

ИНДУКТОРЫ ФЕРРОПТОЗА В ТЕРАПИИ РАКА ПРОСТАТЫ

Мередов С.А., Асфандияров Ф.Р., Плосконос М.В., Николаев А.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, e-mail: chimnik@mail.ru

Заболееваемость раком простаты занимает второе место среди онкологических заболеваний у мужчин. Рак предстательной железы (РПЖ) быстро развивается и склонен к метастазированию. В последние годы ингибирование роста опухолей и преодоление резистентности опухолей к лекарствам путем индукции ферроптоза стали актуальной темой исследований. Цель работы: оценить современное состояние исследований в области применения индукторов ферроптоза в терапии рака простаты. Ферроптоз характеризуется накоплением активных форм кислорода (АФК) при снижении антиоксидантной способности клеток. Исследования показали, что ферроптоз регулируется глутатионпероксидазой 4 GPX4 (система Xc-), синтезом липидов, метаболизмом железа, изопреноидным путём, путём Nrf2 (или NFE2L2). Ферроптоз в основном вызывается инактивацией клеточных антиоксидантных систем, особенно системой глутатион (GSH)-GPX4-зависимой антиоксидантной защиты, что приводит к накоплению гидроперекисей липидов. Другой путь снижения запасов глутатиона в клетке и, как следствие, индукция ферроптоза - это гиперэкспрессия ChaC-глутатион-специфичной γ -глутамилциклотрансферазы 1 (CHAC1). RSL3 напрямую воздействует на GPX4, вызывая ферроптоз. RSL3 нацелен на нуклеофильные участки ферментов, таких как серин и цистеин, и напрямую инактивирует GPX4 посредством алкилирования селеноцистеина. Лечение эрастином и RSL3 ухудшает жизнеспособность, рост и миграцию клеток РПЖ *in vitro* и предотвращает рецидив опухоли *in vivo*. Комбинация эрастина или RSL3 со стандартными антиандрогенами при запущенном РПЖ подавляет рост и миграцию клеток РПЖ *in vitro*, а также рост опухоли *in vivo*. В обзоре также обсуждается роль p53 и флубендазола, нового индуктора p53, а также роль Паннексина 2, сигнального пути *Nrf2*, андрогенных рецепторов и их ингибиторов в индукции ферроптоза. По мере проведения дальнейших исследований роли ферроптоза при РПЖ применение препаратов, направленных на ферроптоз, в лечении РПЖ будет более перспективным.

Ключевые слова: ферроптоз, индукторы ферроптоза, рак предстательной железы, глутатионпероксидаза 4, эрастин.

INDUCTORS OF FERROPTOSIS IN PROSTATE CANCER THERAPY

Meredov S.A., Asfandiyarov F.R., Ploskonos M.V., Nikolaev A.A.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: chimnik@mail.ru

The incidence of prostate cancer ranks second among cancer diseases in men. Prostate cancer (PCa) develops rapidly and is prone to metastasis. In recent years, inhibition of tumor growth and overcoming tumor drug resistance by inducing ferroptosis have become hot topics of research. Purpose of the work: to evaluate the current state of research in the field of the use of ferroptosis inducers in the treatment of prostate cancer. Ferroptosis is characterized by the accumulation of reactive oxygen species (ROS) with a decrease in the antioxidant capacity of cells. Studies have shown that ferroptosis is regulated by glutathione peroxidase 4 GPX4 (Xc- system), lipid synthesis, iron metabolism, isoprenoid pathway, Nrf2 (or NFE2L2) pathway. Ferroptosis is mainly caused by the inactivation of cellular antioxidant systems, especially the glutathione (GSH)-GPX4-dependent antioxidant defense system, which leads to the accumulation of lipid hydroperoxides. Another way to reduce glutathione reserves in the cell and, as a consequence, induce ferroptosis, is overexpression of ChaC-glutathione-specific γ -glutamyl cyclotransferase 1 (CHAC1). RSL3 directly acts on GPX4 to induce ferroptosis. RSL3 targets nucleophilic sites on enzymes such as serine and cysteine and directly inactivates GPX4 through alkylation of selenocysteine. Treatment with erastin and RSL3 impairs PCa cell viability, growth and migration *in vitro* and prevents tumor recurrence *in vivo*. The combination of erastin or RSL3 with standard antiandrogens in advanced PCa inhibits the growth and migration of PCa cells *in vitro*, as well as tumor growth *in vivo*. The review also discusses the role of p53 and flubendazole, a novel p53 inducer, as well as the role of Pannexin 2, Nrf2 signaling, androgen receptors and their inhibitors in the induction of ferroptosis. As further research is conducted into the role of ferroptosis in PCa, the use of ferroptosis-targeting drugs in the treatment of PCa will become more promising.

Keywords: ferroptosis, ferroptosis inducers, prostate cancer, glutathione peroxidase 4, erastin.

Заболееваемость раком простаты занимает второе место среди онкологических заболеваний у мужчин после рака легких. Рак предстательной железы быстро развивается и склонен к метастазированию, а на поздней стадии может формироваться кастрационно-резистентный рак простаты (КРРПЖ), что создает большие трудности для прогноза и лечения. В настоящее время основное лечение рака простаты обычно разделяют на четыре метода: хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию и эндокринную терапию. Однако эффективность этих методов не удовлетворяет требованиям прогноза пациентов. Ферроптоз - недавно открытый железозависимый процесс, характеризующийся перекисным окислением липидов. Ферроптоз связан со многими заболеваниями, особенно с ростом опухолей. В последние годы ингибирование роста опухолей и преодоление резистентности опухолей к лекарствам путем индукции ферроптоза стали горячей темой исследований [1].

Цель работы: оценить современное состояние исследований в области применения индукторов ферроптоза в терапии рака простаты.

Результаты и их обсуждение. Запрограммированная гибель клеток имеет решающее значение для всех аспектов роста и развития млекопитающих, гомеостатической регуляции и контроля заболеваний и тесно интегрирована с другими биологическими процессами для поддержания жизни. Ферроптоз - это процесс, отличающийся от апоптоза, пироптоза, некроптоза и других запрограммированных клеточных смертей [2]. В 2018 году Международный номенклатурный комитет клеточной смерти определил ферроптоз как форму регулируемой гибели клеток (RCD), вызванную окислительными изменениями во внутриклеточном микроокружении, конститутивно контролируемые глутатионпероксидазой 4 (GPX4), и которую можно ингибировать хелаторами железа и липофильными антиоксидантами [3]. Железосодержащий фермент липоксигеназа является основным промотором ферроптоза, продуцируя гидропероксиды липидов, и его функция зависит от активации ACSL4-зависимого биосинтеза липидов. Напротив, селенсодержащий фермент глутатионпероксидаза 4 (GPX4) в настоящее время признан центральным репрессором ферроптоза, и его активность зависит от глутатиона, продуцируемого в результате активации цистин-глутаматного антипортера SLC7A11. Концепция ферроптоза возникла в результате усилий в области экспериментальной онкологии по разработке соединений, которые избирательно убивают клетки с онкогенной мутацией RAS. Наиболее важными морфологическими целями ферроптоза являются митохондрии, в том числе происходит сокращение митохондрий, образование электронно-плотной массы под ультраструктурой, уменьшение или исчезновение митохондриальных крист, изменение мембранного потенциала и разрыв наружной мембраны митохондрий [4]. В последние годы, в связи с быстрым развитием исследований, связанных с

ферроптозом во многих областях, он оказал большое влияние на области терапии рака, нейродегенеративных заболеваний, ишемии и реперфузии и т.д.

Ферроптоз характеризуется массовым накоплением фатальных внутриклеточных липидных активных форм кислорода (АФК) при снижении антиоксидантной способности клеток. Исследования показали, что ферроптоз регулируется GPX4 (система Xc-) [5], синтезом липидов [6], метаболизмом железа [7], изопреноидным путём [8], путём Nrf2 (или NFE2L2) [9].

Классическая модель ферроптоза основана на снижении активности GPX4, перекисном окислении липидов, вызванном гиперпродукцией АФК избыточными железосодержащими компонентами. Следующим обязательным условием развития ферроптоза является нарушение метаболизма железа. Железо может напрямую генерировать избыточное количество АФК посредством реакции Фентона, тем самым увеличивая окислительное повреждение. Кроме того, железо может повышать активность липооксигеназы. Ферроптоз в основном вызывается инактивацией клеточных антиоксидантных систем, особенно системой глутатион (GSH)-GPX4-зависимой антиоксидантной защиты, что приводит к накоплению гидроперекисей липидов. Эта система, работая как антипорт, отвечает за трансмембранный импорт внеклеточного цистина, который снова восстанавливается до внутриклеточного цистеина (аминокислоты-предшественника для синтеза глутатиона). GSH действует как необходимый кофактор для нормальной функции GPX4. Транспортная система Xc- опосредует захват цистина для обмена выходящего глутамата, была идентифицирована как основной регулятор синтеза GSH [10]. Ингибирование системы Xc- приводило к истощению запасов цистеина, отсутствию синтетического субстрата GSH, а затем нарушало функцию антиоксидантного фермента GPX4.

Другой путь снижения запасов глутатиона в клетке и, как следствие, индукция ферроптоза - это гиперэкспрессия ChaC-глутатион-специфичной γ -глутамилциклотрансферазы 1 (CHAC1). Этот фермент повышает внутриклеточные уровни перекиси липидов и снижает уровни белка GPX4 в клетках РПЖ, что приводило к индукции ферроптоза.

CHAC1 повышает чувствительность клеток РПЖ к доцетакселу, индуцируя ферроптоз, и играет важную роль в терапии CRPC [11]. Следовательно, CHAC1 может быть потенциальной терапевтической мишенью в сочетании с другими терапевтическими средствами, такими как доцетаксел (DTX), для лечения рака простаты.

Валозин-содержащий белок (VCP) имеет потенциал в качестве многообещающей молекулярной мишени для лечения РПЖ. VCP является наиболее распространенной

растворимой АТФазой и обычно играет роль в регуляции клеточного метаболизма [12]. VCP равномерно локализуется в клетках РПЖ в нормальных условиях культивирования, но образует агрегаты и перемещается в перинуклеарные области клеток РПЖ во время голодания. Во время реакции на голодание свободный VCP (равномерно распределенный) способствует активности митохондрий и выработке большого количества АФК, что приводит к ферроптозу опухолевых клеток. Свободный VCP секвестрируется путем его релокализации в ответ на голодание, чтобы защитить клетки РПЖ от ферроптоза [13]. Кроме того, VCP способствует инвазии и миграции клеток, изменяя уровни E-кадгерина и виментина, обратно запуская эпителиально-мезенхимальный переход клеток РПЖ [14]. Таким образом, VCP имеет потенциал в качестве многообещающей молекулярной мишени для РПЖ.

DECY1, фермент, ограничивающий скорость окисления ПНЖК, сверхэкспрессируется в тканях РПЖ [15]. β -окисление жирных кислот является основным биоэнергетическим путем в клетках РПЖ человека [16]. Повышение регуляции DECY1 увеличивает β -окисление ПНЖК, способствуя пролиферации и метастазированию клеток РПЖ [17]. Подавление DECY1 вызывает накопление ПНЖК в раковых клетках, увеличивает митохондриальный окислительный стресс и перекисное окисление липидов и в конечном итоге приводит к гибели клеток, опосредованной ферроптозом. Кроме того, DECY1 является негативным фактором, способствующим выживанию андрогенных рецепторов, и его экспрессия увеличивается после лечения антиандрогенами, что может повышать выживаемость клеток РПЖ и устойчивость к лечению [18]. Таким образом, авторы предполагают, что DECY1 является привлекательной терапевтической мишенью при РПЖ.

Выживаемость клеток рака простаты при отделении от внеклеточного матрикса (ECM) является одной из предпосылок развития метастатического рака простаты [19]. Авторы обнаружили, что белок, индуцирующий клеточную миграцию (CEMP), может помочь изолированным от ECM клеткам избежать ферроптоза, способствуя поглощению цистина клетками РПЖ. Активация CEMP способствует устойчивости к ферроптозу путем активации сигнального пути ITPR3/CaMKII/NRF2/SLC7A11. Это открытие открывает новую многообещающую цель для терапии ферроптоза при метастатическом РПЖ.

Ферроптоз может быть вызван некоторыми небольшими молекулами, такими как эрастин и RSL3, которые потенциально полезны для лечения РПЖ [20]. Эрастин является индуктором ферроптоза, который инактивирует клеточный антиоксидант GSH путем прямого подавления системы Xc-, что в дальнейшем приводит к ферроптозу [21]. Производные эрастина пиперазин-эрастин и имидазол-кетон-эрастин работают лучше, чем их прототип в физиологических средах, поскольку они проявляют гораздо лучшую растворимость в воде и стабильность [22]. Однако некоторые клеточные линии обходят систему Xc- и синтезируют

цистеин из метионина по пути транссульфурации, чтобы избежать ферроптоза [23]. GPX4 превращает гидропероксиды липидов в высшие спирты с использованием восстановленного глутатиона, что, в свою очередь, облегчает перекисное окисление липидов и ингибирует ферроптоз. Даже при наличии нормальных клеточных уровней цистеина и GSH ферроптоз индуцируется инактивацией GPX4. RSL3 напрямую воздействует на GPX4, вызывая ферроптоз. RSL3 нацелен на нуклеофильные участки ферментов, таких как серин и цистеин, и напрямую инактивирует GPX4 посредством алкилирования селеноцистеина [24]. Устойчивые к лечению клетки РПЖ чувствительны к эрастину и RSL3. Лечение эрастином и RSL3 ухудшает жизнеспособность, рост и миграцию клеток РПЖ *in vitro* и предотвращает рецидив опухоли *in vivo*. Комбинация эрастина или RSL3 со стандартными антиандрогенами при запущенном РПЖ подавляет рост и миграцию клеток РПЖ *in vitro*, а также рост опухоли *in vivo* [25]. Эти данные позволяют предположить, что индукция ферроптоза может представлять собой новую терапевтическую стратегию распространенного РПЖ в качестве монотерапии или в сочетании с антиандрогенами второго поколения. Более того, индукция ферроптоза повышает терапевтическую эффективность цисплатины в раковых клетках, что позволяет предположить, что эрастин или RSL3 могут быть еще более эффективными при применении в комбинированной терапии.

p53 является привлекательной терапевтической мишенью для лечения РПЖ [26]. Нокдаун TRIM25 приводит к снижению роста опухоли и повышению активности p53 в мышинной модели ксенотрансплантата рака простаты. Таким образом, полученные результаты показывают, что сверхэкспрессия TRIM25 способствует пролиферации и выживанию клеток рака простаты путем модуляции механизма ядерного экспорта p53 с взаимодействием G3BP2. Флубендазол, новый индуктор p53, может быть средством лечения РПЖ. В моделях ксенотрансплантата флубендазол блокировал клеточный цикл в фазе G2/M1 и, таким образом, ингибировал рост РПЖ. Кроме того, флубендазол также индуцирует экспрессию p53, что приводит к репрессии транскрипции SLC7A11, тем самым ингибируя GPX4 и в конечном итоге приводя к ферроптозу в опухолевых клетках [27]. Кроме того, флубендазол взаимодействует с 5-фторурацилом, вызывая синергическое ингибирование клеток кастрационного резистентного рака простаты.

Паннексин 2 (PANX2) является новым маркером-кандидатом, и результаты исследований показали существенное повышение уровня его экспрессии в клеточных линиях РПЖ. Блокирование экспрессии PANX2 приводило к подавлению пролиферации, миграции и инвазии в клетках РПЖ, одновременно повышая уровни двухвалентного железа и МДА. Однако эти эффекты были устранены активатором Nrf2 олтипразом. В дальнейшем сигнальный путь Nrf2 был применен для определения основного механизма PANX2 в клетках

РПЖ. Установлено, что подавление PANX2 заметно снижает уровни экспрессии белка в участниках сигнального пути *Nrf2* (*Nrf2*, *HO-1* и *FTH1*). Исследование продемонстрировало, что *PANX2* участвует в патогенезе РПЖ, который регулирует злокачественные фенотипы и ферроптоз посредством сигнального пути *Nrf2* и, возможно, является потенциальной терапевтической мишенью для лечения РПЖ [28]. *PANX2* регулирует пролиферацию, миграцию, инвазию и ферроптоз клеток РПЖ через сигнальный путь *Nrf2*. *Nrf2* в основном регулирует гены, которые содержат ARE (*AU-rich elements*, *AREs*) - регуляторные мотивы, располагающиеся в 3'-UTR мРНК некоторых генов и играющие ключевую роль в стабилизации транскриптов этих генов в своих промоторах [29].

Было обнаружено, что длинные не кодирующие РНК (днРНК) модулируют развитие и прогрессирование рака предстательной железы посредством регуляции генов-мишеней. Однако биологическая функция, лежащая в основе действия днРНК TUG1 при РПЖ, остается неясной. Количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (qRT-PCR) и вестерн-блоттинг использовались для оценки экспрессии мРНК TUG1 и уровней экспрессии белка участников пути *Nrf2* соответственно. Способность клеток к миграции, инвазии и пролиферации оценивали с помощью анализов заживления ран, миграции/инвазии Transwell и ССК8 соответственно. TUG1 значительно активировался в клетках РПЖ по сравнению с неопухолевыми эпителиальными клетками предстательной железы человека. Экспрессия TUG1 продемонстрировала поразительно положительную корреляцию с экспрессией *Nrf2* в данных TCGA PCa RNA-Seq ($r = 0,26$, $P = 4,63E-09$). Впоследствии ингибирование TUG1 с помощью siRNA приводило к гибели пролиферации, миграции и инвазии клеток РПЖ; однако эти эффекты были обращены вспять лечением олтипразом (активатором *Nrf2*). Обнаружено, что нокдаун TUG1 снижает экспрессию белка нижестоящих членов *Nrf2* (например, *HO-1*, *FTH1* и *NQO1*). LncRNA TUG1 играет онкогенную роль в клетках рака простаты человека, способствуя пролиферации и инвазии клеток в клеточные линии рака простаты, по крайней мере частично, через сигнальный путь *Nrf2* [30]. Таким образом, ожидается, что стратегии, нацеленные на ингибирование или подавление *PANX2*, станут новым терапевтическим подходом к лечению РПЖ.

Устойчивая передача сигналов андрогенных рецепторов (AR) и уклонение от ферроптоза являются одними из основных препятствий в лечении кастрационного резистентного рака простаты (CRPC). Был разработан и синтезирован изотиоцианат (ITC)-содержащий гибридный антагонист AR (ITC-ARi), и рационально объединили ITC-ARi с ингибитором синтеза GSH бутионинсульфоксимином (BSO), чтобы эффективно подавлять вариант сплайсинга AR/AR и индуцировать ферроптоз в клетках CRPC. Типичный ITC-ARi 13 представляет собой лиганд AR, который содержит фрагмент ITC, замаскированный N-

ацетилцистеином, и постепенно высвобождает родительский неконъюгированный ИТС 12b в водном растворе. Активность ИТС-ARi 13 против РПЖ *in vitro*, такая как ингибирование роста и подавление AR, значительно усиливается в сочетании с BSO. Комбинация препаратов вызывала заметное перекисное окисление липидов, а жизнеспособность клеток эффективно восстанавливалась с помощью хелатора железа, антиоксидантов или ингибитора гемоксигеназы-1, поддерживая индукцию ферроптоза. ИТС-ARi 13 и BSO совместно подавляют AR и индуцируют ферроптоз, вероятно, за счет увеличения доступности для клеточных мишеней, увеличения количества свободного внутриклеточного двухвалентного железа и ослабления GSH-центрированной клеточной защиты и адаптации. Дальнейшие исследования комбинации ИТС-ARi и ингибитора синтеза GSH могут привести к созданию нового метода борьбы с CRPC. В сочетании с BSO он может способствовать ферроптозу в клетках рака простаты [31].

Метаболические нарушения, связанные с накоплением АФК, перекисным окислением липидов и перегрузкой железом представляют собой физиологические различия между клетками злокачественной опухоли и нормальными клетками, и эти различия также являются ключевыми регуляторными факторами ферроптоза [32]. Следовательно, опухолевые клетки более чувствительны к ферроптозу, чем нормальные клетки. Согласно накопленным данным, ферроптоз тесно связан с регуляцией РПЖ, особенно с подавлением РПЖ. Хотя некоторый прогресс был достигнут в лечении РПЖ на основе ферроптоза, эта область все еще находится в зачаточном состоянии, и некоторые вопросы остаются. Существуют ли другие важные механизмы ферроптоза, остается неясным. Анализ базы данных показал, что многие гены, связанные с ферроптозом, могут быть связаны с раком простаты, но конкретные механизмы, с помощью которых эти гены влияют на клетки рака простаты, неясны. Нацеливание на эти гены для индукции ферроптоза может стать новой терапией рака простаты. Несколько экспериментов *in vivo* доказали, что комбинация активаторов ферроптоза может ингибировать пролиферацию клеток рака простаты [33].

Заключение. Ферроптоз представляет собой новую и уникальную форму регулируемой гибели клеток, которая связана с накоплением АФК, перекисным окислением липидов и перегрузкой железом. В будущем могут быть проведены дальнейшие клинические эксперименты, чтобы доказать роль ферроптоза в лечении рака простаты. Различные клеточные линии рака простаты проявляют разную чувствительность к ферроптозу. Следовательно, необходимо учитывать этот фактор и то, как решить проблему клеточной толерантности к ферроптозу, прежде чем использовать агенты, индуцирующие ферроптоз, для лечения рака простаты. Направлением будущих исследований будет наличие новых препаратов, которые могут индуцировать ферроптоз при раке простаты для клинического

использования. По мере проведения дальнейших исследований роли ферроптоза при РПЖ применение препаратов, направленных на ферроптоз, в лечении РПЖ будет более перспективным.

Список литературы

1. Zaffaroni N., Beretta L.G Ferroptosis Inducers for Prostate Cancer Therapy // *Current Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 29. P. 4185-4201. DOI: 10.2174/0929867329666220111120924.
2. Николаев А.А. Биохимические механизмы ферроптоза // *Молекулярная медицина*. 2023. № 2. С.19-24 DOI: 10.29296/24999490-2023-02-03.
3. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death // *Cell Death Differ*. 2018. Vol. 25. Is. 3. P. 486-541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4.
4. Vanden Berghe T., Linkermann A., Jouan-Lanhouet S., Walczak H., Vandenabeele P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2014. Vol. 15. Is. 1. P. 135-147. DOI: 10.1038/nrm3737.
5. Friedmann Angeli J.P., Schneider M., Proneth B., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Hammond V.J. Inactivation of the Ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice // *Nat. Cell Biol*. 2014. Vol. 16. Is. 1. P. 180-1191. DOI: 10.1038/ncb3064.
6. Gao M., Jiang X. 2018 To eat or not to eat-the metabolic flavor of Ferroptosis // *Curr. Opin. Cell. Biol*. 2018. Vol. 51. Is. 1. P. 58-64. DOI: 10.1016/j.ceb.2017.11.001.
7. Hassannia B., Vandenabeele P., Vanden Berghe T. Targeting Ferroptosis to iron out cancer // *Cancer Cell*. 2019. Vol. 35. P. 830–849. DOI: 10.1016/j.ccell. 2019.04.002.
8. Shimada K., Skouta R., Kaplan A., Yang W.S., Hayano M., Dixon S.J. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of Ferroptosis // *Nat. Chem. Biol*. 2016. Vol. 12. Is. 3. P. 497–503. DOI: 10.1038/nchembio.2079.
9. Abdalkader M., Lampinen R., Kanninen K.M., Malm T.M., Liddell J.R. Targeting Nrf2 to suppress Ferroptosis and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration // *Front. Neurosci*. 2018. Vol. 12. Is. 2. P. 466-472. DOI: 10.3389/fnins.2018.00466.
10. Hao S., Liang B., Huang Q., Dong S., Wu Z., He W. Metabolic networks in Ferroptosis // *Oncol. Lett*. 2018. Vol. 15. Is. 6. P. 5405–5411. DOI: 10.3892/ol.2018.8066.
11. He S., Zhang M., Ye Y. ChaC glutathione specific gamma-glutamylcyclotransferase 1 inhibits cell viability and increases the sensitivity of prostate cancer cells to docetaxel by inducing endoplasmic reticulum stress and ferroptosis // *Exp. Ther. Med*. 2021. Vol. 22. Is. 3. P. 997-1009. DOI: 10.3892/etm.2021.10429.

12. Heidelberg J.B., Voigt A., Borisova M.E. Proteomic profiling of VCP substrates links VCP to K6-linked ubiquitylation and c-Myc function // *EMBO Rep.* 2018. Vol. 19. Is. 4. P. 1-20 DOI: 10.15252/embr.201744754.
13. Ogor P., Yoshida T., Koike M. VCP relocalization limits mitochondrial activity, GSH depletion and ferroptosis during starvation in PC3 prostate cancer cells // *Genes Cells.* 2021. Vol. 26. Is. 8. P. 570-582. DOI: 10.1111/gtc.12872.
14. Duscharla D., Reddy Kami Reddy K., Dasari C. Interleukin-6 induced overexpression of valosin-containing protein (VCP)/p97 is associated with androgen-independent prostate cancer (AIPC) progression // *J. Cell Physiol.* 2018. Vol. 233. Is. 10. P. 7148-7164. DOI: 10.1002/jcp.26639.
15. Blomme A., Ford C.A., Mui E. 2,4-dienoyl-CoA reductase regulates lipid homeostasis in treatment-resistant prostate cancer // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 1. Is. 1. P. 2508-2519. DOI: 10.1038/s41467-020-16126-7.
16. Yajun C., Chen Y., Xiaosa L. Loss of Sun2 promotes the progression of prostate cancer by regulating fatty acid oxidation // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. Is. 52. P. 89620-89630. DOI: 10.18632/oncotarget.19210.
17. Nassar Z.D., Mah C.Y., Dehairs J. Human DECR1 is an androgen-repressed survival factor that regulates PUFA oxidation to protect prostate tumor cells from ferroptosis // *eLife.* 2020. Vol. 9. P. e54166. DOI: 10.7554/eLife.54166.
18. Zhao S., Li P., Wu W., Wang Q., Qian B., Li X., Shen M. Roles of ferroptosis in urologic malignancies // *Cancer Cell Int.* 2021. Vol. 21. Is. 1. P. 676-689. DOI: 10.1186/s12935-021-02264-5.
19. Liu B., Li X., Wang D. CEMIP promotes extracellular matrix-detached prostate cancer cell survival by inhibiting ferroptosis // *Cancer Sci.* 2022. Vol. 113. Is. 8. P. 2056-2070. DOI: 10.1111/cas.15356.
20. Ghoochani A., Hsu E.C., Aslan M. Ferroptosis inducers are a novel therapeutic approach for advanced prostate cancer // *Cancer Res.* 2021. Vol. 81. Is. 6. P. 1583-1594. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3477.
21. Xie Y., Zhu S., Song X., Sun X., Fan Y., Liu J. The tumor suppressor p53 limits Ferroptosis by blocking DPP4 activity // *Cell Rep.* 2017. Vol. 20. is. 5. P. 1692-1704. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.055.
22. Zhang Y., Tan H., Daniels J.D. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model // *Cell Chem. Biol.* 2019. Vol. 26. Is. 5. P. 623-633. DOI: 10.1016/j.chembiol.2019.01.008.

23. Stockwell B.R., Friedmann Angeli J.P., Bayir H. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease // *Cell*. 2017. Vol. 171. Is. 2. P. 273-285. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
24. Liang C., Zhang X., Yang M. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy // *Adv. Mater.* 2019. Vol. 31. Is. 51. P. e1904197. DOI: 10.1002/adma.201904197.
25. Yang Y., Liu T., Hu C., Xia H., Liu W., Chen J., Wu S., Jiang Y., Xu Y., Liu W., Zhao L. Ferroptosis inducer erastin downregulates androgen receptor and its splice variants in castration-resistant prostate cancer // *Oncol. Rep.* 2021. Vol. 45. Is. 4. P. 25-38. DOI: 10.3892/or.2021.7976.
26. Takayama K.I., Suzuki T., Tanaka T. TRIM25 enhances cell growth and cell survival by modulating p53 signals via interaction with G3BP2 in prostate cancer // *Oncogene*. 2018. Vol. 37. Is. 16. P. 2165-2180. DOI: 10.1038/s41388-017-0095-x.
27. Zhou X., Zou L., Chen W. Flubendazole, FDA-approved anthelmintic, elicits valid antitumor effects by targeting P53 and promoting ferroptosis in castration-resistant prostate cancer // *Pharm. Res.* 2021. Vol. 164. P. 105305. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105305.
28. Liao D., Yang G., Yang Y. Identification of pannexin 2 as a novel marker correlating with ferroptosis and malignant phenotypes of prostate cancer cells // *Onco Targets Ther.* 2020. Vol. 13. P. 4411-4421. DOI: 10.2147/OTT.S249752.
29. Liu P., Luo G., Dodson M. The NRF2-LOC344887 signaling axis suppresses pulmonary fibrosis // *RedoxBiol.* 2021. Vol. 38. P. 101766. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101766.
30. Guang Yang, Hubin Yin, Fan Lin, Shun Gao, Kai Zhan, Hang Tong, Xueyong Tang, Qi Pan, Xin Gou. Long noncoding RNA TUG1 regulates prostate cancer cell proliferation, invasion and migration via the Nrf2 signaling axis // *Pathol Res Pract.* 2020. Vol. 216. Is. 4. P. 152851. DOI: 10.1016/j.prp.2020.152851.
31. Qin Z., Ou S., Xu L., Sorensen K., Zhang Y., Hu D.P. Design and synthesis of isothiocyanate-containing hybrid androgen receptor (AR) antagonist to downregulate AR and induce ferroptosis in GSH-Deficient prostate cancer cells // *Chem Biol Drug Des.* 2021. Vol. 97. Is. 5. P. 1059-1078.
32. Wang Y., Wei Z., Pan K. The function and mechanism of ferroptosis in cancer // *Apoptosis* 2020. Vol. 25. Is. 11-12. P. 786-798. DOI: 10.1007/s10495-020-01638-w.
33. Yang Y., Liu T., Hu C., Xia H., Liu W., Chen J. Ferroptosis inducer erastin downregulates androgen receptor and its splice variants in castration resistant prostate cancer // *Oncol Rep.* 2021. Vol. 45. Is. 5. P. 25-46. DOI: 10.3892/or.2021.7976.