

坏死性凋亡在血液系统恶性疾病中的研究进展

王亚楠, 郝建萍*

新疆医科大学第一附属医院血液病中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月7日; 录用日期: 2024年2月1日; 发布日期: 2024年2月9日

摘要

坏死性凋亡是一种主要通过细胞内的信号传导途径调控的细胞死亡方式, 在血液系统恶性疾病的发生和发展过程中发挥着重要作用。本文通过分析坏死性凋亡在血液系统恶性疾病中的潜在应用前景, 探讨坏死性凋亡的调控机制和干预方法, 有望为血液系统恶性疾病的治疗提供新的思路 and 策略。

关键词

坏死性凋亡, 血液系统恶性疾病, 治疗

Research Progress of Necroptosis in Hematological Malignant Diseases

Yanan Wang, Jianping Hao*

Hematological Disease Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 7th, 2024; accepted: Feb. 1st, 2024; published: Feb. 9th, 2024

Abstract

Necroptosis is a mode of cell death mainly regulated by intracellular signal transduction pathways, which plays an important role in the occurrence and development of hematological malignant diseases. By analyzing the potential application prospect of necroptosis in hematological malignant diseases, discussing the regulation mechanism and intervention methods of necroptosis, it is expected to provide new ideas and strategies for the treatment of hematological malignant diseases.

*通讯作者。

Keywords

Necroptosis, Hematological Malignant Diseases, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 坏死性凋亡的发现

细胞死亡是调节细胞寿命和维持组织稳态的重要组成部分, 细胞死亡主要分为 2 种类型, 细胞坏死和细胞凋亡。传统观念认为坏死是被外界因素导致的偶然发生的细胞死亡形式, 且不受机体调控, 而细胞凋亡是可被机体管控的细胞死亡[1]。现有的研究发现, 细胞凋亡不再是程序性细胞死亡的唯一方式。近年来深入研究的三种程序性细胞死亡途径是细胞凋亡[2]、焦亡[3]和坏死性凋亡[4]。

细胞焦亡在 2001 [5]年被发现。被称为半胱氨酸蛋白酶依赖性的细胞死亡, 几种凋亡效应半胱氨酸蛋白酶(如 Caspase-11、4/5 和 3)可引发细胞焦亡[7]。2005 年, Degterev 等[6]发现了一种可以被 Necrostatin-1 (NEC-1) 所抑制的细胞死亡类型, 发生在细胞凋亡受到抑制时[8] [9]表达坏死特征的程序性细胞死亡 - 坏死性凋亡 (Necroptosis)。随着坏死性凋亡和细胞焦亡的发现, 研究表明它们能够通过释放损伤相关分子模式(DAMP)和分泌白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 等炎性细胞因子来触发炎症反应[10], 是程序性细胞死亡的炎症通路。

2. 坏死性凋亡的分子机制

在坏死性凋亡发生的过程中, 坏死性凋亡可由多种刺激引起, 包括死亡受体的配体、Toll 样受体 (TLR)、干扰素(IFN)受体和某些病原体。肿瘤坏死因子(TNF)被认为是坏死性凋亡的最重要诱因。TNF- α 激活 TNF 受体 1 (TNFR1)通过募集受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (RIPK1)、TNFR1 相关死亡结构域蛋白(TRADD)、细胞凋亡抑制剂 1/2 (cIAP1/2)和(TNFR 相关因子 2) TRAF2 形成复合物 I。在复合物 I 中, RIPK1 被 cIAP1/2 泛素化, 并最终激活核因子 NF- κ B 信号通路。随后 RIPK1 与复合物 I 解离并被去泛素化酶(CYLD)去泛素化, 然后 Fas 相关的死亡结构域蛋白(FADD)和 pro-caspase-8 相互作用形成胞质蛋白复合物(复合物 II)。该复合物激活 Caspase-8, 最终导致细胞凋亡。当 Caspase-8 活性受到抑制时, RIPK1-受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3 (RIPK3)-底物混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)的典型死亡受体介导的坏死性凋亡途径在 FADD 的下游被激发。活化的 RIPK1 在包括 FADD、Caspase-8 和 Caspase-10 的寡聚复合物内募集, 形成复合体 II (Ripoptosome), 然后磷酸化 MLKL 形成坏死小体 (Necrosome)。MLKL 寡聚体移位至质膜中富含磷酸化的磷脂酰肌醇磷酸(PIP)结合的位点与细胞质膜结合, 并形成大孔, 通过允许离子流入、细胞肿胀和膜溶解导致坏死性细胞死亡, 随后细胞内的细胞质中的损伤相关分子模式(DAMPs)被释放, 导致组织炎症和器官损伤[11]。目前研究表明坏死性凋亡信号通路在肿瘤发展、肿瘤坏死、肿瘤转移和肿瘤免疫应答中发挥作用[12]。因此我们在这里讨论在恶性血液系统疾病中坏死性凋亡是如何调节疾病的发生与发展。

3. 坏死性凋亡与血液系统恶性疾病

急性髓系白血病(AML)是一种造血祖细胞的异质性克隆性疾病, 其自然病程仅有数月, 发病率为 3.7/100,000 人, 且高危患者 5 年内生存率不到 15% [13] [14]。由于凋亡相关蛋白表达失调, AML 细胞可

以逃逸细胞凋亡[15]。Nugues [16]等人发现在 AML 患者中, RIPK3 的表达显著降低。在小鼠 AML 细胞系中 RIPK3 在胱天冬酶抑制剂作用下诱导细胞凋亡和坏死性凋亡。在 WEHI-3bAML 细胞系或小鼠胚胎成纤维细胞中转染 RIPK3 也会导致细胞死亡增加。具有无活性激酶结构域(RIPK3-kinase dead, RIPK3-KD)的 RIPK3 突变体的再表达诱导的细胞凋亡明显增加。说明 RIPK3 激酶结构域是 AML 细胞凋亡的重要调节因子。RIP3-KD 的表达诱导了 p65/RelA 核因子- κ B (NF- κ B)亚基半胱天冬酶依赖性切割。AML 细胞中的 RIPK3 沉默导致抑制坏死性凋亡和 NF- κ B 活性的复合调节。Lui [17]等人发现当 zVAD-fmk 抑制半胱天冬酶活性时, 依托泊苷可以触发 AML 细胞中的 cIAP 1/2 和 XIAP 耗竭、促进(高迁移率族蛋白 1) HMGB1 的释放, 激活 NF- κ B 通路并促进细胞活力, 还通过 NF- κ B 通路负调控 AML 细胞坏死性凋亡[18]。Saffenthal 等[19]发现, 拮抗 IAP 蛋白的 Smac 模拟物(例如 BV6)通过以 TNF α 依赖性方式诱导坏死性凋亡来规避 AML 细胞凋亡耐药性的。Li [20]等发现 RIPK1 抑制剂 22b 可显著增强低剂量西达本胺对细胞系和原代细胞的抗白血病作用, 在皮下异种移植 AML 模型中, 22b 和西达本胺的组合表现出明显升高的抗肿瘤活性。22b 和西达本胺的联合治疗可能是 FLT3-ITD 阳性 AML 患者的新治疗途径。Dan [21]等发现 Skp2 和 RIPK1 在 AML 中呈高表达, Skp2 通过减少 K63 连接的泛素与 RIPK1 的相互作用来调节 RIPK1 的功能, 敲低 Skp2 可以抑制 RIPK1 转录调控, 且在 AML 细胞中 Skp2 的缺失抑制 PIPK1 的表达。RIPK1 表达降低后负性激活 Akt/GSK3 β 。RIPK1 也通过与 RAR α 相互作用, 增加 RA 信号传导靶基因 C/EBP α 和 C/EBP β 来调节白血病细胞分化, Skp2-Akt/GSK3 β -RIPK1 通路有望成为 AML 的治疗方向。以上研究表明坏死性凋亡在急性髓系白血病的发生发展中起到了重要作用, 为其治疗提供了潜在靶点。

在急性淋巴细胞白血病(ALL)中, 对于一线化疗药物包括糖皮质激素耐药是导致 ALL 预后差的重要因素。McComb [22]等使用小分子 SMAC 模拟物 birinapant 激活坏死性凋亡消除了来自高抗性 ALL 患者的样品中的难治性白血病细胞。Bonapace [23]等发现泛 BCL2 抑制剂 obatoclax 通过触发了自噬依赖性坏死性凋亡, 从而恢复了类固醇抗性 ALL 中对糖皮质激素地塞米松的应答。以上研究表明, 在急性淋巴细胞白血病中可以通过激活坏死性凋亡恢复对一线治疗的耐药性。慢性淋巴细胞白血病(CLL)特征在于 B 淋巴细胞的单克隆 CD5 阳性亚群的进行性积累。高水平的淋巴结增强子结合因子 1 (LEF1)是 Wnt/3-catenin (连环蛋白)信传导的下游因子, 也是 CYLD 的转录抑制因子, 提示了 CLL 患者的不良预后。Xu [24]等通过敲低 CLL 细胞中 CXCL-1 基因使 LEF-1 的转录和翻译表达均下调, 而亚硒酸钠可抑制 CXCL-1 的表达, 并与 TNF- α 、z-VAD 联合作用, 帮助 CLL 细胞恢复坏死性凋亡。为治疗慢性淋巴细胞白血病的提供了潜在药物。

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是最常见的血液系统肿瘤, 在初治缓解率高但易复发。Cerhan 等[25]发现在 NHL 患者 RIPK3、TNF- α 及 TLR 的表达增加。CD30 是肿瘤坏死因子受体的成员, 在间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)的肿瘤细胞中表达。Hirsc [26]等发现在典型的 NF- κ B 抑制或蛋白酶体抑制的情况下, CD30 刺激诱导 ALCL 细胞的半胱天冬酶依赖性细胞死亡。然而, CD30 是一种缺乏死亡结构域的 TNF 受体, 无法募集死亡诱导复合物。在阻断 RIPK1 或使用 NEC-1 抑制 RIPK1 可以阻止 CD30 诱导的细胞死亡。RIPK1 确定为 CD30 诱导的细胞死亡的关键介质, 同时具有细胞凋亡和坏死性凋亡的特征。ALCL 肿瘤细胞中 RIPK1 的表达可能符合 CD30 抗体与 NF- κ B/蛋白酶体抑制剂联合使用的治疗应用条件, 为 ALCL 的针对性治疗提供了新的方向。伯基特淋巴瘤(BL)是一种高度侵袭性的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤, 预后差。Koch [27]等发现当 Z-VAD-fmk 抑制半胱天冬酶活性时, Smac 模拟物 BV 6 和 TRAIL 的组合治疗触发 BL 中的坏死性凋亡(TBZ 治疗)。BL 细胞对 TBZ 的敏感性与 MLKL 表达相关。MLKL 启动子的甲基化状态分析揭示了甲基化与 MLKL 表达之间的相关性。提示了 MLKL 在 BL 中受到表观遗传学调控, 可能作为基于坏死性凋亡的治疗成功的预后标志物。这些发现对 BL 新治疗方案的开发具有重要意义。

多发性骨髓瘤(MM)是一种以骨髓中浆细胞异常克隆为特征的血液系统恶性疾病, 临床上目前暂无根

治方法[28]。Chen [29]等发现 omega3 多不饱和脂肪酸 DHA/EPA 和蛋白酶体抑制剂硼替佐米以独立 RIPK3 的方式诱导人 MM 细胞坏死。MLKL 的磷酸化似乎不是 MM 细胞坏死诱导的必要条件。用细胞毒性化合物处理 MM 细胞可诱导 MLKL 裂解, 活化的 caspase-3/8/10 同样可触发 MLKL 的蛋白裂解, 而 MLKL 中 Asp140Ala 的突变阻断了这种裂解。泛 caspase 抑制剂 ZVAD-FMK 可有效防止 DHA/EPA 和硼替佐米诱导的细胞死亡。Xu 等[30]发现 KIAA1191 (一种依赖于 NADPH 的氧化还原酶, 在参与氧化[31]时可产生 ROS)高表达可以抑制 MM 细胞的增殖和迁移, 上调 RIPK1、RIPK 和 CYL 的表达, 恢复 TNF- α /z-VAD 诱导的坏死性凋亡。且 KIAA1191 高表达与硼替佐米对 MM 细胞的增殖能力具有协同作用。这些发现为 MM 的药物治疗提出了新的方向。

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病, 其特征是骨髓的无效造血, 伴有不同程度的异型增生、血细胞减少和发展为急性髓系白血病的风险[32]。Wagner [33]等发现小鼠造血细胞中坏死性凋亡的失调会诱发全身炎症并耗尽小鼠造血干细胞和祖细胞, 导致骨髓衰竭, 使小鼠骨髓出现 MDS 样改变。在这些小鼠模型中抑制坏死性凋亡或炎症信号可恢复造血并显著延缓骨髓衰竭。Zou [34]等在 MDS 患者发现 RIPK1 和 pMLKL 的表达显著增加, 而 caspase-3 的表达没有显著增加, 且上述现象在早期/低级别 MDS 中最为明显。Montalban-Bravo [35]等同样发现 MDS 患者 MLKL 表达水平显著升高, 而 RIPK1 和 RIPK3 则没有显著上调。且 MLKL 表达水平较高与诊断时血红蛋白水平较低相关。去甲基化(HMA)治疗后观察到 MLKL 水平显著降低。而较高的 RIPK1 表达与较短的生存期相关。进一步支持了坏死性凋亡在 MDS 中的作用, 以及 HMAs 和预后的潜在反应。表明坏死性凋亡是 MDS 潜在的治疗靶点, 并可能用于可能导致 MDS 的其他遗传性疾病, 为 MDS 患者提供临床益处。

4. 总结

综上所述, 坏死性凋亡在血液系统恶性疾病的发生发展过程中起到了重要的作用, 通过激活坏死性凋亡可以增加逃逸凋亡的肿瘤细胞的死亡及对化疗药物的敏感性, 提高治疗效果, 改善疾病预后, 为寻找血液系统恶性疾病的治疗方案提供了新思路。

参考文献

- [1] Wallach, D. and Kang, T.B. (2018) Programmed Cell Death in Immune Defense: Knowledge and Presumptions. *Immunity*, **49**, 19-32. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.06.019>
- [2] D'Arcy, M.S. (2019) Cell Death: A Review of the Major Forms of Apoptosis, Necrosis and Autophagy. *Cell Biology International*, **43**, 582-592. <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>
- [3] Loveless, R., Bloomquist, R. and Teng, Y. (2021) Pyroptosis at the Forefront of Anticancer Immunity. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 264. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02065-8>
- [4] Yu, S.W., Wang, H., Poitras, M.F., Coombs, C., Bowers, W.J., Federoff, H.J., Poirier, G.G., Dawson, T.M. and Dawson, V.L. (2002) Mediation of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1-Dependent Cell Death by Apoptosis-Inducing Factor. *Science*, **297**, 259-263. <https://doi.org/10.1126/science.1072221>
- [5] Cookson, B.T. and Brennan, M.A. (2001) Pro-Inflammatory Programmed Cell Death. *Trends in Microbiology*, **9**, 113-114. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(00\)01936-3](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(00)01936-3)
- [6] Degtarev, A., Huang, Z., Boyce, M., et al. (2005) Chemical Inhibitor of Nonapoptotic Cell Death with Therapeutic Potential for Ischemic Brain Injury. *Nature Chemical Biology*, **1**, 112-119. <https://doi.org/10.1038/nchembio711>
- [7] Van Opendenbosch, N. and Lamkanfi, M. (2019) Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. *Immunity*, **50**, 1352-1364. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.020>
- [8] Vandenabeele, P., Galluzzi, L., Vanden Berghe, T., et al. (2010) Molecular Mechanisms of Necroptosis: An Ordered Cellular Explosion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **11**, 700-714. <https://doi.org/10.1038/nrm2970>
- [9] Grootjans, S., Vanden Berghe, T. and Vandenabeele, P. (2017) Initiation and Execution Mechanisms of Necroptosis: An Overview. *Cell Death & Differentiation*, **24**, 1184-1195. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.65>
- [10] Vande Walle, L., Jiménez Fernández, D., Demon, D., et al. (2016) Does Caspase-12 Suppress Inflammasome Activa-

- tion? *Nature*, **534**, E1-E4. <https://doi.org/10.1038/nature17649>
- [11] Zhu, F., Zhang, W., Yang, T. and He, S.D. (2019) Complex Roles of Necroptosis in Cancer. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, **20**, 399-413. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1900160>
- [12] Qin, X., Ma, D., Tan, Y.X., *et al.* (2019) The Role of Necroptosis in Cancer: A Double-Edged Sword? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1871**, 259-266. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.01.006>
- [13] Estey, E. and Döhner, H. (2006) Acute Myeloid Leukaemia. *Lancet*, **368**, 1894-1907. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69780-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69780-8)
- [14] Shallis, R.M., Wang, R., Davidoff, A., Ma, X. and Zeidan, A.M. (2019) Epidemiology of Acute Myeloid Leukemia: Recent Progress and Enduring Challenges. *Blood Reviews*, **36**, 70-87. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.005>
- [15] Fulda, S. and Debatin, K.M. (2006) Extrinsic versus Intrinsic Apoptosis Pathways in Anticancer Chemotherapy. *Oncogene*, **25**, 4798-4811. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209608>
- [16] Nagues, A.L., El Bouazzati, H., Héтуin, D., *et al.* (2014) RIP3 Is Downregulated in Human Myeloid Leukemia Cells and Modulates Apoptosis and Caspase-Mediated P65/RelA Cleavage. *Cell Death & Disease*, **5**, e1384. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.347>
- [17] Liu, Y., Chen, P., Xu, L., *et al.* (2019) Extracellular HMGB1 Prevents Necroptosis in Acute Myeloid Leukemia Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **112**, Article ID: 108714. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108714>
- [18] Meng, L., Li, L., Lu, S., *et al.* (2018) The Protective Effect of Dexmedetomidine on LPS-Induced Acute Lung Injury through the HMGB1-Mediated TLR4/NF- κ B and PI3K/Akt/MTOR Pathways. *Molecular Immunology*, **94**, 7-17. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.12.008>
- [19] Safferthal, C., Rohde, K. and Fulda, S. (2017) Therapeutic Targeting of Necroptosis by Smac Mimetic Bypasses Apoptosis Resistance in Acute Myeloid Leukemia Cells. *Oncogene*, **36**, 1487-1502. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.310>
- [20] Li, J., Liao, D., Wang, F., Wang, Z., *et al.* (2022) RIPK1 Inhibition Enhances the Therapeutic Efficacy of Chidamide in FLT3-ITD Positive AML, Both *in Vitro* and *in Vivo*. *Leukemia & Lymphoma*, **63**, 1167-1179. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.2010056>
- [21] Dan, W., Zhong, L., Zhang, Z., *et al.* (2022) RIP1-Dependent Apoptosis and Differentiation Regulated by Skp2 and Akt/GSK3 β in Acute Myeloid Leukemia. *International Journal of Medical Sciences*, **19**, 525-536. <https://doi.org/10.7150/ijms.68385>
- [22] McComb, S., Aguadé-Gorgorió, J., Harder, L., *et al.* (2016) Activation of Concurrent Apoptosis and Necroptosis by SMAC Mimetics for the Treatment of Refractory and Relapsed ALL. *Science Translational Medicine*, **8**, 339ra70. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad2986>
- [23] Bonapace, L., Bornhauser, B.C., Schmitz, M., *et al.* (2010) Induction of Autophagy-Dependent Necroptosis Is Required for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Cells to Overcome Glucocorticoid Resistance. *Journal of Clinical Investigation*, **120**, 1310-1323. <https://doi.org/10.1172/JCI39987>
- [24] Xu, Z., Sun, Y., Wei, Z., *et al.* (2020) Suppression of CXCL-1 Could Restore Necroptotic Pathway in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncotargets and Therapy*, **13**, 6917-6925. <https://doi.org/10.2147/OTT.S256993>
- [25] Cerhan, J.R., Ansell, S.M., Fredericksen, Z.S., *et al.* (2007) Genetic Variation in 1253 Immune and Inflammation Genes and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood*, **110**, 4455-4463. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-088682>
- [26] Hirsch, B., Von Der Wall, E., Hummel, M., *et al.* (2013) RIP1 Expression Is Necessary for CD30-Mediated Cell Death Induction in Anaplastic Large-Cell Lymphoma Cells. *Laboratory Investigation*, **93**, 677-689. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.50>
- [27] Koch, A., Jeiler, B., Roedig, J., *et al.* (2021) Smac Mimetics and TRAIL Cooperate to Induce MLKL-Dependent Necroptosis in Burkitt's Lymphoma Cell Lines. *Neoplasia*, **23**, 539-550. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2021.03.003>
- [28] Cowan, A.J., Green, D.J., Kwok, M., *et al.* (2022) Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*, **327**, 464-477. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
- [29] Chen, J., Wang, S., Blokhuis, B., Ruijtenbeek, R., *et al.* (2022) Cell Death Triggers Induce MLKL Cleavage in Multiple Myeloma Cells, Which May Promote Cell Death. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 907036. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.907036>
- [30] Xu, Z., Sun, Y., Jiang, J. and Liu, P. (2022) The Role of KIAA1191 in the Necroptotic Pathway of Multiple Myeloma. *Annals of Hematology*, **101**, 359-367. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04710-w>
- [31] Mishra, M., Inoue, N. and Heese, K. (2011) Characterizing the Novel Protein P33MONOX. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **350**, 127-134. <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0690-4>
- [32] Dickinson, M., Cherif, H., Fenaux, P. and SUPPORT Study Investigators (2018) Azacitidine with or without Eltrombopag

for First-Line Treatment of Intermediate- or High-Risk MDS with Thrombocytopenia. *Blood*, **132**, 2629-2638.

<https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-855221>

- [33] Wagner, P.N., Shi, Q., Salisbury-Ruf, C.T., *et al.* (2019) Increased Ripk1-Mediated Bone Marrow Necroptosis Leads to Myelodysplasia and Bone Marrow Failure in Mice. *Blood*, **133**, 107-120.
<https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-847335>
- [34] Zou, J., Shi, Q., Chen, H., *et al.* (2021) Programmed Necroptosis Is Upregulated in Low-Grade Myelodysplastic Syndromes and May Play a Role in the Pathogenesis. *Experimental Hematology*, **103**, 60-72.E5.
<https://doi.org/10.1016/j.exphem.2021.09.004>
- [35] Montalban-Bravo, G., Class, C.A. and Ganan-Gomez, I. (2020) Transcriptomic Analysis Implicates Necroptosis in Disease Progression and Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Leukemia*, **34**, 872-881.
<https://doi.org/10.1038/s41375-019-0623-5>