

# Piroptózis, PANoptózis és ferroptózis a szív iszkémia/reperfúziós károsodásában

Pipicz Márton\*, Demján Virág\*, Csonka Csaba, Csont Tamás

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,  
Biokémiai Intézet, Metabolikus Betegségek és Jelátvitel (MEDICS) Kutatócsoport,  
Szeged  
Szegedi Tudományegyetem, Interdiszciplináris Kutatásfejlesztési és  
Innovációs Kiválósági Központ, Szeged



A szerző  
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Csont Tamás, e-mail: [csont.tamas@med.u-szeged.hu](mailto:csont.tamas@med.u-szeged.hu)

Az intenzív kutatások ellenére továbbra sem rendelkezünk olyan kardioprotektív gyógyszerekkel, amelyek a szív iszkémia/reperfúziós (I/R) károsodásával járó infarktusméretet hatásosan csökkentenék. Ennek egyik magyarázata, hogy az I/R-t kísérő sejthalás összetett folyamata teljesen még nem tisztázott. A mechanizmus részletesebb megismerése javíthatja a kardioprotektív gyógyszerfejlesztések transzlálhatóságát. A klasszikus szabályozott (apoptózis, autofágia-mediálta sejthalál) és nem szabályozott (nekrozis) sejthalál-folyamatok mellett olyan programozott sejthalálformákat és mechanizmusokat ismertünk meg az elmúlt években, mint például a piroptózis, a PANoptózis vagy a ferroptózis. Jelen összefoglaló közleményünkben ezen folyamatokat kívánjuk röviden bemutatni a szív I/R károsodásában, valamint kitérünk a lehetséges modulálási stratégiákra is.

**Kulcsszavak:** sejthalál, infarktus, piroptózis, PANoptózis, ferroptózis, AMI

## Pyroptosis, PANoptosis and ferroptosis in cardiac ischaemia/reperfusion injury

Despite intensive research, we still do not have cardioprotective drugs that can effectively reduce infarct size associated with ischaemia/reperfusion (I/R) injury of the heart. One of the underlying explanations behind this is that the complex process of cell death in I/R is not yet fully understood. A more detailed understanding of the mechanism may improve the translational feasibility of cardioprotective drug development. In addition to the well-known regulated (apoptosis, autophagy-mediated cell death) and non-regulated (necrosis) cell death, novel programmed cell death types and mechanisms have been elucidated in recent years, such as pyroptosis, PANoptosis or ferroptosis. In the present review, we will briefly describe these processes in cardiac I/R injury and we discuss the potential modulation strategies.

**Keywords:** cell death, infarction, pyroptosis, PANoptosis, ferroptosis, AMI

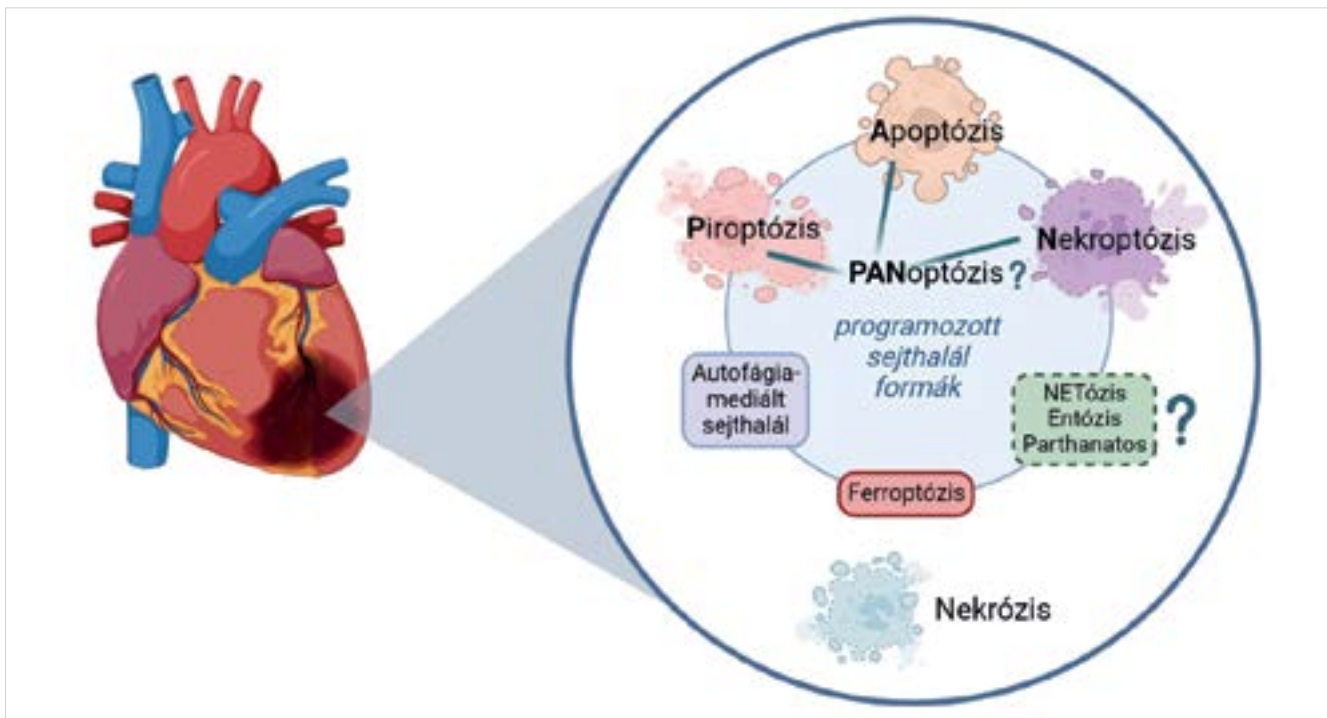
## Bevezetés

A szív vérellátásának zavarával járó iszkémiás szívbetegségek, köztük a miokardiális infarktus, a magas globális halálzási szám miatt továbbra is vezető halálokok közé tartoznak (1). Az iszkémia progresszív szívizomelhalást hoz létre, amit az időben alkalmazott reperfúziós

terápia mérsékelni képes. Azonban a reperfúzióhoz további sejthalás, aritmia, mikrocirkulációs zavar és miokardiális diszfunkció társul (2). Az infarktusméret határozza meg elsősorban a betegek túlélését (3), ezért az iszkémia/reperfúzió (I/R) és a sejthalás mechanizmusainak megértése a kardiovaszkuláris kutatások fókuszpontjában állnak.

\*A szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá a cikk elkészítéséhez.

A kézirat 2023. 07. 21-én érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 09. 19-én került elfogadásra.



1. ÁBRA. Sejthalálformák a szív iszkémia/reperfúziós károsodásában. A kérdőjeles „?” sejthalálformák jelenléte feltételezhető, de még nem bizonyított

Az infarktus során a cardiomyocyták akár programozott módon, molekuláris események meghatározott sorozatával, vagy szabályozatlanul veszítik el életképességüket (4) (1. ábra). A szív I/R károsodásában a kontrollált sejthalál fő formái az apoptózis, valamint autofágia-mediált sejthalál, és a nem szabályozott nekrozis is szerepet játszik (5–7). Továbbá nemrégiben felfedezték a nekroptózist, a sejtpusztulás kaszpázfüggetlen programozott formáját, amely a szívizom-remodellingben is szerepet játszik és mind apoptotikus, mind nekrotikus karakterisztikával rendelkezik (8). Újabb eredmények alapján a fentiek mellett további programozott sejthalálformák is szerepet játszhatnak az iszkémiás szívizomban, az infarktus határzónájában vagy a reperfúziós károsodásban, mint például a piroptózis, PANoptózis, NETózis, entózis, parthanatos, vagy a ferroptózis (1. ábra) (5). A különböző sejthalálformák közös jegyeik mellett eltérnek például

- a folyamatot indukáló szignálokban, szenzorokban és jelátvitelben,
- molekuláris effektormechanizmusokban,

- sejtmorfológiai megjelenésükben, valamint
- a membránkárosodás folyamatában és formájában is.

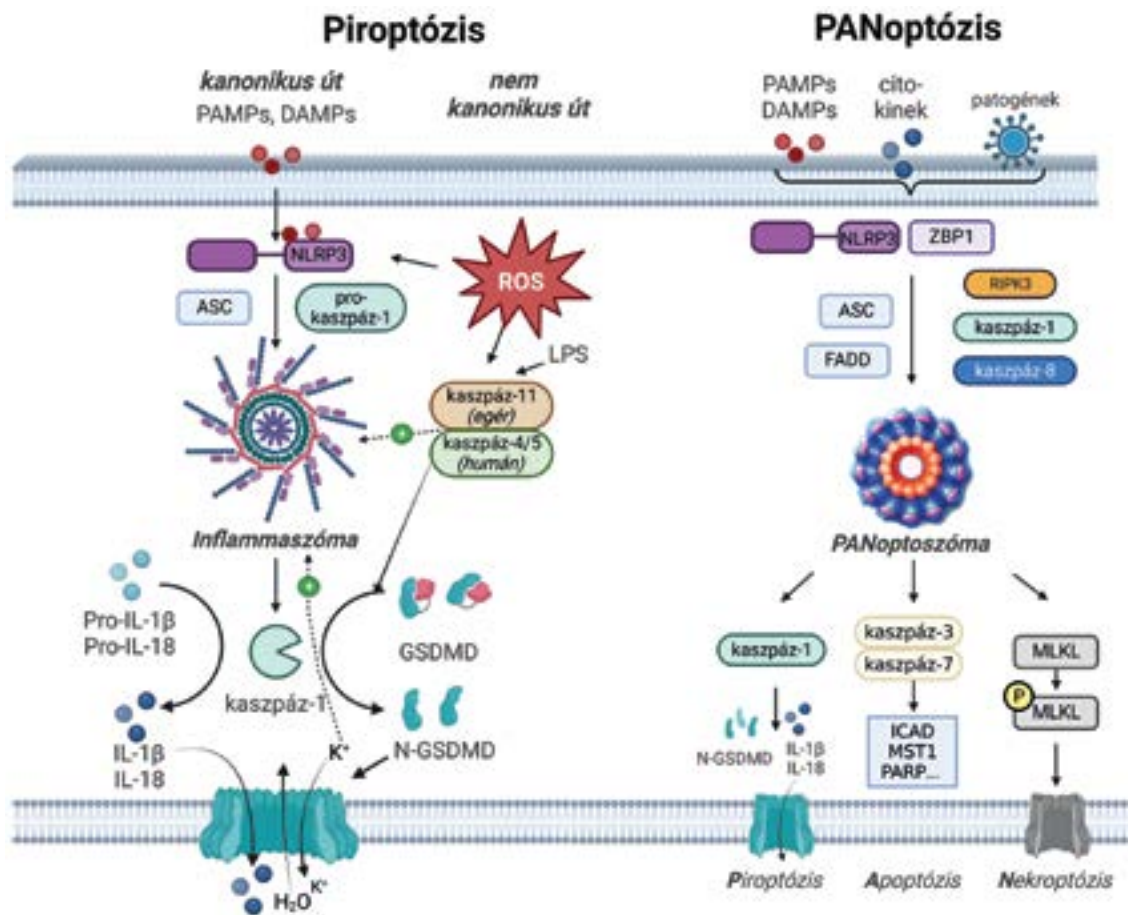
A legtöbb sejthaláltípus a sejtmembrán károsodásával és a sejtek tartalmának a környezetbe való kiürülésével jár. Jelen cikkünkben áttekintést kívánunk nyújtani a piroptózis, PANoptózis és ferroptózis folyamatáról és lehetséges szerepéről a szív I/R károsodásában.

## Piroptózis

A piroptózis a programozott sejthalál gyulladásos válaszreakcióval járó típusa (9). A folyamatot *Cookson* és *Brennan* nevezték el a görög *pyro*, azaz tűz és a szétesésre utaló *ptosis* szavak segítségével (10). A piroptózist DNS-törések, kromatin-kondenzáció, sejtmembránon belüli pórusképződés és gyulladásos citokinfelszabadulás jellemzik (9, 11). A piroptózis folyamatában elengedhetetlen szerepet játszik a kaszpáz-1 enzim, amely az inaktív interleukin (IL)-1 $\beta$  és IL-18 pre-

### Rövidítések:

ASC: CARD-ot tartalmazó, apoptózissal asszociált foltszerű fehérje; DAMPs: sejtkárosodás-asszociált molekuláris mintázatok; FADD: FAS-asszociált halál-domén fehérje; GSDMD/E: gasdermin D/E; HSPB1: hősokkfehérje család B (kis) tagja 1; I/R: iszkémia/reperfúzió; ICAD: kaszpáz aktiválta DNáz inhibitora; IL: interleukin; IREB2: vasválasz-elem kötőfehérje-2; LPS: lipopoliszacharid; MLKL: vegyes vonalú kináz doménszerű pszeudokináz; MST1: emlős STE20-szerű kináz 1; NCOA4: nukleáris receptor koaktivátor-4; N-GSDMD/E: N-terminális GSDMD/E; NLRP3: NLR típusú pirin domént tartalmazó mintázatfelismerő receptor-3; P: foszforilált állapot; PAMPs: patogén-asszociált molekuláris mintázatok; PARP: Poli(ADP-riboz) polimeráz; PHKG2: foszforiláz-kináz katalitikus alegység gamma-2; RIPK3: receptor-interakcióban résztvevő protein-kináz-3; ROS: reaktív oxigéngyökök; „system Xc<sup>-</sup>”: cisztein-glutámát antiporter rendszer; ZBP1: Z-DNS-kötő fehérje-1



**2. ÁBRA.** Piroptózis és PANoptózis főbb molekuláris folyamatai. A piroptózt és PANoptózt különböző jelek (pl. PAMPs, DAMPs) indítják el molekuláris szenzorok aktiválásával (pl. NLRP3, ZBP1). Az aktivált receptorok adaptor (pl. ASC, FADD) és effektor [pl. (pro)-kaspáz-1 és -8] fehérjékkel együtt alakítják ki az inflammaszóma, illetve PANoptoszóma multiprotein komplexeket, amelyek a sejthalál központi szereplői. A fehérjekomplexek sejthalál végrehajtó downstream-mechanizmusokat aktiválnak (pl. kaspáz-1/3/7, ICAD), amelyek rendszerint sejtmembrán-károsodást eredményeznek pórusformáló fehérjék (pl. GSDMD, MLKL) által. ASC: CARD-ot tartalmazó, apoptózissal asszociált folszerű fehérje; DAMPs: sejtkárosodás-asszociált molekuláris mintázatok; FADD: FAS-asszociált halál-domén fehérje; GSDMD/E: gasdermin D/E; ICAD: kaspáz-aktiválta DNáz inhibitora; IL: interleukin; LPS: lipopoliszacharid; MLKL: vegyes vonalú kináz doménszerű pszeudokináz; MST1: emlős STE20-szerű kináz 1; N-GSDMD/E: N-terminális GSDMD/E; NLRP3: NLR-típusú pirin domént tartalmazó mintázatfelismerő receptor-3; P: foszforilált állapot; PAMPs: patogén-asszociált molekuláris mintázatok; PARP: Poli(ADP-ribóz) polimeráz; RIPK3: receptor-interakcióban résztvevő protein-kináz-3; ROS: reaktív oxigéngyökök; ZBP1: Z-DNS-kötő fehérje-1

kurzorokat alakítja érett és aktív gyulladásos citokinek-ké, amelyek gyulladásos válaszreakciót indukálva végül a sejtek széteséséhez vezetnek (11, 12).

A piroptózis mechanizmusában több jelátviteli útvonal is szerepet játszhat (12) (2. ábra). A kaspáz-1 függő kanonikus út aktivációjakor a citoplazmatikus mintázatfelismerő receptorok (PRR), más néven inflammaszóma-receptorok felismerik a patogén-asszociált molekuláris mintázatokot (PAMPs, pl. glikánok, lipopoliszacharidok) vagy a károsodás-asszociált molekuláris mintázatokot [DAMPs, pl. fibrinogén, hőszokkfehérjék, reaktív oxigéngyökök (ROS)] és a pro-kaspáz-1 és a CARD-ot tartalmazó, apoptózissal asszociált folszerű fehérje (ASC) adattorral együtt inflammaszómaikat képeznek (12). Az inflammaszóma kialakulásával a pro-kaspáz-1 két fragmentumra hidrolizálódik és di-

mert képezve aktív kaspáz-1-gyé alakul. Az aktivált kaspáz-1 elhasítja az inaktív IL-1β és IL-18 gyulladásos citokin-prekursorokat, ezáltal aktiválva őket. Továbbá elhasítja a gasdermin D-t (GSDMD) is, amely a piroptózis egy nélkülözhetetlen effektor komponense és körülbelül 18 nm átmérőjű, nemszelektív pórusok kialakításával károsítja a sejtmembrán integritását, ami víz beáramlását, a sejtek duzzadását és szétesését okozza, így az intracelluláris komponensek is szekretálódnak (9, 12). A piroptózt ezen mechanizmus szerint gasdermin-mediált programozott nekrozisnak is definiálják (9). A nem-kanonikus útvonal esetén bakteriális lipopoliszacharid, ROS hatására a humán kaspáz-4/5 és az egér kaspáz-11 képes hasítani a GSDMD-t. A fentiekől eltérő kaspáz-3, -8 és granzim-indukálta útvonalak is léteznek (12, 13).

Egyre több tanulmány támasztja alá, hogy a piroptózis folyamata szerepet játszik a miokardiális I/R-károsodásban (9, 12, 14, 15). Az I/R felfogható egy steril gyulladással járó sérülésként, amelyben a lokálisan felszabadult DAMP-molekulák aktiválják az NLRP3-inflammaszómát, ami az iszkémiás inzultusra adott immunválasz meghatározó eleme. A Toll-like receptorok aktiválják az NF- $\kappa$ B jelátviteli útvonalat a szívizomsejtekben, ROS-ok képződnek, amelyek az NLRP3-inflammaszóma összeszerelődését indukálják (9, 12). A piroptózis a cardiomyocyták pusztulásához vezet, továbbá IL-1 $\beta$  és IL-18 gyulladást okozó citokinek felszabadulását eredményezi, amelyek kontraktilis diszfunkciót okoznak (16), serkenthetik az apoptózis általi programozott sejthalált is, és növelik az infarktus kiterjedését (15). Érdekességként, a piroptózisban szerepet játszó alacsony dózisu lipopoliszacharid-kezelés (17), valamint Toll-like receptor-4 aktiváció (18) kardioprotektív lehet I/R-károsodásban.

Ugyanakkor a piroptózis által közvetített sejthalálban szerepet játszó molekuláris komponensek gátlása mérsékelheti a miokardiális I/R-károsodást *in vitro* és *in vivo* kísérletes eredmények szerint (14, 15). Több tanulmányban vizsgálták az inflammaszóma farmakológiai modulálását (15, 19). A miokardiális I/R-károsodást mérsékelte az inflammaszóma gátlása révén például az emodin (20), az aesculin (21), az aktivált protein C (22) és a kolchicin (15), ugyanakkor az aquaporin 4 és a húgysav súlyosbították a miokardiális I/R-károsodást az NLRP3-inflammaszóma aktiválta piroptózis által (23, 24).

Kimutatták, hogy a reperfúzió alatt alkalmazott kaszpáz-1-gátlás VX-765 (Belnacasan) gyógyszerrel csökkentette az infarktusméretet és javította a kamrafunkciót patkányokban (25). A kaszpáz-1 hiánya kisebb infarktusméretet, csökkent IL-1 $\beta$ -szintézist és a szív-funkció megtartását eredményezte egerekben (26). Célzott deléciója csökkentette a korai mortalitást és a bal kamra dilatációját akut miokardiális infarktust követően (15).

A GSDMD porusformálásának gátlása nekroszulfonamiddal (27) vagy diszulfirámmal (28) kardioprotekciót eredményezett I/R-károsodásban.

Mivel a piroptózis általi sejthalálban a gyulladástól való elválasztás szerepet játszik, így általános terápiás megközelítés lehet az IL-1 $\beta$  és IL-18 gyulladást okozó citokinek gátlása monoklonális antitesttel (15).

Újabb kutatások fókuszában a mikroRNS-ek és exoszómák szerepe is felmerült a piroptózis mérséklésében. Megfigyelték, hogy a mikroRNS-29b downregulálása révén a dexmedetomidin képes gátolni a miokardiális I/R-károsodás során fellépő piroptózist patkányokban (29). Kardiális fibroblasztokból származó exoszómális mikroRNS-133a csökkentette a szívizomsejtek piroptózisát miokardiális I/R-károsodásban (30). Kimutatták, hogy hipoxiás körülmények között a kardiális mikrovaszkuláris endothelsejtekből származó exoszómák

mikroRNS-27b-3p-t hordoznak, hogy csökkentsék a szívizom I/R-károsodását (31).

Az eddig rendelkezésre álló irodalmi adatok tükrében a piroptózis mérséklése új terápiás megközelítés lehet a miokardiális I/R-károsodás mérséklésében.

## PANoptózis

Sokáig úgy vélték, hogy a különböző programozott sejthalálutak párhuzamosan, átfedés nélkül működnek. Egyértelmű azonban, hogy a piroptózis, az apoptózis és a nekroptózis szorosan összefügg és szabályozhatják egymást (32). *Malireddi és munkatársai* 2019-ben bevezették a „teljes” sejthalál fogalmát, a PANoptózist, amit a piroptózis, apoptózis és nekroptózis egyaránt jellemez, de önmagában egyikkel sem leírható (33).

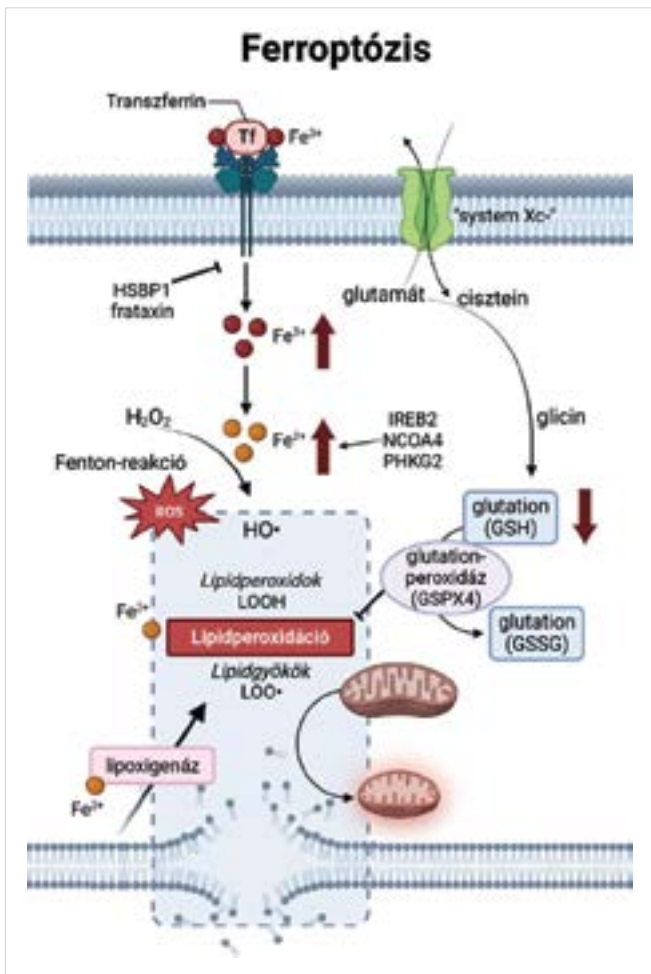
A programozott sejthalálformák multiprotein-sejthalál-komplexek kialakulásával járnak (inflammaszóma a piroptózisban, apoptozsóma és komplex II az apoptózisban, nekroszóma a nekroptózisban). Ezek a komplexek különböző effektorok által eredményezik a sejt viabilitásának elvesztését. A mechanizmusok közül néhány jellemzőt a PANoptózis megértéséhez bemutatunk. A piroptózis a pro-IL-1 $\beta$ , pro-IL-18 és GSDMD hasításával jár, ami gasdermin membránpórus kialakulásához és az IL-1 $\beta$  és IL-18 felszabadulásához vezet. Az apoptozsóma- és a komplex II által közvetített apoptózis a kaszpáz-3/7 aktivációján keresztül valósul meg. A nekroszóma által közvetített nekroptózis a RIPK1/RIPK3/MLKL tengelyen keresztül történik, ami a foszforilált MLKL oligomerizációjával membránpórus kialakulásához vezet.

Hasonlóan a többi programozott sejthalálkomplexhez, a PANoptózis kulcsfontosságú jellemzője és szabályozója a PANoptozsóma kialakulása (34) (2. ábra). Bár más sejthalálkomplexek egyes molekuláris komponenseit is azonosították a PANoptozsómaiban (pl. RIPK3, kaszpáz-1), összetételük és a sejthalál végrehajtó downstream molekuláris mechanizmusaik alapján a PANoptozsómák mégis egyedülállóak és eltérő fenotípus kimenetelt eredményeznek (32). A PANoptozsóma részét képező fehérjék általában három osztályba sorolhatók:

- ZBP1 és NLRP3 mint feltételezett PAMP- és DAMP-szenzorok,
- ASC és FADD mint adaptorok, és
- RIPK1, RIPK3, kaszpáz-1 és kaszpáz-8 mint katalitikus effektorok (35).

A PANoptozsómák membránpórus-formáló gasderminok és MLKL aktiválódását indukálják és számos citokin, valamint DAMP felszabadulását eredményezik. A PANoptózis folyamatát és annak szabályozását még nem kellően ismerjük ahhoz, hogy megfelelő inhibitorokat lehessen fejleszteni. Néhány kísérletes eredményt azonban már publikáltak, amelyben anti-PANoptotikus hatásokat vizsgáltak. Például a Dickkopf-1 (DKK1) Wnt





**3. ÁBRA.** Ferroptózis molekuláris mechanizmusa. HSBP1: hőszokkfehérje-család B (kis) tagja 1; IREB2: vas-válasz elem kötőfehérje-2; NCOA4: nukleáris receptor-koaktivátor-4; PHKG2: foszforiláz-kináz katalitikus alegység gamma-2; ROS: reaktív oxigéngyökök; „system Xc-“: cisztein-glutamát antiporter rendszer

szignalizációt gátló fehérje citoprotektív diabéteszes retinopátiában (36), a melatonin pedig akut okuláris hipertóniában (37).

A PANoptózis és szívbetegségek kapcsolatában limitált irodalmi adat áll rendelkezésünkre. Desmoplakin aritmogén cardiomyopathiákban különböző sejthalálmarkereket vizsgáltak egyidejűleg: emelkedett GSDMD és ASC piroptózis, a BAD, a kaszpáz-3 és -8 apoptózis, valamint a RIPK1, RIPK3, MLKL-nekroptózis-marker is, így a PANoptózis szerepet játszhat az életképesség csökkenésben (38, 39). Doxorubicin-indukálta kardiotoxicitásban is megfigyelhető a PANoptózis jelensége, ami ellen endogén védelmet nyújt a FUN14 domént tartalmazó 1 (FUNDC1) fehérje (40), amely empagliflozinnal modulálható (41). Humán szívelégtelen szívekben az RNA-kötőfehérjék vizsgálata alapján a PANoptózisnak szerepe lehet a kórfolyamatban (42).

A szív I/R károsodásában célzottan a PANoptózist még nem vizsgálták, mivel azonban nem I/R okozta cardi-

omyocita sejthalálban már detektálták ezt a típusú sejthalált, valamint a szívinfarktus kialakulásában már egyenként vagy egymás mellett is azonosították a piroptózist, apoptózist és nekroptózist, ezért feltételezhető, hogy a PANoptózis jelen van a sejtvitalitás elvesztésében I/R-károsodásban is. Ezt erősíti tovább, hogy a közelmúltban végzett vizsgálatok alapján a PANoptózis azonosítható a retina I/R sérülésében (43) és in silico analízis alapján az agy (44) I/R sérülése során (45). Shi és munkatársai 2021-ben a Circulation Researchben publikált, eredményeiket összefoglaló ábrájukon az apoptózist, a nekroptózist és piroptózist együtt jelentik meg, de még a PANoptózis fogalmát nem használták (46). A közeljövőben várhatóan a szív I/R-károsodásban a PANoptózis és annak modulálásának kutatása teret fog nyerni.

### Ferroptózis

A ferroptózis egy 2012-ben leírt programozott sejthaláltípus, amelyet számos morfológiai, biokémiai és genetikai eltérés különböztet meg a jól ismert apoptózistól, autofágiától, vagy nekroptózistól (47). Összeesett mitokondriumok, megnövekedett mitokondriummembrán-denzitás és a mitokondriumkristák szétesése jellemzi a morfológiai változásokat, miközben a sejtmag nem érintett a folyamatban (48).

A ferroptózis teljes mechanizmusa nem teljesen ismert. Egy redukcionista megközelítés szerint a ferroptózis két szakaszra bontható (49) (ld. 47, 48, 50) (3. ábra). Az első a vastúlterheléssel járó szakasz, amely a Fenton-reakció révén reaktív oxigén intermedierek termelődéséhez vezet, míg a második szakaszra az intracelluláris antioxidáns rendszer kimerülése jellemző. A Fenton-reakció eredményeképpen az  $Fe^{2+}$  hidrogén-peroxidból hidroxil gyököket hoz létre, amely a fluor után a második legerősebb oxidáns a természetben. Továbbá az intracellulárisan felhalmozódott  $Fe^{2+}$  elősegíti a lipoxigenáz enzim működését. Ezen folyamatok eredményeként tehát az  $Fe^{2+}$  peroxidálja a membránlipideket, elsősorban a telítetlen zsírsavakat. Ennek következtében károsodnak a membránok, valamint lipidperoxidok és lipidgyökök halmozódnak fel ferroptózisban. A sejtmembrán, valamint a mitokondriális membrán is érintett a folyamatban. Az apoptózissal és a nekroptózissal ellentétben a ferroptózis sejthalál végrehajtásában közvetlenül részt vevő fehérjéket eddig nem azonosítottak. A vasterhelés okozta oxidatív stressz ellen az endogén antioxidáns rendszer védelmet nyújt, azonban az egyensúly megborulásával kimerülhet az antioxidáns kapacitás. A ferroptózisban a glutation-peroxidáz-4-nek (GPX4) kiemelt védelmi szerepe van. A GPX4 működéséhez antioxidáns glutationra van szükség, ami egy glutaminsavból, egy ciszteinből és egy glicinből álló tripeptid. A sejtek membránjában található cisztein-glutamát

antiporter rendszer ( $\text{Na}^+$ -independens, de  $\text{Cl}^-$ -dependens Xc-nek nevezett antiporter) befolyásolja a sejtek ciszteinnellátottságát, így közvetve a glutation mennyiségét. Az erastin rákellenes szer gátolja a sejtek membránjában található cisztein-glutamát antiportet, amelynek eredményeként csökken a sejtekben a cisztein és glutation mennyisége, amely végső soron fokozott oxidatív stresszhez vezet (51). A ferroptózis elnevezés onnan adódik, hogy vas-kelátképzőkkel az erastin-indukált ferroptózis folyamata felfüggeszthető, ezáltal megakadályozható a ferroptotikus sejthalál.

Az intracelluláris vasanyagcsere és így a ferroptózis regulációjában szerepet játszik például a ferritin degradációját előidéző nukleáris receptor koaktivátor-4 (NCOA4), vas-válasz elem kötőfehérje-2 (IREB2), hő-sokkfehérje-család B (kis) tagja 1 (HSPB1), foszforiláz-kináz katalitikus alegység gamma-2 (PHKG2) (50) vagy például a frataxin (52).

Több összefoglaló tanulmány foglalkozott már a ferroptózis jelentőségével a szívizom I/R károsodásában (48, 53, 54). I/R során fokozódik az oxidatív stressz (55), amely az antioxidáns rendszer kimerülésén keresztül és a lipidperoxidáció fokozásával hozzájárul a ferroptózishoz. Továbbá az I/R során a ferritin degradációja, a miokardiális vérzés, valamint a vas-kén klaszterekből felszabaduló vasionok megnövelik a szabad  $\text{Fe}^{2+}$ -szintet, amely az előzőekben ismertetett folyamatok által ferroptózist indukál (53).

A ferroptózis más sejthalál folyamatokkal is interakcióba kerülhet. Például az NLRP3-függő piroptózis szabályozza a downstream ferroptózist diabétesz-indukálta kardiális remodellingben és kontraktilis diszfunkcióban (56). Továbbá az MCC950 és a nekroszulfonamid piroptózis-inhibitorok gátolják a magas glükóz/magas zsírtartalom által kiváltott ferroptózist *in vitro* (56).

A ferroptózist számos szövetben lehetséges terápiás targetként írták le, így pl. a májban (57), a szívizomban (58), az idegrendszerben (59), de szerepet tulajdonítanak neki a daganatok terápiájában is (60, 61). A ferroptózis gyógyszeres gátlása a legfrissebb tanulmányok szerint segíthet a szív I/R-károsodás mérséklésében is. A teljesség igénye nélkül bemutatunk néhány tavaly és idén publikált ferroptózist moduláló lehetőséget az experimentális kardiológiában.

A 15-lipoxigenáz (Alox15) specifikus inhibitora (ML351) (62), a nyálkahártyához kapcsolódó nyirokszöveti lymphoma transzlokációs gén 1 (MALT1) gátlószere (MI-2) (63) kivédte a ferroptózist és csökkentette a kardiális I/R-károsodást. Cardiomyocytákon végzett kísérletekben a micafungin gombaellenes szer a MALT1 gátlásán keresztül hasonlóan csökkentette a ferroptózis-indukálta sejthalált (63).

A frataxin (52) és a 6-foszfofrukto-2-kináz/fruktóz 2,6 bifoszfátáz 2 (PFKFB2) (64) *in vivo* overexpressziója a ferroptózis modulálásán keresztül kedvezően befolyásolja a kardiális I/R-károsodást.

Számos szintetikus és természetes antioxidáns vegyület gátolja a ferroptózis okozta sejtelhalást, mint például a ferostatin-1 (Fer-1) (52), a kómlóából izolált prenilált flavonoid xantohumol (65), a szintén flavonoid baicalein (5,6,7-trihidroxi-flavon) és luteolin (66), a polifenolok közé tartozó rezveratrol (67) vagy a berberin (68).

Forgalomban lévő gyógyszerek közül például a metformin (69) és a propofol (70) esetén vizsgálták már az anti-ferroptotikus hatást. A ciklosporin-A-t tartalmazó apoferritin is ígéretes gyógyszerfejlesztés lehet (71). Sejtalapú vizsgálatban a hipoxia során felszabaduló exoszómális miR-210-3p védelmet nyújtott a ferroptózis sejt-károsodással szemben (72), ami felvetheti exoszómális mikroRNS-terápia lehetőségét is.

Megállapíthatjuk, hogy a ferroptózis modulálása a szív I/R károsodásában intenzív kutatási terület ígéretes transzlációs potenciállal.

### Egyes sejthalálformák elkülönítésének lehetőségei

Az eltérő sejthaláltípusokat elsősorban biokémiai karakterisztikájuk, molekuláris különbözőségeik alapján lehet vizsgálni és elkülöníteni. A részben átfedő molekuláris hasonlóságok miatt több fehérje, biokémiai változás egyidejű vizsgálata szükséges. A piroptózis és PANoptózis esetén az inflammaszóma és a PANoptoszóma azonosítása a kulcs, amik elsősorban ko-immunprecipitációs vizsgálatokkal lehetségesek.

A piroptózis azonosítása az inflammaszóma, kaszpáz-1-aktivitás, GSDMD és pro-IL-1 $\beta$  hasítás mértékének egyidejű meghatározásával lehetséges. Az inflammaszómát alkotó molekulák (elsősorban NLRP3 és ASC) Western-blot, immunhisztokémiai, immunfluoreszcens vizsgálatokkal azonosíthatók. A kaszpáz-1-aktivitás (pl. FLICA™ Kit), hasított GSDMD (pl. Western-blot) és IL-1 $\beta$  közvetlenül mérhető (pl. ELISA).

Mivel a PANoptózist három sejthaláltípus is jellemző, ezért az előző bekezdésben leírt módszerekkel vizsgálni kell a piroptózist (pl. GSDMD, ASC), apoptózist (pl. kaszáz-3/7/8) és nekroptózist (pl. RIPK1, RIPK3, MLKL) markerek egyidejű jelenlétét, továbbá ko-immunprecipitációval azonosítani kell a PANoptoszóma képződését. Ez utóbbi módszerrel a PANoptoszóma alkotó fehérjék pl. a ZBP1, RIPK3, ASC fizikai kapcsolata bizonyítható. A ferroptózis elkülönítésére három jellemző egyidejű vizsgálata javasolt:

- lipidperoxidáció fluoreszcens detektálással (pl. LiperFluo, MitoPeDPP), vagy malondialdehid-meghatározással (pl. TBARS-módszer);
- intracelluláris (pl. FerroOrange) és/vagy mitokondriális (pl. Mito-Ferro-Green) vasakkumuláció;
- magas oxidált/redukált glutation arány fluoreszcens vagy kolorimetriás módszerrel (pl. GSH/GSSG Ratio Detection Assay Kit).

## Következtetések

A szív I/R károsodásában számos különböző sejthalál-forma szerepet játszik és valószínűleg további folyamatokat is azonosítani fognak az infarktus kialakulásában. Az eltérő sejthaláltípusok valószínűleg átfedésben, egymással interakcióban valósulnak meg, amely magyarázhatja a folyamat komplexitásából adódó transzlációs kudarcokat. Széles ismeretekkel rendelkezünk a piroptózisról és a ferroptózisról, amelyek farmakológiai modulálására biztató preklinikai eredmények vannak. A sejthalál-interakciók és PANoptózis molekuláris mechanizmusának, valamint szabályozásának mélyebb megértése a jövőben nemcsak kísérletes támpontokat nyújthat a programozott sejthalál tanulmányozásához és a transzlálhatóság sikerességéhez, hanem ígéretes terápiás modulálási célpontokat is feltárhat a szív I/R károsodásában.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatná a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## Támogatók

*A jelen közlemény az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal által támogatott NKFIH K143889, illetve TKP2021-EGA-32 projektek keretében készült el.*

## Irodalom

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 2020; 12(7): e9349–e. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
2. He J, Liu D, Zhao L, Zhou D, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* 2022; 23(6): 430. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11357>
3. Stone GW, Selker HP, Thiele H, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 67(14): 1674–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.069>
4. Lodrini AM, Goumans MJ. Cardiomyocytes Cellular Phenotypes After Myocardial Infarction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021; 8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.750510>
5. Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiological Reviews* 2019; 99(4): 1765–817. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2018>
6. McCully JD, Wakiyama H, Hsieh YJ, et al. Differential contribution of necrosis and apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 2004; 286(5): H1923–35. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00935.2003>
7. Gáspár R, Halmi D, Igaz N, Kiricsi M, Csont T, editors. Cytoprotective effect of kynurenic acid involves the modulation of apoptotic pathways against simulated ischemia/reoxygenation injury of cardiac cells. *European Section Meeting of the International Academy of Cardiovascular Sciences*. Szeged: University of Szeged; 2022.
8. Zhang Y, Zhang Y, Zang J, Li Y, Wu X. Pharmaceutical Therapies for Necroptosis in Myocardial Ischemia&Reperfusion Injury. *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 2023; 10(7).

<https://doi.org/10.3390/jcdd10070303>

9. Popov SV, Maslov LN, Naryzhnaya NV, et al. The Role of Pyroptosis in Ischemic and Reperfusion Injury of the Heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2021; 26(6): 562–74. <https://doi.org/10.1177/10742484211027405>
10. Brennan MA, Cookson BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. *Molecular Microbiology* 2000; 38(1): 31–40. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.02103.x>
11. Fink SL, Bergsbaken T, Cookson BT. Anthrax lethal toxin and Salmonella elicit the common cell death pathway of caspase-1-dependent pyroptosis via distinct mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008; 105(11): 4312–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707370105>
12. Zheng Y, Xu X, Chi F, et al. Pyroptosis: A Newly Discovered Therapeutic Target for Ischemia-Reperfusion Injury. *Biomolecules* 2022; 12(11). <https://doi.org/10.3390/biom12111625>
13. Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature* 2011; 479(7371): 117–21. <https://doi.org/10.1038/nature10558>
14. Yanpiset P, Maneechote C, Sriwichaiin S, et al. Gasdermin D-mediated pyroptosis in myocardial ischemia and reperfusion injury: Cumulative evidence for future cardioprotective strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2023; 13(1): 29–53. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.08.007>
15. Toldo S, Mauro AG, Cutter Z, Abbate A. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2018; 315(6): H1553–H68. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00158.2018>
16. Csont T, Viappiani S, Sawicka J, et al. The involvement of superoxide and iNOS-derived NO in cardiac dysfunction induced by pro-inflammatory cytokines. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2005; 39(5): 833–40. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2005.07.010>
17. Pipicz M, Kocsis GF, Sarvary-Arantes L, et al. Low-Dose Endotoxin Induces Late Preconditioning, Increases Peroxynitrite Formation and Activates STAT3 in the Rat Heart. *Molecules* 2017; 22(3). <https://doi.org/10.3390/molecules22030433>
18. Gáspár R, Pipicz M, Hawchar F, et al. The cytoprotective effect of biglycan core protein involves Toll-like receptor 4 signaling in cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2016; 99: 138–50. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.08.006>
19. Yang Y, Wang H, Kouadir M, et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. *Cell Death & Disease* 2019; 10(2): 128. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1413-8>
20. Ye B, Chen X, Dai S, Han J, et al. Emodin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis in cardiomyocytes. *Drug Design, Development and Therapy* 2019; 13: 975–90. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S195412>
21. Xu XN, Jiang Y, Yan LY, et al. Aesculin suppresses the NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via the Akt/GSK3beta/NF-kappaB pathway to mitigate myocardial ischemia/reperfusion injury. *Phytomedicine* 2021; 92: 153687. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153687>
22. Nazir S, Gadi I, Al-Dabet MM, et al. Cytoprotective activated protein C averts Nlrp3 inflammasome-induced ischemia-reperfusion injury via mTORC1 inhibition. *Blood* 2017; 130(24): 2664–77. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-782102>
23. Jiang Q, Dong X, Hu D, Chen L, Luo Y. Aquaporin 4 inhibition alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by restraining cardiomyocyte pyroptosis. *Bioengineered* 2021; 12(1): 9021–30. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1992332>
24. Shen S, He F, Cheng C, Xu B, Sheng J. Uric acid aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury via ROS/NLRP3 pyroptosis pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021; 133: 110990. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110990>
25. Audia JP, Yang XM, Crockett ES, et al. Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y(12) receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function. *Basic Research in Cardiology* 2018; 113(5): 32. <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0692-z>
26. Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2011; 123(6): 594–604. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.982777>
27. Jiang K, Tu Z, Chen K, et al. Gasdermin D inhibition confers antineutrophil-mediated cardioprotection in acute myocardial infarction. *The Journal of Clinical Investigation* 2022; 132(1). <https://doi.org/10.1172/JCI151268>
28. Chen Y, Du J, Zheng L, Wang Z, et al. Chemical screening links disulfiram with cardiac protection after ischemic injury. *Cell Regeneration* 2023; 12(1): 25. <https://doi.org/10.1186/s13619-023-00170-x>
29. Zhong Y, Li YP, Yin YQ, Hu BL, Gao H. Dexmedetomidine inhibits pyroptosis by down-regulating miR-29b in myocardial ischemia reperfu-



- sion injury in rats. *International Immunopharmacology* 2020; 86: 106768. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106768>
30. Liu N, Xie L, Xiao P, et al. Cardiac fibroblasts secrete exosome microRNA to suppress cardiomyocyte pyroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2022; 477(4): 1249–60. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04343-7>
31. Zhang B, Sun C, Liu Y, Bai F, Tu T, Liu Q. Exosomal miR-27b-3p Derived from Hypoxic Cardiac Microvascular Endothelial Cells Alleviates Rat Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through Inhibiting Oxidative Stress-Induced Pyroptosis via Foxo1/GSDMD Signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2022; 2022: 8215842. <https://doi.org/10.1155/2022/8215842>
32. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cellular & Molecular Immunology* 2021; 18(5): 1106–21. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
33. Malireddi RKS, Kesavardhana S, Kanneganti TD. ZBP1 and TAK1: Master Regulators of NLRP3 Inflammasome/Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PAN-optosis). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2019; 9: 406. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00406>
34. Samir P, Malireddi RKS, Kanneganti T-D. The PANoptosome: A Deadly Protein Complex Driving Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PANoptosis). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2020; 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00238>
35. Chen W, Gullett JM, Tweedell RE, Kanneganti T-D. Innate immune inflammatory cell death: PANoptosis and PANoptosomes in host defense and disease. *European Journal of Immunology*.n/a(n/a): 2250235. <https://doi.org/10.1002/eji.202250235>
36. Xu X, Lan X, Fu S, et al. Dickkopf-1 exerts protective effects by inhibiting PANoptosis and retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2022; 617: 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.05.001>
37. Ye D, Xu Y, Shi Y, et al. Anti-PANoptosis is involved in neuroprotective effects of melatonin in acute ocular hypertension model. *Journal of Pineal Research* 2022; 73(4): e12828. <https://doi.org/10.1111/jpi.12828>
38. Olcum M, Fan S, Rouhi L, et al. Genetic Inactivation of  $\beta$ -Catenin Attenuates and Its Activation Aggravates Desmoplakin Cardiomyopathy. *bioRxiv* 2023; 2023.03.02.530831. <https://doi.org/10.1101/2023.03.02.530831>
39. Olcum M, Rouhi L, Fan S, et al. PANoptosis is a prominent feature of desmoplakin cardiomyopathy. *The Journal of Cardiovascular Aging* 2023; 3(1). <https://doi.org/10.20517/jca.2022.34>
40. Bi Y, Xu H, Wang X, et al. FUNDC1 protects against doxorubicin-induced cardiomyocyte PANoptosis through stabilizing mtDNA via interaction with TUFM. *Cell Death & Disease* 2022; 13(12): 1020. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05460-x>
41. Cai C, Wu F, Zhuang B, et al. Empagliflozin activates Wnt/ $\beta$ -catenin to stimulate FUNDC1-dependent mitochondrial quality surveillance against type-3 cardiorenal syndrome. *Molecular Metabolism* 2022; 64: 101553. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101553>
42. Li J, Zhang X, Ren P, et al. Landscape of RNA-binding proteins in diagnostic utility, immune cell infiltration and PANoptosis features of heart failure. *Frontiers in Genetics* 2022; 13: 1004163. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1004163>
43. Yan WT, Zhao WJ, Hu XM, et al. PANoptosis-like cell death in ischemia/reperfusion injury of retinal neurons. *Neural Regeneration Research* 2023; 18(2): 357–63. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.346545>
44. Yan WT, Yang YD, Hu XM, et al. Do pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) exist in cerebral ischemia? Evidence from cell and rodent studies. *Neural Regeneration Research* 2022; 17(8): 1761–8. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.331539>
45. González-Rodríguez P, Fernández-López A. PANoptosis: new insights in regulated cell death in ischemia/reperfusion models. *Neural Regeneration Research* 2023; 18(2): 342–3. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.343910>
46. Shi H, Gao Y, Dong Z, et al. GSDMD-Mediated Cardiomyocyte Pyroptosis Promotes Myocardial I/R Injury. *Circulation Research* 2021; 129(3): 383–96. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318629>
47. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149(5): 1060–72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
48. Chen Y, Fan H, Wang S, et al. Ferroptosis: A Novel Therapeutic Target for Ischemia-Reperfusion Injury. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021; 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.688605>
49. Leng Y, Luo X, Yu J, et al. Ferroptosis: A Potential Target in Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021; 9: 813668. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.813668>
50. Lu B, Chen XB, Ying MD, et al. The Role of Ferroptosis in Cancer Development and Treatment Response. *Frontiers in Pharmacology* 2018; 8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00992>
51. Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell* 2003; 3(3): 285–96. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(03\)00050-3](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03)00050-3)
52. Zhang Z, Jiang W, Zhang C, et al. Frataxin inhibits the sensitivity of the myocardium to ferroptosis by regulating iron homeostasis. *Free Radical Biology and Medicine* 2023; 205: 305–17. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.06.016>
53. Lillo-Moya J, Rojas-Solé C, Muñoz-Salamanca D, et al. Targeting Ferroptosis against Ischemia/Reperfusion Cardiac Injury. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(5). <https://doi.org/10.3390/antiox10050667>
54. Yu Y, Yan Y, Niu F, et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases. *Cell Death Discovery* 2021; 7(1): 193. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00579-w>
55. Szabó MR, Pipicz M, Csont T, Csonka C. Modulatory Effect of Myokines on Reactive Oxygen Species in Ischemia/Reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21(24): 9382.
56. Chen L, Yin Z, Qin X, et al. CD74 ablation rescues type 2 diabetes mellitus-induced cardiac remodeling and contractile dysfunction through pyroptosis-evoked regulation of ferroptosis. *Pharmacological Research* 2022; 176: 106086. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106086>
57. Guo G, Yang W, Sun C, Wang X. Dissecting the potential role of ferroptosis in liver diseases: an updated review. *Free Radical Research* 2023; 1–12. <https://doi.org/10.1080/10715762.2023.2232941>
58. Zhang T, Deng W, Deng Y, et al. Mechanisms of ferroptosis regulating oxidative stress and energy metabolism in myocardial ischemia-reperfusion injury and a novel perspective of natural plant active ingredients for its treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023; 114706. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114706>
59. Snyder J, Wu Z. Origins of nervous tissue susceptibility to ferroptosis. *Cell Insight* 2023; 2(3): 100091. <https://doi.org/10.1016/j.cellin.2023.100091>
60. Beretta GL, Zaffaroni N. Radiotherapy-induced ferroptosis for cancer treatment. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2023; 10: 1216733. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1216733>
61. Kim R, Taylor D, Vonderheide RH, Gabrilovich DI. Ferroptosis of immune cells in the tumor microenvironment. *Trends in Pharmacological Sciences* 2023; 44(8): 542–52. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.06.005>
62. Cai W, Liu L, Shi X, et al. Alox15/15-HpETE Aggravates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Cardiomyocyte Ferroptosis. *Circulation* 2023; 147(19): 1444–60. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060257>
63. Jiang YQ, Yang XY, Duan DQ, et al. Inhibition of MALT1 reduces ferroptosis in rat hearts following ischemia/reperfusion via enhancing the Nrf2/SLC7A11 pathway. *European Journal of Pharmacology* 2023; 950: 175774. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175774>
64. Fu C, Yu S, Liu Z, et al. PFKFB2 inhibits ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury through AMPK activation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2023. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001437>
65. Lin JH, Yang KT, Lee WS, et al. Xanthohumol Protects the Rat Myocardium against Ischemia/Reperfusion Injury-Induced Ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2022; 2022: 9523491. <https://doi.org/10.1155/2022/9523491>
66. Wang IC, Lin JH, Lee WS, et al. Baicalein and luteolin inhibit ischemia/reperfusion-induced ferroptosis in rat cardiomyocytes. *International Journal of Cardiology* 2023; 375: 74–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.12.018>
67. Li T, Tan Y, Ouyang S, et al. Resveratrol protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via attenuating ferroptosis. *Gene* 2022; 808: 145968. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145968>
68. Yang KT, Chao TH, Wang IC, et al. Berberine protects cardiac cells against ferroptosis. *Tzu Chi Medical Journal* 2022; 34(3): 310–7. [https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj\\_236\\_21](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_236_21)
69. Wu Z, Bai Y, Qi Y, et al. Metformin ameliorates ferroptosis in cardiac ischemia and reperfusion by reducing NOX4 expression via promoting AMPK $\alpha$ . *Pharmaceutical Biology* 2023; 61(1): 886–96. <https://doi.org/10.1080/13880209.2023.2212700>
70. Li S, Lei Z, Yang X, et al. Propofol Protects Myocardium From Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting Ferroptosis Through the AKT/p53 Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13: 841410. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.841410>
71. Qian W, Liu D, Han Y, et al. Cyclosporin A-loaded apoferritin alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by simultaneously blocking ferroptosis and apoptosis of cardiomyocytes. *Acta Biomaterialia* 2023; 160: 265–80. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.02.025>
72. Lei D, Li B, Isa Z, Ma X, Zhang B. Hypoxia-elicited cardiac microvascular endothelial cell-derived exosomal miR-210-3p alleviate hypoxia/reoxygenation-induced myocardial cell injury through inhibiting transferin receptor 1-mediated ferroptosis. *Tissue Cell* 2022; 79: 101956. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101956>