внутриклеточные SMAD-сигналы. Субстраты рецептора BMP I типа включают недавно идентифицированное семейство белков — белки SMAD, которые играют центральную роль в передаче сигналов BMP от рецептора к генам-мишеням в ядре [38]. Принимая во внимание важность передачи сигналов BMP/SMAD не только в связанной с железом регуляции экспрессии гепсидина, но и в экспрессии гепсидина, связанной с воспалением, в доклинических исследованиях изучалось влияние ингибиторов пути BMP — SMAD на прогрессирование заболевания [38].

Все эти подходы эффективно снижают продукцию гепсидина. В частности, ряд авторов полагают, что гепарин, являющийся гликозаминогликаном, способен непосредственно связываться с BMP [44, 45]. М. Poli и соавт. показали: коммерчески доступный гепарин ингибирует продукцию гепсидина в клетках гепатоцеллюлярной карциномы *in vitro*. Помимо того, гепарин эффективно снижает уровень гепсидина в печени в мышинной модели и в сыворотке крови у пациентов на 15–20 % [46]. Однако из-за антикоагулянтных свойств гепарина применение его ограничено. Тем не менее работы в этом направлении проводились [47].

Исследование гепарина в качестве антагониста гепсидина привело к созданию химически модифицированных gs-гепаринов (glycol-split), которые характеризуются сниженной антикоагулянтной способностью и сохраняют способность снижать продукцию гепсидина. Применение gs-гепаринов, снижающих продукцию гепсидина, продемонстрировало то, что циркулирующий гепсидин, секретируемый печенью, оказывает сильное влияние на ферропортин-опосредованный экспорт железа в опухолевых клетках, а дефицит гепсидина приводит к увеличению выхода

железа из опухолевых клеток с последующим подавлением роста опухоли [46, 47].

L. Borsig выявил новый ингибирующий эффект гепарина на прогрессирование рака молочной железы за счет подавления гепсидина, который, несомненно, вносит вклад в общие противоопухолевые эффекты, опосредованные гепарином; между тем раньше этот механизм не был признан [48].

Экспериментально доказана и роль эритроферона (ERFE — erythroferrone) в снижении высокого уровня гепсидина. ERFE является регулятором гомеостаза железа, управляемым EPO. ERFE опосредует подавление гормона гепсидина для увеличения абсорбции железа и мобилизации железа из запасов. ERFE — недавно обнаруженный гормон, высвобождаемый из эритробластов, который осуществляет регрессию гепсидина во время EPO. У мышей с дефицитом ERFE наблюдалась отсроченная частичная коррекция анемии, вызванная термически обработанной *Brucella abortus* [49]. Эти данные говорят о том, что введение ERFE может повышать сниженные показатели при анемиях, связанных с повышенным уровнем гепсидина. Фармацевтическая компания Silarus Therapeutics (США) продолжает дальнейшее развитие ERFE-направленной терапии для лечения нарушений метаболизма железа [49, 50]. Секретция ERFE ингибирует экспрессию гепсидина путем секвестрации нескольких членов семейства BMP для повышения доступности железа для EPO [50].

Как уже упоминалось, метаболизм железа контролируется гепсидином. Продукция гепсидина индуцируется воспалением и вызывает секвестрацию железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы, подавляя EPO и снижая активность агентов, стимулирующих EPO. По этой причине нейтрализация гепсидина была предложена в качестве терапевтического лечения анемии. Авторами [51] представлена разработка препарата с использованием человеческих антител к гепсидину в качестве потенциального терапевтического средства для лечения анемии и других нарушений метаболизма железа. Антитело 12B9m было сочтено подходящим кандидатом для использования в качестве потенциального терапевтического средства для лечения анемии у пациентов с заболеванием почек или раком [51]. Впоследствии было доказано, что 12B9m увеличивает уровень железа в сыворотке, лечит EPO-рефрактерную анемию при совместном назначении EPO в мышинной модели. В этой модели лечение 12B9m увеличивало среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, а при совместном лечении с EPO дополнительно увеличивались уровни гемоглобина и железа в сыворотке, число ретикулоцитов, средний объем эритроцитов [52].

Отдельный подход к коррекции нарушений, связанных с перегрузками железом из-за гепсидина,

заключается в нарушении функции гепсидина. Несколько фармацевтических компаний разрабатывали терапию, нацеленную непосредственно на гепсидин. Так, компания Pieris Pharmaceuticals Inc. (США) работала с PRS-080 — антикалином, направленным против гепсидина. Антикарины представляют собой небольшие лиганд-связывающие белки, основанные на липокалиновом каркасе. Антикарины имеют несколько потенциальных преимуществ перед антителами, которые были резюмированы выше. PRS-050 эффективно нейтрализовали активность гепсидина *in vitro* и в мышинной модели *in vivo* [53]. Другой антикалин, разработанный Pieris Pharmaceuticals Inc., хорошо переносился в ходе исследования 1-й фазы. Компанией Pieris Pharmaceuticals Inc. было инициировано испытание 2-й фазы у пациентов с хроническим заболеванием почек, страдающих от функциональной железодефицитной анемии [54].

В 2017 г. были доложены результаты 1-й фазы клинических испытаний применения препарата LY2787106 у пациентов, страдающих анемией, ассоциированной с раком. LY2787106 является полностью гуманизированным моноклональным антителом с высоким аффинностью к человеческому гепсидину. В 1-й фазе испытания оценивались безопасность, фармакокинетика, фармакодинамика и эффективность (воздействие на уровень железа в сыворотке, ретикулоциты и гемоглобин) этого препарата [55]. Кроме того, апробировались антитела против ИЛ-6. В настоящий момент установлено, что ИЛ-6 синтезируется как нормальными, так и опухолевыми клетками различного гистогенеза. Несколько исследований основаны на том, что оцениваемый ИЛ-6 связан со многими типами опухолей, такими как рак молочной железы, колоректальный рак, рак легких, рак яичников и лимфомы [2–4]. Ряд авторов [2–4, 56] считают, что показатели ИЛ-6 коррелируют с агрессивным ростом опухоли и ответом на терапию при многих типах рака. Показана возможность использования ИЛ-6 в качестве маркера агрессивности клинического течения рака яичников. ИЛ-6 может способствовать канцерогенезу через несколько механизмов, включая подавление апоптоза, выживание, пролиферацию, ангиогенез, инвазивность, метастазирование и метаболизм опухолевых клеток. Во время воспаления молекулы ИЛ-6, передавая сигнал через JAK2 и STAT3, стимулируют продукцию гепсидина. Сигнальный путь JAK — STAT представляет собой цепочку взаимодействий между белками в клетке и участвует в таких процессах, как иммунитет, деление клеток, гибель клеток и образование опухоли. Этот путь передает информацию от химических сигналов вне клетки к клеточному ядру, что приводит к активации генов посредством транскрипции [56].

Терапия, направленная на ИЛ-6, показала эффективность в снижении уровня гепсидина и коррекции анемии. Так, препарат siltuximab (Sylvant™) — химерное моноклональное антитело, направленное против ИЛ-6 и одобренное управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA — Food and Drug Administration) для использования при мультицентрической болезни Кастлемана (multicentric Castleman disease). В ретроспективном анализе клинического испытания 1-й фазы siltuximab снижает уровень гепсидина в сыворотке крови у 97 % пациентов со множественной миеломой или болезнью Кастлемана [57]. Полученные данные подтверждают возможность использования siltuximab (Sylvant™) для лечения анемии хронического воспаления.

Другой препарат — tocilizumab (Actemra®) — представляет собой гуманизированное антитело к рецептору ИЛ-6, одобренное FDA для использования при ревматоидном и ювенильном идиопатическом артрите. Было показано то, что tocilizumab снижает уровень гепсидина в сыворотке у пациентов с болезнью Кастлемана. В клинических исследованиях tocilizumab предотвращал индуцированную ИЛ-6 экспрессию гепсидина в клетках гепатомы *in vitro* и уменьшал у пациентов уровень гепсидина в сыворотке [57].

Еще одна возможность нацелиться на избыток железа в опухолевых клетках заключается в индукции ферроптоза — железозависимой и управляемой перекисным окислением формы гибели клеток. В ряде работ продемонстрировано, что этот тип гибели клеток осуществляется через супрессор опухоли p53, что предполагает естественную противоопухолевую роль ферроптоза [58, 59].

Примечательно, что особенно резистентные к терапии и толерантные к лекарствам опухолевые клетки склонны к ферроптозу [60, 61]. Так, можно предположить то, что индукторы ферроптоза появятся как новые и довольно избирательные противораковые препараты.

### Заключение

Таким образом, в настоящее время широко признано то, что гомеостаз железа нарушается при многих видах рака. Действительно, несколько белков гомеостаза, в частности гепсидин и ферропортин, могут быть ответственны за инициацию, пролиферацию и метастатическое распространение опухолей. Большое количество исследований продемонстрировало потенциальную клиническую ценность использования этих белков в качестве прогностических биомаркеров злокачественности и ответа на противораковое лечение. Кроме того, железо, присутствующее в раковых клетках, и важность железа

в сигнальных путях гибели клеток ферроптоза побуждали к разработке терапевтических стратегий против поздних стадий или резистентного рака. В числе наиболее перспективных будущих направлений для применения модуляторов гепсидина может быть терапия онкологических заболеваний. Хотя роль гепсидина в стимуляции роста раковых клеток все еще изучает-

ся, известен тот факт, что уровень гепсидина значительно повышен при ряде онкологических заболеваний. Использование антагонистов гепсидина для снижения деградации ферропортина в опухолевых клетках увеличивает отток железа и потенциально уменьшает рост опухоли, что, возможно, является новым направлением применения модуляторов гепсидина.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mutlu T., Ozoran E., Trabulus D.C. et al. Expression of genes related to iron homeostasis in breast cancer. *Mol Biol Rep* 2023;50:5157–63. DOI: 10.1007/s11033-023-08433-1
- Pourali L., Taghizadeh A., Akhoundi M.R. et al. Frequency of Chemotherapy Induced Anemia in Breast Cancer Patients. *Int J Cancer Manag* 2017;10(1):e4672. DOI: 10.17795/ijcp-4672
- Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv96–iv110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758
- Jung M., Mertens C., Tomat E., Brüne B. Iron as a central player and promising target in cancer progression. *Int J Mol Sci* 2019;20(2):273. DOI: 10.3390/ijms20020273
- Madeddu C., Neri M., Sanna E. et al. Experimental drugs for chemotherapy- and cancer-related anemia. *J Pharm and Exper* 2021;13:593–611. DOI: 0.2147/JEPS262349
- Блиндарь В.Н., Хагажеева М.Н., Давыдова Т.В. и др. Диагностика и лечение анемического синдрома у больных раком молочной железы на фоне неoadъювантной химиотерапии. *Российский биотерапевтический журнал* 2021;20(2):42–52. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-42-52
- Blindar V.N., Khagazheeva M.N., Davydova T.V. et al. Diagnosis and treatment of anemic syndrome in patients with breast cancer on the background neoadjuvant chemotherapy. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2021;20(2):42–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-42-52
- Блиндарь В.Н., Добровольская М.М., Хагажеева М.Н. и др. Роль интерлейкина-6 и гепсидина-25 в патогенезе анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными новообразованиями у онкологических больных раком молочной железы до неoadъювантной химиотерапии. *Клиническая лабораторная диагностика* 2021;66(3):147–53. DOI:10.51620/0869-2084-2021-66-3-147-153
- Blindar V.N., Dobrovolskaya M.M., Khagazheeva M.N. et al. The role of interleukin-6 and hepcidin-25 in the pathogenesis of anemic syndrome associated with malignant neoplasms in cancer patients with breast cancer before neoadjuvant chemotherapy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2021; 66(3):147–53. (In Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-3-147-153
- Nemeth E., Ganz T. Hepcidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis. *Int J Mol Sci* 2021;22(12):6493. DOI: 10.3390/ijms22126493
- Charostad J., Azaran A., Nakhaei M. et al. Upregulation of interleukin-6 in HPV-positive breast cancer patients. *Iran J Immunol* 2021;18(4):315–30. DOI: 10.22034/IJI.2021.89107.1930
- Juli n-Serrano S., Yuan F., Wheeler W. et al. Hepcidin-regulating iron metabolism genes and pancreatic ductal adenocarcinoma: a pathway analysis of genome-wide association studies. *Am J Clin Nutr* 2021;114(4):1408–17. DOI: org/10.1093/ajcn/nqab217
- Nitrisselli C.M., De Bortoli M., Taverna E. et al. Plasma hepcidin in early-stage breast cancer patients: no relationship with interleukin-6, erythropoietin and erythroferrone. *Exp Rev Prot* 2015;12(6):695–701. DOI: 10.1586/14789450.2015.1099436
- Tesfay L., Clausen K.A., Kim J.W. et al. Hepcidin regulation in prostate and its disruption in prostate cancer. *Cancer Res* 2015;75(11):2254–63. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2465
- Lu Ye, Cheng X., Li R. et al. The expression and clinical significance of ferroportin and hepcidin in breast cancer patients. *The Journal of the Kuwait Medical Association* 2016;48(4): 323–7.
- Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В. и др. Разработка стратегических подходов к современной диагностике анемического синдрома у больных раком молочной железы. *Клиническая лабораторная диагностика* 2019;64(4):210–5. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-210-215
- Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Davydova T.V. et al. The development of the strategic approaches to modern diagnosis of anemic syndrome in patients with breast cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2019;64(4):210–5. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-210-215
- Shao X.N., Cao F., Tao M. the clinical value of hepcidin in breast cancer and its bone metastasis. *Ann Clin Lab Sci* 2017;47(2):120–8.
- Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113(9):1251–3.
- De Bortoli M., Taverna E., Varinelli L. et al. Plasma hepcidin in early-stage breast cancer patients: no relationship with interleukin-6, erythropoietin and erythroferrone. *Expert Rev Proteom* 2015;12(6):695–701. DOI: 10.1586/14789450.2015.1099436
- Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В. и др. Особенности метаболизма железа у больных раком молочной железы до адъювантной химиотерапии. *Российский биотерапевтический журнал* 2022;21(1):33–41. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-33-41
- Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Davydova T.V. et al. Features of iron metabolism in breast cancer patients before adjuvant chemotherapy. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2022;21 (1):33–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-33-41
- Marques O., Porto G., Rêma A. et al. Local iron homeostasis in the breast ductal carcinoma microenvironment. *BMC Cancer* 2016;16:187. DOI: 10.1186/s12885-016-2228-y
- Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Сытов А.В. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у онкологических больных. *Клиническая лабораторная диагностика* 2021;66(7):401–6. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-401-406
- Dobrovolskaya M.M. Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Sytov A.V. Oxidative stress and endogenous intoxication in cancer patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2021;66(7):401–6. (In Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-401-406

21. Demir H., Beipinar J., Urvay S. et al. Prognostic role of pre-operative serum ferritin level in stage 2 colon cancer. *Eur Rev Med and Pharmac Sci* 2021;25(21):6473–9. DOI: 10.26355/eurrev\_202111\_27091
22. Zhang S.P., Chen Y., Guo W.L. et al. Disordered hepcidin-ferroportin signaling promotes breast cancer growth. *Cell Sign* 2014;26(11):2539–50. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.07.029
23. Wang J., Liu W., Lee J.K. Hepcidin downregulation correlates with disease aggressiveness and immune infiltration in liver cancer. *Front Oncol* 2021;11:714756.
24. Manz D.H., Blanchette N.L., Paul B.T. et al. Iron and cancer: recent insights. *Ann NY Acad Sci* 2016;1368(1):149–61. DOI: /10.1111/nyas.13008
25. Sornjai W., Nguyen V., Long F. et al. Iron and hepcidin mediate human colorectal cancer cell growth. *Chem Biol Interact* 2020;319:109021. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109021
26. Torti S.V., Torti F.M. Iron and Cancer: Vision 2020. *Cancer Res* 2020;80(24):5435–48. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2017
27. Al Tameemi W., Dale T.P., Al-Jumaily R.M.Kh. et al. Hypoxia-modified cancer cell metabolism. *Front Cell and Devel Biol* 2019;7:4. DOI: 10.3389/fcell.2019.00004
28. Неведова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В. и др. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. *Архив патологии* 2016;78(2):55–63. DOI: 10.17116/patol201678255-62  
Nefedova N.A., Kharlova O.A., Danilova N.V. et al. Markers of angiogenesis in tumor growth. *Arxiv patologii = Archive of Pathology* 2016;78(2):55–63. (In Russ.). DOI: org/10.17116/patol201678255-62
29. Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост. *Российские биомедицинские исследования*. 2017;2(4):4–10.  
Vasiliev A.G. Neoangiogenesis and tumor growth. *Rossiiskie biomedicinskie issledovaniya = Russian Biomedical Research* 2017;2(4):4–10. (In Russ.).
30. Liu Z., Wu Z., Fan Y., Fang Y. An overview of biological research on hypoxia-inducible factors (HIFs). *Endokrynol Pol* 2020;71(5):432–40. DOI: 10.5603/EPa2020.0064
31. Huang G., Yan J., Xu C. et al. The crosstalk between HIFs and mitochondrial dysfunctions in cancer development. *Cell Death Dis* 2021;12(2):215. DOI: 10.1038/s41419-021-03505-1
32. Асташкин Е.И. Влияние гипоксии на жизнедеятельность опухолевых клеток и его коррекция химическими агентами и лекарствами. *Фарматека* 2016;9:20–7.  
Astashkin E.I. Effect of hypoxia on the life of tumor cells and its correlation by chemical agents and drugs. *Farmateka* 2016;9: 20–7. (In Russ.).
33. Forciniti S., Greco L., Grizzi F. et al. Iron metabolism in cancer progression. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):2257. DOI: 10.3390/ijms21062257
34. Pasricha S.R., McHugh C., Draksmith H. Hepcidin regulation by erythropoiesis: the current history. *Annu Rev Nutr* 2016;36: 417–34. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071715-050731
35. Vela D., Vela-Gaxha Z. Differential regulation of hepcidin in cancer and non-cancer tissues and its clinical implications. *Exp Mol Med* 2018;50(2):e436. DOI: 10.1038/emm.2017.273
36. Durigova A., Lamy P.J., Thezenas S. et al. Anemia and iron biomarkers in patients with early breast cancer. Diagnostic value of hepcidin and soluble transferrin receptor quantification. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(9):1833–41. DOI: 10.1515/cclm-2013-0031
37. Serrano S.J., Yuan F.C., Wheeler W. et al. Hepcidin-regulating iron metabolism genes and pancreatic ductal adenocarcinoma: A pathway analysis of genome-wide association studies. *Am J Clin Nutr* 2021;114(4):1408–17. DOI: org/10.1093/ajcn/nqab2171
38. Xiao X., Alfaro-Magallanes V.M., Babitt J.L. Bone morphogenic proteins in iron homeostasis. *Bone* 2020;138:115495. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115495
39. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276(11):7806–10. DOI: 10.1074/jbc.M008922200
40. Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L. et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010;115: 3616–24. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245977
41. Steinbicke U., Sachidanandan C., Vonner A.J. et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation. *Blood* 2011;117:4915–23. DOI: 10.1182/blood-2010-10-313064
42. Guo S., Casu C., Gardenghi S. et al. Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and  $\beta$ -thalassemia in mice. *J Clin Invest* 2013;123:1531–41. DOI: 10.1172/JCI66969
43. Ramos E., Ruchala P., Goodnough J.B. et al. Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis. *Blood* 2012;120:3829–36. DOI: 10.1182/blood-2012-07-440743
44. Wozney J.M., Rosen V., Celeste A.J. et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science* 1988; 242(4885):1528–34. DOI: 10.1126/science.3201241
45. Rider C.C. Heparin/heparan sulphate binding in the TGF- $\beta$  cytokine superfamily. *Biochem Soc Trans* 2006;34(Pt 3):458–60. DOI: 10.1042/BST0340458
46. Poli M., Girelli D., Campostrini N. et al. Heparin: a potent inhibitor of hepcidin expression *in vitro* and *in vivo*. *Blood* 2011;117(3):997–1004. DOI: 10.1182/blood-2010-06-289082
47. Ritchie J.P., Ramani V.C., Ren Y. et al. SST0001, a chemically modified heparin, inhibits myeloma growth and angiogenesis via disruption of the heparanase/syndecan-1 axis. *Clin Cancer Res* 2011;17(6):1382–93. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2476
48. Borsig L. Heparin as an indicator of cancer progression. *Mol Biol Transl Sci* 2010;93:335–49. DOI 10.1016/C1877-1173(10)93014-7
49. Kautz L., Jung G., Nemeth E., Ganz T. Erythroferone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood* 2014;124(16):2569–74. DOI: 10.1182/blood-2014-06-584607
50. Castro-Mollo M., Gera S., Ruiz-Martinez M. et al. The hepcidin regulator erythroferone is a new member of the erythropoiesis-iron-bone circuitry. *Elife* 2021;10:e68217. DOI: 10.7554/eLife.68217
51. Witcher D.R., Leung D., Hill K.A., De Rosa D.C. LY2928057, an antibody targeting ferroportin, is a potent inhibitor of hepcidin activity and increases iron mobilization in normal cynomolgus monkeys. *Blood* 2013;122(21):3433. DOI: 10.1182/blood.V122.21.3433.3433
52. Ross S., Biswas K., Rottman J. et al. Identification of antibody and small molecule antagonists of ferroportin-hepcidin interaction. *Biol Front Pharm* 2017;8:838. DOI: 10.3389/fphar.2017.00838
53. Mross K., Richly H., Fischer R. et al. First-in-human phase I study of PRS-050 (Angiocal), an Anticalin targeting and antagonizing VEGF-A, in patients with advanced solid tumors. *PLoS One* 2013;8(12):e83232. DOI: 10.1371/journal.pone.0083232
54. Vyoral D., Petrak J. Therapeutic potential of hepcidin – the master regulator of iron metabolism. *Pharmacological research* 2017;115:242–54. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.11.010
55. Ren F., Li J., Wang Y. et al. The effects of angelica sinensis polysaccharide on tumor growth and iron metabolism by regulating hepcidin in tumor-bearing mice. *Cell Physiol Biochem* 2018;47(3):1084–94. DOI: 10.1159/000490185
56. Shevra C.R., Singh Sh., Singh N. et al. Interleukin-6 and interleukin-4 levels in multiple myeloma and correlation of interleukin-6 with  $\beta$ 2 microglobulin and serum creatinine. *Clin Cancer Invest* 2015;4:211–5. DOI: 10.4103/2278-0513.148963
57. Song S.N., Iwahashi M., Tomosugi N. et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2013;15(5):141. DOI: 10.1186/ar4323



58. Jiang L., Kon N., Li T. et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumor suppression. *Nature* 2015;520(7545):57–62. DOI: 10.1038/nature14344
59. Gnanapradeepan K., Basu S., Barnoud T. et al. Tumor suppressor p53 in the control of metabolism and ferroptosis. *Front Endocrinol* 2018;9:124. DOI: 10.3389/fendo.2018.00124
60. Hassania B., Vandenabil P., Vanden Berge T. Targeting ferroptosis to eliminate cancer. *Cancer cell* 2019;35(6):830–49. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.04.002
61. Rodriguez R., Schreiber S.L., Conrad M. Persistent cancer cells: iron dependence and vulnerability to ferroptosis. *Mol Cell* 2022;82(4):728–40. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.12.001

#### Вклад авторов

В.Н. Блиндарь, М.М. Добровольская: разработка дизайна исследования, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
Г.Н. Зубрихина, Т.В. Давыдова: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания

#### Author's contributions

V.N. Blindar, M.M. Dobrovolskaya: development of research design, analysis of publications on the topic of the article, writing the text of the article;  
G.N. Zubrikhina, T.V. Davydova: critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content

#### ORCID авторов / ORCID of authors

В.Н. Блиндарь / V.N. Blindar: <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>  
Г.Н. Зубрихина / G.N. Zubrikhina: <https://orcid.org/0000-0002-5854-9755>  
Т.В. Давыдова / T.V. Davydova: <https://orcid.org/0000-0002-5769-3114>  
М.М. Добровольская / M.M. Dobrovolskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8889-5384>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 07.11.2022. Принята к публикации: 24.07.2023

Article received: 07.11.2022. Accepted for publication: 24.07.2023