

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА, ФЕРРОПТОЗ, РАК

А.А. Вартамян

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Амалия Арташевна Вартамян zhivotov57@mail.ru

В 2012 г. была описана новая, железозависимая форма клеточной гибели – ферроптоз, отличающаяся по морфологическим, биохимическим и генетическим особенностям от апоптоза, аутофагии и программируемого некроза. В обзоре обсуждаются вопросы метаболизма железа в норме и при злокачественных новообразованиях, молекулярные характеристики ферроптоза и возможности терапии онкологических больных в свете новых данных.

Ключевые слова: метаболизм железа, ферроптоз, рак

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20

IRON METABOLISM, FERROPTOSIS AND CANCER

A.A. Vartanian

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashyrskoe shosse, Moscow 115478, Russia

In 2012 the new, iron-dependent form of cell death – ferroptosis – distinct from apoptosis, autophagy and programmed necrosis at morphological, biochemical, and genetic levels has been described. In this review we will discuss the iron metabolism in physiological and pathological processes in humans, the molecular characteristics of ferroptosis and therapeutic options of cancer patients in the light of new data.

Key words: iron metabolism, ferroptosis, cancer

Введение

Железо является наиболее распространенным и необходимым металлом в организме человека. Железо вовлечено в процесс переноса кислорода, опосредуемый гемоглобином или миоглобином [1]. Железо также участвует в биосинтезе ДНК и генерации аденозинтрифосфата в цикле Кребса [2, 3]. Кроме того, ионы железа задействованы в специализированных функциях нейронов и иммунной системы [4, 5]. Клетки получают железо в основном с помощью рецепторопосредованного эндоцитоза трансферрина, сывороточного белка крови, способного связывать ионы Fe^{3+} . Большую часть этого железа клетки используют для включения в гем или кофакторы ферментов. Железо, не участвующее в метаболизме, в клетке депонируется в составе ферритина [6]. Как недостаток, так и избыток железа в организме человека могут вызывать тяжелые заболевания, и потому уровень его в организме жестко контролируется на посттранскрипционном уровне, тем самым обеспечивается биологическая доступность железа [7].

Ферроптоз – железозависимая форма программированной гибели клетки, впервые была описана в 2012 г. [8]. Ферроптоз морфологически и биохими-

чески отличается от апоптоза, некроза и аутофагии [9]. Ключевыми двигателями ферроптоза являются активные формы кислорода (АФК), которые образуются в ходе реакции Фентона (Fenton) – окисления Fe^{2+} в Fe^{3+} .

В обзоре обсуждаются вопросы гомеостаза железа в норме и в условиях опухолевой трансформации, основные характеристики ферроптоза, а также возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии модуляцией концентрации железа.

Метаболизм железа в норме и при злокачественных заболеваниях

В понимании метаболизма железа наступил новый этап в связи с обнаружением ряда переносчиков железа, транскрипционной регуляции активности генов, участвующих в метаболизме железа, пептидного гормона, гепсидина, продуцируемого гепатоцитами и регулирующего гомеостаз железа, а также открытием в 2012 г. ферроптоза – новой, железозависимой формы гибели клетки.

У млекопитающих железо сорбируется из пищи в виде нерастворимых солей в проксимальной части тонкого кишечника. При нейтральных рН Fe^{3+} , поступающий из пищи, имеет очень низкую растворимость,

и восстановление железа до Fe^{2+} существенно для его абсорбции. Восстанавливает Fe^{3+} в Fe^{2+} ферроредуктаза (реакция Haber–Weiss): $\text{Fe}^{3+} \rightarrow$ ферроредуктаза $\rightarrow \text{Fe}^{2+}$.

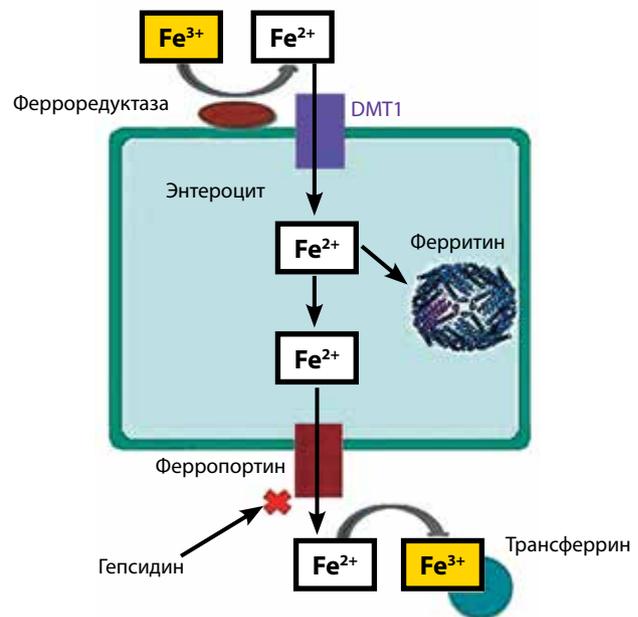
Основной путь поступления железа в энтероцит — его перенос через мембрану с помощью белкового транспортера-1 (DMT1), охарактеризованного для двухвалентных металлов. Внутриклеточный уровень железа регулируется главным образом путем депонирования его в клетке связыванием с ферритином. Ферритин участвует как в кратковременном, так и в длительном депонировании железа. Избыток железа, не связанного с ферритином, секретируется из клетки через базолатеральную мембрану в кровоток ферропортином (см. рисунок). Далее Fe^{2+} окисляется до Fe^{3+} гепестином (hephaestin), связывается с сывороточным белком — трансферрином, и разносится по всему организму для использования различными клетками (см. обзор [10]). Трансферрин является, пожалуй, самым важным участником метаболизма железа, именно поэтому он выступает одним из значимых диагностических маркеров дефицита этого металла. Связывание трансферрина со своим рецептором (TfR1, CD71) приводит к интернализации комплекса трансферрин/рецептор в клетку. В клетке железо диссоциирует из комплекса, а рецептор и трансферрин независимо возвращаются на поверхность клетки. Железо в клетке выполняет ряд метаболически важных функций, участвуя в синтезе гема или выступая кофактором ряда ферментов, например рибонуклеотидредуктазы, участвующим в биосинтезе ДНК, ферментов цикла Кребса, генерирующих аденозинтрифосфат — изоцитрат дегидрогеназы и сукцинат дегидрогеназы, а также аконитазы.

Универсальным регулятором метаболизма железа является гормон гепсидин, синтезирующийся в печени [11]. Гепсидин влияет как на абсорбцию поступающего с пищей элемента, так и на его высвобождение из макрофагов при утилизации стареющих эритроцитов. В ответ на повышение концентрации железа в крови в печени активируются синтез гепсидина и его секреция в кровоток, где гормон связывается с ферропортином, приводя к его деградации. В результате уровень железа в кровотоке снижается, снижается и уровень трансферринсвязанного железа. В случае недостатка железа транскрипция гепсидина подавляется, а уровень ферропортина возрастает, содействуя большей возможности использования железа в организме.

В отношении локализации свободного, не связанного с ферритином железа в клетках к настоящему времени имеется лишь ограниченное число данных из-за отсутствия соответствующих методов его обнаружения. Предполагают, что существуют небольшие клеточные лабильные пулы железа, и с этими пулами связывают токсичность железа для клетки.

Стремительный рост злокачественной опухоли требует значительно большего расхода железа, нежели метаболизм нормальных клеток. У онкологических больных дефицит железа обнаруживается постоянно [12]. Опухолевые клетки активно «изымают» из крови трансферрин, переносчик железа. Захват его тем значительнее, чем больше масса самой опухоли и чем более она злокачественна. Опухолевые клетки накапливают также ферритин, депонирующий железо, причем иногда в таких количествах (например, в клетках рака молочной железы), что он может играть роль маркера, т. е. с его помощью можно отличать злокачественное поражение молочной железы от доброкачественного [13]. Одна из причин такого активного поглощения железа опухолевыми клетками заключается в необходимости этого металла для биосинтеза ДНК и неконтролируемой пролиферации клеток.

Железо является также активной частью дыхательных ферментов, и при его недостатке ткани не могут усваивать кислород. Особенно от недостатка кислорода страдают опухолевые клетки. Чтобы выжить, клетки переходят на анаэробное образование энергии, частично покрывающее энергетические затраты. У онкологических больных нарушена также



Абсорбция железа в кишечнике. Железо сорбируется из пищи в виде нерастворимых солей Fe^{3+} . Ферроредуктаза восстанавливает Fe^{3+} в Fe^{2+} . Перенос Fe^{2+} в клетку осуществляется с помощью белкового транспортера — DMT1. Внутриклеточный уровень железа регулируется путем депонирования его в клетке связыванием с ферритином. Избыток железа, не связанного с ферритином, секретируется из клетки в кровоток с ферропортином. Гепестин окисляет Fe^{2+} в Fe^{3+} , который связывается с трансферрином и разносится по всему организму для использования различными клетками. Гепсидин является универсальным регулятором метаболизма железа

доставка железа тканям. Установлено, например, что трансферрин крови при росте злокачественных новообразований менее насыщен железом [14]. Затруднено выведение железа из мест депонирования. Было показано, что в клетках молочной железы, пораженных раком, количество ферропортина значительно ниже, чем в здоровых клетках молочной железы [15]. Накапливаются данные, указывающие на то, что чем агрессивнее опухоль, тем меньше в клетках содержится ферропортина. При этом, как показывают результаты вскрытия, печень и селезенка погибших от рака людей зачастую перегружены железом [16]. Реалистичным выглядит сценарий, согласно которому одной из основных причин смертности от рака являются расстройства, вызванные нарушением обмена железа в организме: железо участвует в биосинтезе ДНК и генерации аденозинтрифосфата.

Ферроптоз

В 2012 г. в лаборатории Стоквила (Колумбийский университет, США) была описана новая, железозависимая форма программируемой гибели клетки — ферроптоз [8]. Эта форма гибели клетки была связана с накоплением в клетке АФК, которые образуются в результате 2-й стадии реакции Haber–Weiss — реакции Фентона: $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$. Реакция Фентона сводится к следующему: избыток железа, не связавшийся с ферритином или ферропортином, генерирует гидроксил-радикал. Реакционная способность гидроксил-радикала чрезвычайно высока, он способен окислить практически любое вещество клетки, включая ДНК, белки, липиды.

В начале 2000-х годов, когда В. R. Stockwell только начинал свои работы в этой области, лаборатория занималась скринингом соединений, направленных на гибель опухолевых клеток с мутациями в RAS-онкогене. В 2003 г. такое соединение было обнаружено — эрастин (erastin) [17]. Эрастин вызывал массовую гибель опухолевых клеток, но морфологические или биохимические характеристики апоптоза, такие как конденсация ядра, фрагментация ДНК или расщепление поли(АДФ-рибозо)-полимеразы, отсутствовали. На гибель клеток не влияли также ингибиторы каспаз или ингибиторы некроза или аутофагии. В 2008 г. в лаборатории были обнаружены еще 2 соединения, которые вызывали гибель клеток по типу, подобную гибели, вызванной эрастином, — RSL3 и RSL5 (RAS related lethal 3 и RAS related lethal 5) [18]. Далее выяснилось, что хелаторы железа блокировали гибель клетки, индуцированную такими соединениями [19]. К 2012 г. стало очевидным, что решающее значение для такой формы гибели клетки имеют ионы железа. Именно по этой причине ферроптоз и получил свое название, как отдельная форма

гибели клетки. Более детальное исследование вопроса выявило, что ведущую роль в запуске ферроптоза играют АФК, которые образуются в ходе реакции Фентона, а не при работе митохондриальной электрон-транспортной цепи [20].

Ферроптоз по морфологическим, биохимическим и генетическим особенностям отличается от апоптоза, аутофагии и программируемого некроза. Для гибели клетки по типу ферроптоза характерны такие морфологические изменения, как сжатие клетки и уменьшение размеров митохондрий, уменьшение и даже исчезновение митохондриальных крист. Наблюдается также повышение плотности внутренних мембран митохондрий [20].

Гибель клетки по типу ферроптоз индуцируется 2 классами низкомолекулярных соединений: соединениями, снижающими уровень глутатиона в клетке, и блокаторами глутатион пероксидазы. Глутатионзависимые ферменты работают во всех частях клетки, включая ядро, митохондрии и эндоплазматическую сеть [21]. Глутатион пероксидаза катализирует восстановление перекисей липидов в соответствующие спирты и восстановление пероксида водорода до воды [22]. Оба класса индукторов ферроптоза ведут к аккумулярованию в клетках АФК, которые, взаимодействуя с жирными кислотами мембран, приводят к их окислению. Таким образом, метаболизм железа и перекисное окисление липидов являются центральными медиаторами ферроптоза. В последние годы была выявлена взаимосвязь ферроптоза с такими заболеваниями, как болезнь Харрингтона, перивентрикулярная лейкомаляция, ишемическое повреждение печени и острая почечная недостаточность (см. обзор [9]).

Гибель клетки по типу ферроптоз тесно связана с другой формой клеточной гибели — аутофагией. Аутофагия, катаболический процесс удаления отработанных органелл, долгоживущих белков, патогенов и продуктов распада с помощью двухмембранных фагосом, сопровождает жизнедеятельность нормальной клетки на протяжении всего времени ее существования. На ранних стадиях опухолевой трансформации клетки активация аутофагии способствует развитию защитного механизма, проявляя противоопухолевый эффект. На поздних стадиях заболевания: при гипоксии, лучевой терапии или действии противоопухолевых препаратов, аутофагия используется опухолевой клеткой как механизм выживания и может стать причиной лекарственной устойчивости и быстрой прогрессии опухоли. Сегодня получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что аутофагия является одним из ключевых факторов в поддержании баланса железа в клетке: протеолиз железосодержащих белков (а это долгоживущие белки) осуществляется кислыми гидролазами лизосом

[23]. Было показано, что ферритин проникает в лизосомы с помощью механизмов, характерных для аутофагии: наблюдалось повышение уровня LC-3B — белка мембран аутофагосом. Подтверждением участия аутофагии в метаболизме железа стали результаты с нокадаун ключевых генов, контролирующих аутофагию. Нокадаун гена *ATG5* — белка мембраны аутофагосом — приводил к блокированию ферроптоза, индуцированного эрастином. Более того, на клетках рака поджелудочной железы и рака молочной железы было показано, что хелаторы железа увеличивают уровень LC-3B и количество аутофагосом [24]. Более детальное исследование этой работы выявило, что авторы судили об аутофагии по увеличению количества аутофагосом, что может являться результатом активации инициации аутофагии или результатом супрессии деградации аутофагосом в целом. Нужны дополнительные исследования, например, с использованием блокаторов поздней стадии аутофагии, которые помогут выяснить, какие мишени задействованы при запуске аутофагии железом.

В ранних работах о клеточной гибели по типу ферроптоз было показано, что высокую чувствительность к ферроптозу проявляли опухолевые клетки с мутациями в генах семейства *RAS*, что предполагало, что для индукции ферроптоза необходим активный *RAS-RAF-MEK*-сигнальный путь. Следует отметить, что ферроптоз-чувствительные клетки с мутацией в *RAS*-онкогене характеризуются повышенной экспрессией CD71 и низким уровнем экспрессии ферритина — белков, принимающих активное участие в метаболизме железа [25]. Впоследствии на 117 клеточных линиях было показано, что эрастин индуцирует ферроптоз независимо от того, выявлена ли в опухолевой клетке мутация в генах семейства *RAS* [19]. Сегодня ферроптоз представляет собой важную потенциальную мишень для противоопухолевой терапии.

Ингибиторы ферроптоза также были идентифицированы [26]. В основном это хелаторы железа (ферростатин, дефероксамин, деферасирокс, липроксстатин-1) и соединения, снижающие уровень АФК в клетке (витамин E, N-ацетил-цистеин, глутатион). И если индукцию ферроптоза можно рассматривать как потенциальное противоопухолевое воздействие, то блокаторы ферроптоза, по всей видимости, будут востребованы для минимизации повреждений, вызванных ишемической болезнью, и для купирования нейродегенеративных заболеваний.

Терапия, направленная на железо

Количество железа во взрослом организме поддерживается скоординированными процессами импорта железа, его утилизации и хранения. Обмен железа у человека примечателен высокой степенью

сохранности его запасов. В норме за год теряется всего лишь 10 % этого элемента. В последние годы с развитием молекулярно-биологических технологий понимание метаболизма железа в связи с молекулярными механизмами канцерогенеза, индуцированного этим металлом, значительно расширилось. Выяснилось, что железо в организме выполняет двойную роль: при определенных условиях ионы железа могут запустить процессы канцерогенеза, тогда как в организмах с уже имеющимися злокачественными новообразованиями ионы железа способны повысить эффективность противоопухолевой терапии.

Первые публикации об участии железа в прогрессии злокачественных новообразований появились в начале 2000 годов. Был опубликован обзор о роли железа в запуске канцерогенеза (см. обзор [27]). В частности, обсуждалась необходимость этого металла для пролиферации клеток, он обеспечивает переход из фазы G1 в фазу S клеточного цикла. Позднее в США в рандомизированном исследовании, включающем более 8 тыс. человек, было выявлено, что чем выше содержание железа в крови, тем больше риск рака. Особенно чаще наблюдалось злокачественное поражение мочевого пузыря и пищевода [27]. В другом исследовании, тоже в США, было показано, что у мужчин и женщин после климакса с высоким уровнем железа в крови подверженность предраковым полипам в толстой кишке в 5 раз выше, чем у тех, в чьем организме уровень железа в норме. Возможно, именно наличие железа объясняет тот известный факт, что красное мясо (которое богато железом) способствует развитию рака толстой кишки [28].

Возможность эффективного предотвращения индуцированного железом риска процесса канцерогенеза путем хелатирования этого металла детально обсуждается в обзоре [29]. Появились данные и о том, что снижение уровня железа путем кровопускания уменьшало риск опухолеобразования у пациентов с атеросклерозом сосудов конечностей [30]. Таким образом, железо может быть важным фактором, определяющим вероятность возникновения рака.

В рутинной практике сегодня используют экспрессию белков, связывающих железо, как маркеров агрессивности опухоли. Так, количество ферропортина в клетках рака предстательной железы, молочной железы и гепатоцеллюлярной карциномы, было значительно ниже, чем в здоровых клетках [31–33]. Причем чем агрессивнее рак, тем меньше в клетках содержится ферропортина. Сывороточный уровень гепсидина, негативного регулятора ферропортина, заметно повышен у больных раком предстательной железы, молочной железы, множественной миеломой, неходжкинской лимфомой, гепатоцеллюлярной карциномой, раком яичника, раком желудочно-кишечного тракта, раком толстой кишки (см. обзор [34]).

Получены предварительные результаты доклинических исследований, указывающих на то, что сочетание индукторов ферроптоза с цитотоксическими препаратами может интенсифицировать избирательную гибель опухолевых клеток. Сегодня с Fe^{3+} -зависимой клеточной гибелью связывают большие надежды в терапии опухолей. Ввиду своей высокой химической активности присутствие железа в свободном, не связанном с ферритином или ферропортином состоянии способствует накоплению в клетке радикалов кислорода, что приводит к перекисному окислению липидов мембран митохондрий и разрыву их внешней мембраны. К ферроптозу оказались весьма чувствительны диффузная крупноклеточная В-лимфома, светлоклеточный рак почки, гепатоцеллюлярная карцинома, рак панкреатической железы, рак шейки матки, рак предстательной железы, остеосаркома или рак яичника (см. обзор [35]). В этих типах рака сочетание эрастина – индуктора ферроптоза – с темозоломидом, цисплатином, цитарабином, доксорубицином, адриамицином значительно уменьшало рост экспериментальной опухоли в мышцах. Недавно было показано, что введение железосодержащей воды до начала экспериментальной лучевой терапии приводило к редукции показателя степени суперспирализации ДНК крови уже в ранние сроки после лучевого воздействия, а также к определенному снижению роста экспериментальных глиом по сравнению с контролем, что, весьма вероятно, связано с ферроптозом [36].

Другим оптимистичным направлением противоопухолевой терапии на основе модуляции метаболизма железа в опухолевой клетке оказались опубликованные недавно данные об использовании терапевтических антител к CD71 или конъюгатов трансферрина, которые связываются с CD71 и интернализуются в клетку [37, 38]. Подобный подход может быть реализован для терапии рака молочной железы, рака почки, немелкоклеточного рака легкого, где наблюдается высокий уровень экспрессии CD71.

Несомненный интерес вызывают и исследования американских коллег, которым удалось с помощью молекулярно-биологических методов заблокировать экспрессию ферритина в клетках Т-лимфомы. Это привело к резкому повышению концентрации свободного, несвязанного железа, которое, в свою очередь, приводило к гибели опухолевых клеток [39].

Глубокий интерес вызывают данные о комбинировании антиангиогенных препаратов (бевацизумаб, сорафениб) с препаратами, снижающими уровень железа в крови [40, 41]. Логика такого подхода к лечению злокачественной опухоли сводилась к следующему: недостаток железа снижает уровень сывороточного гемоглобина, который доставляет кислород к тканям, следовательно, недостаток железа должен

повышать гипоксию и запускать ангиогенез. В экспериментальной модели рака легкого, растущей в C57/Black-мышцах, рост опухоли заметно снижался в ответ на бевацизумаб в мышцах с низким содержанием сывороточного железа. Уровень железа в крови C57/Black-мышей понижали желездефицитной диетой. Об эффективности комбинирования железа с антиангиогенной терапией свидетельствуют и данные ретроспективного исследования, включающего 43 пациента с раком толстой кишки. Ответ на лечение бевацизумабом был выше у больных с низким содержанием гемоглобина, чем у больных с нормальным содержанием гемоглобина (41,2 % против 17,6 %) [42].

Исследования последних лет привели нас к осознанию факта, что за развитие злокачественного процесса отвечает лишь крайне небольшое число клеток, способных давать начало опухолевому процессу, непрерывно пополняя популяцию клеток опухоли и регенерируя ее после удаления или разрушения большинства ее клеток. В 2006 г. был введен термин «стволовая клетка опухоли», которая определялась как клетка, долгоживущая, медленно пролиферирующая и способная к самообновлению и поддержанию гетерогенных популяций в опухоли. Эффективность существующей терапии оценивается способностью уменьшить размер опухоли. Но даже если мы отмечаем полную регрессию опухоли, всегда остается возможность ее повторного роста, потому что лечение было направлено на удаление основной популяции – пролиферирующих опухолевых клеток, а не стволовых клеток опухоли. На сегодняшний день мы слишком мало знаем о сигнальных путях, которые поддерживают жизнеспособность стволовой клетки опухоли. Обнаруженные недавно данные о том, что захват железа посредством CD71/трансферрин был заметно повышен у стволовых клеток глиобластомы по сравнению с нестволовыми клетками глиобластомы [43], чрезвычайно важные. Эти результаты указывают на то, что железо, по всей видимости, может стать еще одной мишенью для терапии, направленной на стволовые клетки опухоли.

Заключение

Накопленные за последнее десятилетие данные о механизмах действия железа можно разделить на 3 группы.

- Эпидемиологические исследования связывают повышенный уровень ионов железа с риском возникновения рака.
- Опухолевые клетки репрограммируют метаболизм железа, активируя экспрессию рецептора трансферрина (CD71) и подавляя экспрессию ферритина.
- В доклинических исследованиях показано, что использование хелаторов железа, терапевтических

антител к CD71 или конъюгатов трансферрина, которые связываются с CD71 и интернализируются в клетку, способствует повышению эффективности цитотоксической химиотерапии.

Таким образом, железо вовлекается в механизмы канцерогенеза, и железом можно убить опухолевую клетку. Сегодня мы стоим у самых истоков проблемы, и на многие вопросы не только нет ответов, но и достаточного количества объективных данных, чтобы сформулировать гипотезу. Индукторы ферроптоза — это не просто соединения, вызывающие массивное окисление биомолекул клетки, как это делает, например, H_2O_2 . Эрастин и другие индукторы ферроптоза не содержат остатки химических групп с редокс-активностью. В то же время ингибиторы ферроптоза блокируют летальность эрастина или RSL3, но не АФК в целом. По-прежнему неясной

остаётся роль железа в генерации АФК: медь (Cu^{2+}) и кобальт (Co^{2+}) также способны катализировать реакцию Фентона. В чем все же тогда заключается специфическая роль железа? И, что чрезвычайно важно, экспрессия каких маркеров указывает на чувствительность опухолевых клеток к ферроптозу?

Давно уже известно, что окислительный стресс, являющийся следствием дисбаланса про- и антиоксидантных систем клетки и отражающийся в избыточном образовании в клетке АФК, приводит к клеточной гибели по типу апоптоз. Апоптоз с точки зрения защиты клетки от окислительного стресса рассматривается сегодня как важная, хотя и крайняя, мера борьбы с неконтролируемой продукцией АФК. Почему АФК, генерируемые в реакции Фентона, активируют не апоптоз, а ферроптоз? Может, действительно, ферроптоз — это своего рода «саботаж» клетки [44]?

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kleingardner J.G., Bren K.L. Biological significance and applications of heme proteins and peptides. *Acc Chem Res* 2015;48(7):1845–52. DOI: 10.1021/acs.accounts.5b00106. PMID: 26083801.
- Zhang D.L., Ghosh M.C., Rouault T.A. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis — an update. *Frontiers in pharmacology* 2014;5:124–129. PMID: 24982634.
- Munoz M., Villar I., Garcia-Erce J.A. An update on iron physiology. *World journal of Gastroenterology* 2009;15:4617–4626. PMID: 19787824.
- Soares M.P., Weiss G. The Iron age of host-microbe interactions. *EMBO Rep* 2015;16(11):1482–500. DOI: 10.15252/embr.201540558. PMID: 26474900.
- Li K., Reichmann H. Role of iron in neurodegenerative diseases. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(4):389–99. DOI: 10.1007/s00702-016-1508-7. PMID: 26794939.
- Yévenes A. The ferritin superfamily. *Subcell Biochem* 2017;83:75–102. DOI: 10.1007/978-3-319-46503-6-3. PMID: 28271473.
- Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J* 2011;434:365–381. PMID: 21348856.
- Dixon S.J., Stockwell B.R. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012;49:1060–1072. PMID: 22632970.
- Xie Y., Hou W., Song X. et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ* 2016;23:369–379. DOI: 10.1038/cdd.2015.158. PMID: 26794443.
- Wallace D.F. The Regulation of Iron Absorption and Homeostasis. *Clin Biochem Rev* 2016;37(2):51–62. PMID: 28303071.
- Reichert C.O., da Cunha J., Levy D. et al. Hepcidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism. *Acta Haematol* 2017;137(4):220–236. DOI: 10.1159/000471838. PMID: 28514781.
- Ludwig H., Evstatiev R., Kornek G. et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127(23–24):907–19. DOI: 10.1007/s00508-015-0842-3. PMID: 26373748.
- Kabat G.C., Rohan T.E. Does excess iron play a role in breast carcinogenesis? An unresolved hypothesis. *Cancer Causes Control* 2007;18(10):1047–53. PMID: 17823849.
- Gozzelino R., Arosio P. Iron Homeostasis in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2016;17(1):E130 – E138. DOI: 10.3390/ijms17010130. PMID: 26805813.
- Drakesmith H., Nemeth E., Ganz T. Ironing out Ferroportin. *Cell metabolism* 2015;22(5):777–87. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.09.006. PMID: 26437604.
- Kew M.C. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2014;3(1):31–40. DOI: 10.1159/000343856. PMID: 24804175.
- Dolma S., Lessnick S.L., Hahn W.C. et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell* 2003;3:285–96. PMID: 12676586.
- Yang W.S., Stockwell B.R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol* 2008;15:234–45. PMID: 18355723.
- Bedford M.R., Ford S.J., Horniblow R.D. et al. Iron chelation in the treatment of cancer: a new role for deferasirox? *J Clin Pharmacol* 2013;53(9):885–91. DOI: 10.1002/jcph.113. PMID: 23740857.
- Dixon S.J. Ferroptosis: bug or feature? *Immunol Rev* 2017;277(1):150–7. DOI: 10.1111/imr.12533. PMID: 28462529.
- Meister A. Glutathione metabolism. *Methods Enzymol* 1995;251:3–7. PMID: 7651209.
- Brigelius-Flohe R., Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830:3289–303. PMID: 23201771.
- Kidane T.Z., Sauble E., Linder M.C. Release of iron from ferritin requires lysosomal activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291:C445–55. DOI: 10.1152/ajpcell.00505.2005. PMID: 16611735.

24. Terman A., Kurz T. Lysosomal iron, iron chelation, and cell death. *Antioxid Redox Signal* 2013;18(8):888–98. DOI: 10.1089/ars.2012.4885. PMID: 22909065.
25. Yagoda N., von Rechenberg M., Zaganjor E. et al. RAS-RAFMEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature* 2007;447:864–8. DOI: 10.1038/nature05859. PMID: 17568748.
26. Cao J.Y., Dixon S.J. Mechanisms of ferroptosis. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:2195–209. DOI: 10.1007/s00018-016-2194. PMID: 27048822.
27. Fonseca-Nunes A., Jakszyn P., Agudo A. Iron and cancer risk – a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:12–31. PMID: 24243555.
28. Turner N.D., Lloyd S.K. Association between red meat consumption and colon cancer: A systematic review of experimental results. *Exp Biol Med*(Maywood) 2017;42(8):813–39. DOI: 10.1177/1535370217693117. PMID: 28205448.
29. Corcé V., Gouin S.G., Renaud S. et al. Recent advances in cancer treatment by iron chelators. *Bioorg Med Chem Lett* 2016;26(2):251–6. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.11.094. PMID: 26684852.
30. Zacharski L.R., Chow B.K., Howes P.S. et al. Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(14):996–1002. DOI: 10.1093/jnci/djn209. PMID: 18612130.
31. Durigova A., Jacot W., Poudroux S. et al. Iron metabolism in breast cancer: knowledge and future. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012;70(4):387–96. PMID: 22796610.
32. Xue D., Zhou C.X., Shi Y.B. et al. Decreased expression of ferroportin in prostate cancer. *Oncol Lett* 2015;10(2):913–6. PMID: 26622594.
33. Wang Q., Zhou J., Zhong D. et al. Ferroportin in the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Eur J Med Res* 2013. DOI: 10.1186/2047-783X-18-59. PMID: 24360312.
34. Nicolae C.D., Coman O.A., Ene C. et al. Hepcidin in neoplastic disease. *J Med Life* 2013;15;6(3):355–60. PMID: 24146699.
35. Yu H., Guo P., Xie X. et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases. *J Cell Mol Med* 2017;21(4):648–57. DOI: 10.1111/jcmm.13008. PMID: 27860262.
36. Ivanov S.D., Semenov A.L., Mikhelson V.M. et al. Effects of iron ion additional introduction in radiation therapy of tumor-bearing animals. *Radiats Biol Radioecol* 2013;53(3): 296–303. PMID: 24450211.
37. Daniels T.R., Delgado T., Helguera G. et al. The transferrin receptor: targeted delivery of therapeutic agents into cancer cells. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2006;121:159–76. PMID: 16920030.
38. Daniels T. R., Delgado T., Rodriguez J.A. et al. The transferrin receptor: Biology and targeting with cytotoxic antibodies for the treatment of cancer. *Clin Immunol* 2006; 121(2):144–58. PMID: 16904380.
39. Kiessling M.K., Klemke C.D., Kaminski M.M. et al. Inhibition of constitutively activated NF- κ B induces ROS- and iron dependent cell death in cutaneous T cell lymphoma. *Cancer Res* 2009;69(6):2365–74. DOI: 10.1158/0008-5472. PMID: 19258503.
40. Lachiaier E., Louandre C., Godin C. et al. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors. *Anticancer Res* 2014;34:6417–22. PMID: 25368241.
41. Ohara T., Noma K., Urano S. et al. A novel synergistic effect of iron depletion on antiangiogenic cancer therapy. *Int J Cancer* 2013;132(11): 2705–13. DOI: 10.1002/ijc.27943. PMID: 23161652.
42. Kitamura H., Koike S., Nakazawa K. et al. A reversal in the vascularity of metastatic liver tumors from colorectal cancer after the cessation of chemotherapy plus bevacizumab: contrast-enhanced ultrasonography and histological examination. *J Surg Oncol* 2013;107(2):155–9. DOI: 10.1002/jso.23244. PMID: 22903532.
43. Schonberg D.L., Miller T.E., Wu Q. et al. Preferential Iron Trafficking Characterizes Glioblastoma Stem-like Cells. *Cancer Cell* 2015;28:441–55. PMID: 26461092.
44. Green D.R., Victor B. The pantheon of the fallen: why are there so many forms of cell death? *Trends Cell Biol* 2012;22:555–6. DOI: 10.1016/j.tcb.2012.08.008. PMID: 22995729.