

# 铁死亡调控机理及其在肿瘤治疗中的应用

黄珊, 赵漫玉, 张佩景\*

华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430074

**摘要** 铁死亡(ferroptosis)为最近鉴定出的一种新的细胞程序性死亡模式,越来越多证据表明铁死亡在肿瘤的发生发展中扮演了重要角色。综述了近年来铁死亡的调控机制研究进展,包括经典和非经典的铁死亡诱导过程、活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)及非编码RNA在铁死亡调控中的作用。论述了铁死亡与肿瘤的关系,包括肿瘤抑制因子、缺氧诱导因子、NRF2和细胞间质化状态参与铁死亡敏感性的调控,以及利用铁死亡来靶向治疗肿瘤,介绍了研发出的4类铁死亡诱导剂:I、II、III和IV型。总结了可能的肿瘤细胞抵抗铁死亡的机制,为靶向这一新的细胞死亡模式提供分子依据,从而提高肿瘤治疗效果。

**关键词** 铁死亡;铁死亡诱导剂;肿瘤细胞

细胞死亡不仅是细胞的最终命运,而且与细胞分化、分裂和增殖一样,在整个机体的正常运转以及生理病理过程中具有十分重要的作用<sup>[1]</sup>。20世纪以来,细胞死亡仅被分为凋亡和坏死2个类型,然而,随着对细胞死亡机制的深入研究,程序性坏死(necroptosis)、自噬(autophagy)和焦亡(pyroptosis)等多种新的程序性细胞死亡方式相继被鉴定。2012年,哥伦比亚大学研究人员在研究小分子Erastin杀死Ras突变的肿瘤细胞机制时,发现一种新的程序性细胞死亡方式,这种方式主要通过脂质过氧化磷脂膜的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA),其含有多个不饱和双键易被活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)攻击,从

而引发非酶促的脂质过氧化反应,生成4-羟基-2-壬烯醇(HNE)、丙二醛(MDA)等脂质过氧化终产物,对细胞产生毒性作用,从而启动铁离子依赖的死亡<sup>[2]</sup>。比较早期的研究发现,如果细胞内缺乏半胱氨酸,将会导致细胞内还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)被耗竭,从而特异性地启动这种死亡方式<sup>[2]</sup>。后来发现,细胞利用GSH抵抗铁死亡受到了谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)的调控<sup>[3-5]</sup>。发展到此,一条包含脂质、铁和半胱氨酸代谢的复杂相互作用网络被认为是调控这条新发现的细胞死亡通路的重要调控因素。以下总结了近年来铁死亡的调控机制研究进展,并展望其在肿瘤研究中的意义和挑战。

收稿日期:2020-10-04;修回日期:2021-01-26

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81874116)

作者简介:黄珊,博士研究生,研究方向为肿瘤铁死亡机理,电子信箱:huangshan91@aliyun.com;张佩景(通信作者),教授,研究方向为肿瘤转移耐药机理及药物靶点发掘,电子信箱:zhangpeijing@hust.edu.cn

引用格式:黄珊,赵漫玉,张佩景. 铁死亡调控机理及其在肿瘤治疗中的应用[J]. 科技导报, 2021, 39(7): 63-74; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.07.006

## 1 经典的铁死亡诱导过程

经典的铁死亡信号通路主要通过灭活过氧化物损伤细胞膜的保护机制。细胞消除脂质过氧化物的一个主要机制是通过活化谷胱甘肽过氧化物酶<sup>[6]</sup>。谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是其中一种过氧化物酶, 它可特异性地清除磷脂过氧化物, 比如多不饱和脂肪酸磷脂和胆固醇<sup>[7]</sup>。通过抑制细胞内 GPX4 共调节因子谷胱甘肽的生成, GPX4 可以被直接或间接地调控<sup>[2, 4, 8]</sup>。

### 1.1 细胞内 GSH 的缺乏

谷氨酸/胱氨酸反向转运体 (System Xc<sup>-</sup>) 是跨膜转运蛋白 SLC7A11 (xCT) 和跨膜调节蛋白 SLC3A2 (4F2hc) 通过二硫键形成的异源二聚体, 通过外排细胞内的谷氨酸, 其可以从细胞外交换胱氨酸, 进而氧化生成半胱氨酸<sup>[9-10]</sup>。胱氨酸对于细胞内 GSH 的合成至关重要, 如果抑制胱氨酸的摄入, 细胞内 GSH 的水平将会变得越来越低, 直至匮乏<sup>[2, 11-12]</sup>。GSH 作为谷胱甘肽过氧化物酶 GPX4 的共调节因子发挥抗氧化作用, 帮助机体清除脂质过氧化物<sup>[12-13]</sup>。Erastin 作为一种小分子抑制剂, 通过抑制 xCT 的功能, 进而阻止胱氨酸的摄入, 间接灭活 GPX4, 导致细胞内脂质过氧化物的蓄积及有害 ROS 的富集, 最终诱发细胞启动铁死亡<sup>[2, 11]</sup> (图 1)。除此之外, 直接抑制 GSH 的合成也能够某些细胞中诱发铁死亡。

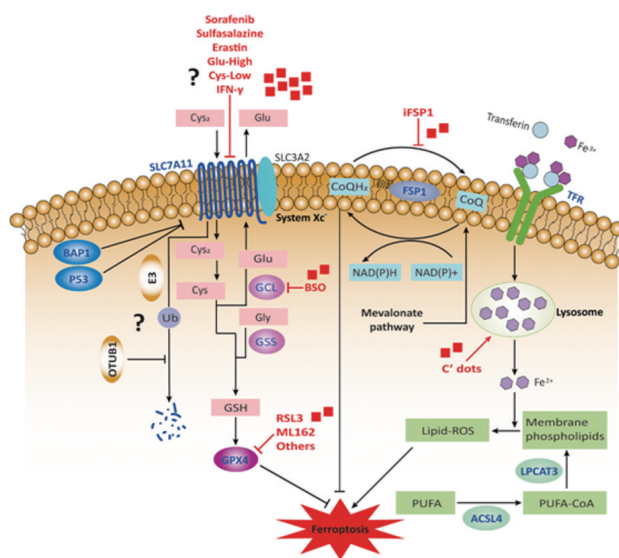


图 1 调控铁死亡和 GPX4 活性的主要分子和代谢进程

### 1.2 灭活 GPX4 的活性

通过化学蛋白质组学技术, 人们发现铁死亡诱导剂 RSL3 可以共价结合到 GPX4 活性位点的硒代半胱氨酸, 从而直接抑制 GPX4 的磷脂过氧化物酶活性<sup>[4, 8]</sup>。同时, 过表达 GPX4 的细胞对 RSL3 处理的抵抗也出现了明显增强, 与之相反的是, 通过干扰 GPX4 的表达, 又可以促进铁死亡的发生<sup>[4]</sup>。除此之外, 其他化合物, 例如 ML162、withaferinA (WA) 以及美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的抗肿瘤药物 al-tretamine 也可以通过抑制 GPX 的活性促进铁死亡<sup>[9, 14-17]</sup>。与之类似的是, 基因水平上敲除 GPX4 导致细胞迅速富集大量的脂质过氧化物, 从而导致细胞发生铁死亡, 并且这种死亡可以被亲脂自由基捕获剂或铁离子螯合剂所抑制和逆转, 进一步说明 GPX4 基因是调控铁死亡的关键因子<sup>[3-4]</sup> (图 1)。

## 2 非经典的铁死亡诱导过程

基于脂质过氧化原理, 铁离子无疑在铁死亡中扮演了重要的作用。细胞内有一小部分铁以二价铁离子的形式存在, 作为不稳定的铁池, 可以通过芬顿反应 (Fenton reactions) 被氧化成三价铁离子, 同时释放出具有极强氧化能力的羟基自由基, 进而氧化产生大量的脂质过氧化物。不仅如此, 铁和铁的衍生物, 如血红素、铁硫簇, 对于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶 (NOXs)、脂肪合成酶 (LOXs) 以及线粒体电子转运复合体等 ROS 生成酶的活性调节至关重要。通过激活 ROS 生成酶的活性, 铁离子可以极大地促进 ROS 的生成<sup>[11]</sup>。总的来说, 非经典的铁死亡主要通过增加不稳定的铁池来启动<sup>[15]</sup>, 具体调控铁蓄积的因素有很多, 比如, 过度激活血红素加氧酶 1 (HMOX1), 降低膜蛋白铁转运蛋白 (ferroportin) 表达, 或者增加转铁蛋白 (transferrin) 表达<sup>[15, 18-19]</sup> (图 1)。另外, 添加人全铁转铁蛋白也能在氨基酸缺乏的情况下诱导 Bax/Bak 双敲除细胞的铁死亡<sup>[20]</sup>。尽管目前这些机制还不甚清楚, 但是通过处理氯化铁、血红蛋白、血红素或者硫酸亚铁铵等促使细胞铁过载的确可以诱导铁死亡<sup>[15, 21-23]</sup>。

### 3 活性氧自由基与铁死亡的调控作用

ROS能够通过破坏DNA/RNA、蛋白质和脂类等生物分子而导致癌细胞死亡。与铁死亡有关的ROS可由多种来源产生,氧化产物(特别是磷脂氢过氧化物)的积累被认为是铁死亡的标志<sup>[24]</sup>。PUFA易发生脂质过氧化,在酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)的激活下,游离多不饱和脂肪酸可以酯化,并在溶血磷脂酰转移酶3(LPCAT3)的帮助下并入膜磷脂中<sup>[25]</sup>。在与PUFA相关的磷脂中,含有花生四烯酰(AA)或肾上腺素基(AdA)部分的磷脂酰乙醇胺(PEs)被证明是在铁死亡中进行氧化的主要底物<sup>[26]</sup>。氧化产物脂质过氧化物通过两种机制对癌细胞产生毒性作用。在分子水平上,脂质过氧化物进一步分解成活性物质,这些物质可以耗尽核酸和蛋白质,导致细胞铁中毒性死亡。在结构上,脂质的大量过氧化导致生物膜变薄和曲率增加,导致进一步氧化,并最终导致膜不稳定和胶束形成<sup>[27]</sup>,使细胞发生铁死亡。

### 4 非编码RNA在铁死亡调控中的作用

越来越多的证据表明一些长的非编码RNA(lncRNAs)参与了肿瘤的发生和发展。近来,lncRNAs被发现作为细胞抗氧化系统的一部分,在外界压力下,lncRNAs调节细胞存活和死亡的信号通路。如lncRNA,金属硫蛋白1D假基因(MT1DP)通过抑制NRF2介导的抗氧化作用来加重氧化应激。在非小细胞肺癌(NSCLC)中,MT1DP可通过MT1DP/miR-365a-3p/NRF2轴下调NRF2使细胞MDA和ROS水平、亚铁浓度和GSH水平增加,进而对铁死亡敏感,为Erastin诱导的铁死亡治疗非小细胞肺癌(NSCLC)提供了新的策略<sup>[28]</sup>。细胞核lncRNA LINC00336在肺癌中上调,它通过竞争内源性microRNA 6852(MIR6852)上调胱硫醚- $\beta$ -合成酶(CBS-铁死亡的替代标志物)的表达,MIR6852通过促进铁死亡抑制细胞生长,揭示了lncRNA和ceRNA网络在肿瘤发生和铁死亡中起着重要作用<sup>[29]</sup>。lncRNAs还可以直接与胞浆内信号蛋白的功

能域相互作用,如细胞液中的lncRNA P53RRA结合Ras-GTPase激活蛋白结合蛋白1(G3BP1)使p53从G3BP1复合物中移位,导致p53在细胞核内的滞留,从而导致细胞周期停滞、凋亡和铁死亡<sup>[30]</sup>。而且在白血病中,核长非编码RNA(lncRNA) LINC00618通过增加ROS和铁的水平,以及降低SLC7A11的表达来加速铁死亡<sup>[31]</sup>。

### 5 铁死亡和癌症

过去的几年里,关于肿瘤细胞对铁死亡的敏感性和耐受性的机理研究一直是领域的研究热点。尽管细胞铁死亡的发生需要过氧化多不饱和脂肪酸的理论已经被广泛接受,但是癌基因及抑癌基因突变和肿瘤细胞间质化状态改变对铁死亡调控的机理还不清楚。

#### 5.1 肿瘤抑制因子调控铁死亡敏感性

肿瘤抑制蛋白p53,在大约50%的肿瘤中是突变的,其通过抑制细胞过度增殖,促进细胞凋亡等途径作为基因卫士抑制细胞的癌变<sup>[32]</sup>。最近的研究结果表明,作为最重要的肿瘤抑制蛋白,p53还参与调控铁死亡的发生。研究人员通过使用K117R、K161R、K162R这3个p53 DNA结合位点突变基因敲入小鼠,发现尽管突变小鼠不能启动凋亡和细胞周期阻滞,但是仍然能够抵抗肿瘤的发生<sup>[33]</sup>。进一步的研究发现其可以通过转录水平抑制Slc7a11(xCT)的表达,促进细胞产生铁死亡样的细胞死亡。同时,该研究小组还鉴定出p53的乙酰化位点(K98),突变该位点后p53就不再结合到Slc7a11的启动子区域,不能调控Slc7a11的蛋白质水平及其依赖的铁死亡<sup>[34]</sup>。在细胞压力应激下,p53可以通过精准调控xCT的表达水平,抑制细胞摄取胱氨酸,进而增敏细胞铁死亡(图1)。然而,最近的研究结果指出了p53调控铁死亡的复杂性。研究发现,在某些情况下野生型的p53通过增强细胞的抗氧化能力可以促进细胞的存活。通过激活p21(Cdkn2a)蛋白,p53可以上调细胞内谷胱甘肽的水平进而抑制磷脂过氧化物的生成<sup>[35]</sup>。不仅如此,p53还可以通过阻止二肽基肽酶4(DDP4)和

NOX1 脂膜复合物的形成抑制铁死亡<sup>[36]</sup>。因此, p53 对铁死亡的调控是动态的、组织特异的和条件依赖性的方式。

除此之外, 另外一个肿瘤抑制蛋白 BAP1, 在很多肿瘤中经常突变, 也参与了铁死亡的调控。作为去泛素化酶, BAP1 通过抑制组蛋白 H2A 的单泛素化过程调控 SLC7A11 的转录水平, 进而调控肾癌细胞的铁死亡进程<sup>[37]</sup>(图 1)。以上肿瘤抑制蛋白对于铁死亡的调控的共同点都是通过改变半胱氨酸代谢这条信号通路, 但是, 诸如 p53 和 BAP1 等经典的抑癌蛋白在某些肿瘤中呈缺失状态, 提示阻断胱氨酸的摄入调控铁死亡是否在不同的肿瘤细胞中都存在以及是否还有其他肿瘤抑制因子的参与值得进一步深入研究。

## 5.2 缺氧诱导因子调控铁死亡敏感性

在研究肿瘤细胞对于铁死亡的敏感性问题时, 人们发现肾细胞癌对铁死亡的敏感性有很大程度依赖 GPX4<sup>[4]</sup>, 但是机制不甚清楚。直到最近, 在透明细胞肾癌中, 人们发现, 当细胞丢失 von Hippel-Lindau (*VHL*) 基因的表达时, 对 GSH 缺乏引起的铁死亡极为敏感<sup>[38]</sup>, 而导致这种现象的原因是 *VHL* 缺乏会显著增加花生四烯酸 5-脂氧合酶 (arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5) 的表达, 进而通过 ALOX5 依赖的类二十烷酸的合成诱发炎症反应<sup>[39]</sup>。最近的研究表明缺氧诱导因子信号通路是导致这种易感性的重要驱动力<sup>[40]</sup>。研究者发现, HIF2 $\alpha$  通过 ACSL4 依赖的方式调控透明细胞肾癌中特异性地富集多不饱和脂肪酸, 进而发生脂质过氧化, 产生细胞毒性。同时, 研究表明 DNA 甲基化调节因子淋巴样解旋酶 lymphoid-specific helicase (HELLS) 可以通过抑制 prolyl hydroxylase domain containing 2 (PHD2 或者 EGLN1), 稳定 HIF1 $\alpha$  蛋白质, 进而激活脂代谢相关基因, 最终抑制铁死亡<sup>[41]</sup>。因此, 未来需要深入研究 HIF 转录因子对于铁死亡的精确调控模式及各自的贡献值。

## 5.3 NRF2 与铁死亡敏感性

核因子 E2 相关因子 2 (NRF2) 是一种重要的转录因子, 在抗氧化方面起着关键作用。因此, NRF2 被认为是铁死亡的重要调节因子<sup>[42]</sup>。NRF2 的活性

受到 Keap1 的严格调控, 在正常条件下, NRF2 与 Keap1 结合, 被 Cul3 E3 泛素连接酶持续泛素化, 随后被蛋白酶体降解。在应激反应中, Keap1 失活, 导致 NRF2 稳定。NRF2 移位到细胞核, 在那里它与小的 Maf 蛋白异二聚体, 结合到 ARE 并激活其靶基因的转录<sup>[43]</sup>。NRF2 的下游基因包括 NAD(P)H 醌氧化还原酶 1 (NQO1)、HO-1、SLC7A11/xCT、硫氧还蛋白 1、II 期解毒酶 (例如, GSH-S-转移酶、UDP-葡萄糖醛酸转移酶、GPX4、GSH 还原酶和谷氨酸半胱氨酸连接酶亚基; GCLc 和 GCLm), 以及多药耐药相关转运体<sup>[44]</sup>。NRF2 可以通过直接控制构成谷胱氨酸-半胱氨酸连接酶 (GCL) 复合物的 2 个亚单位的表达来严格调节 GSH 水平; NRF2 也通过直接激活 SLC7A11 增加半胱氨酸供应, 增加 GSH 的合成<sup>[45-47]</sup>。除了 GSH 合成外, NRF2 在 GSH 维持中也起作用。NRF2 调节许多 ROS 解毒酶的转录, 如谷胱甘肽过氧化物酶 2 (GPX2) 和几种谷胱甘肽 S 转移酶, 这些酶利用 GSH 使 ROS 失活, 产生氧化型谷胱甘肽 (GSSG)<sup>[48]</sup>。谷胱甘肽还原酶 1 (Gsr1) 是另一个 NRF2 靶点, 以 NADPH 依赖的方式将 GSSG 还原回 GSH<sup>[49]</sup>。通过协调激活 GSH 的产生、利用和再生, NRF2 确保细胞内还原的 GSH 水平得以维持。除了调节细胞内的谷胱甘肽水平外, NRF2 还调控 TXN (硫氧还蛋白) 抗氧化系统。NRF2 调节 TXN、硫氧还蛋白还原酶 1 (Txnrd1) 和硫氧还蛋白 (Srxn1) 的表达, 这是氧化蛋白硫醇还原所必需的<sup>[50]</sup>。NRF2 通过对 GSH 和 TXN 的产生、利用和再生、NADPH 再生、血红素和铁代谢、ROS 和外源性解毒的协调调节, 为细胞提供了主要的细胞保护防御系统。

## 5.4 细胞间质化状态和铁死亡敏感性

通过上皮间质转化过程 (EMT), 肿瘤细胞可以由上皮状态转变为间质状态。经过多年研究, 人们发现间质样肿瘤细胞的远端转移能力有了明显增强, 并认为这个理论可能是肿瘤从原发癌通过血管转移到其他脏器的主要机制。尽管最近有研究小组通过转基因和基因敲除小鼠模型对该理论提出了挑战, 但是间质样细胞对于传统的放化疗耐受现象已经被不同的研究小组发现并通过各种模型进

行了验证<sup>[51-53]</sup>。不仅如此,研究人员还发现间质肿瘤细胞与铁死亡敏感性之间有密切的关系。通过系统筛选响应铁死亡诱导的小分子,研究者发现锌指蛋白 Zinc-finger E-box binding homeobox 1 (ZEB1)高表达驱动的间质状态细胞对于铁死亡诱导剂是比较敏感的<sup>[54]</sup>。进一步研究发现ZEB1过量表达可以部分调控PPAR $\gamma$ 进而调控脂质代谢,把间质样细胞与脂质过氧化物敏感性连在了一起<sup>[55]</sup>。

当然,由于ZEB1是一个诱导EMT的转录因子,可以增强细胞干性、克隆化能力及代谢可塑性,因而肿瘤干细胞样的特征是否是其对于铁死亡诱导敏感的原因还有待进一步研究。无论如何,通过在ZEB1高表达的间质样细胞中,处理RSL3、ML162以及ML210等铁死亡诱导剂能够通过GPX4通路达到抑制耐药性细胞的生长无疑为临床治疗恶性难治型肿瘤开启了新的方向<sup>[54]</sup>(图2)。

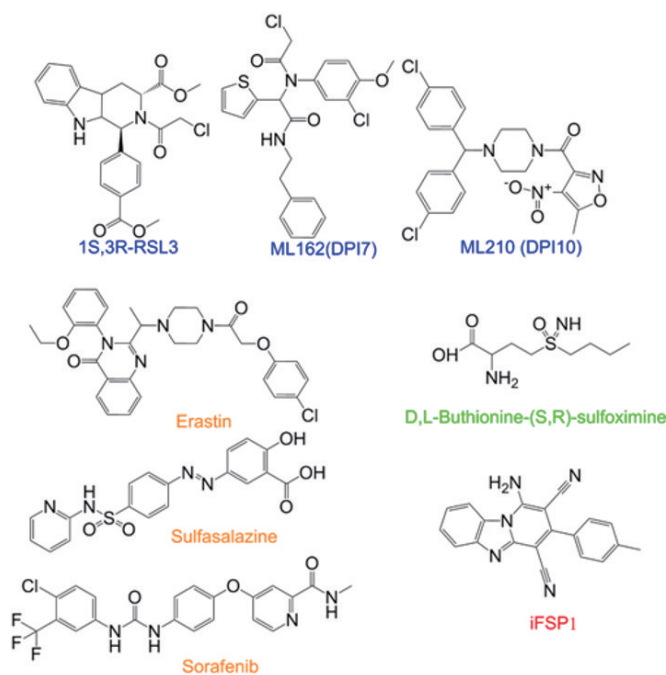


图2 铁死亡的诱导剂

### 5.5 铁死亡与肿瘤治疗

尽管在肿瘤治疗领域取得了突破性进展,但肿瘤依然是全球第二大致死因素。目前主要治疗途径是用抗癌药物触发肿瘤细胞的凋亡性死亡。然而,因为肿瘤细胞对凋亡的内源性、获得性抵抗,使其治疗效果受限,耐药性仍旧是肿瘤患者治愈的主要限制因素<sup>[56-57]</sup>。因此,利用其他形式的非凋亡性细胞死亡为肿瘤的清除提供了新的治疗策略。脂质代谢异常、ROS累积和铁成癮性均是恶性肿瘤细胞与正常细胞的生理性差异,而这些差异恰好是铁死亡的关键调控因素,因此对比正常细胞,肿瘤细胞对铁死亡更敏感。铁死亡诱导剂因其抗肿瘤作用而得到广泛研究,基于代谢状态和关键调控蛋白表达水平的不同,不同肿瘤细胞系对铁死亡的敏感

性和作用机制均不同(表1)<sup>[56, 58]</sup>。基于不同铁死亡抑制剂的作用原理,逆转药物诱导的铁死亡效果也不尽相同(表2)<sup>[58]</sup>。治疗肿瘤的方式多样,越来越多的研究表明,联合铁死亡和其他治疗方式,如化疗、放疗和免疫治疗等,是一个不错的治疗策略,尤其是对肿瘤干细胞和肿瘤耐药性细胞取得了不错的治疗效果(表3)<sup>[59-61]</sup>。

## 6 铁死亡的小分子调节剂

铁死亡自从被发现以来,很多研究小组试图寻找不同的参与诱导铁死亡的小分子化合物,期待通过诱导细胞发生铁死亡达到抑制肿瘤的目的。目前,共有4种启动铁死亡的方式被发现<sup>[54]</sup>:I型铁死

表1 铁死亡诱导剂在不同肿瘤中的作用机制

诱导剂	分子机制	肿瘤类型	文献
Erastin	抑制系统Xc <sup>-</sup>	乳腺癌、胃癌、卵巢癌、纤维肉瘤、肺癌、横纹肌肉瘤、宫颈癌、肾癌	[2, 62-65]
Imidazole ketone erastin	抑制系统Xc <sup>-</sup>	纤维肉瘤、淋巴瘤	[66]
柳氮磺吡啶	抑制系统Xc <sup>-</sup>	乳腺癌、纤维肉瘤、肺癌、前列腺癌、胃癌	[2, 67-70]
索拉非尼	抑制系统Xc <sup>-</sup> 增强细胞内铁含量	肝癌、肾癌、肺癌、前列腺、纤维肉瘤	[68, 70-71]
RSL3	抑制GPX4	纤维肉瘤、肺癌、胰腺癌、白血病	[72-73]
Fin56	抑制GPX4	纤维肉瘤	[14, 74]
他汀类	抑制GPX4	纤维肉瘤、肺癌	[54]
氯高铁血红素	装铁	神经母细胞瘤、白血病	[21, 75]
盐霉素, Ionomycin	溶酶体中铁的封存	乳腺癌	[76]
Siramesine+拉帕替尼	增强细胞内铁含量	乳腺癌	[19]
青蒿素衍生物	积累ROS	软巢癌	[77-78]
青蒿琥酯	脂质过氧化产生和铁质积累	胰腺癌	[77-78]
LDL-DHA	积累ROS, GSH耗竭	肝癌	[79]
Pa-M/Ti-NCs	装铁、积累ROS	乳腺癌、黑色素瘤	[80]

表2 铁死亡抑制剂在不同肿瘤中的作用机制

抑制剂	分子机制	肿瘤类型	文献
氨基氧乙酸	脂肪酸合成	纤维肉瘤	[2]
水溶性维生素E	亲脂性抗氧化剂	纤维肉瘤、肺癌	[2, 81]
$\beta$ -巯基乙醇	胱氨酸摄取	纤维肉瘤	[2]
丁基化羟基甲苯	氧化途径	纤维肉瘤	[2, 64]
去铁胺	芬顿反应	纤维肉瘤、肺癌、肾癌	[2]
铁抑制剂-1	脂质过氧化产生的ROS	乳腺癌、胃癌、卵巢癌、纤维肉瘤、肺癌、宫颈癌、肾癌、黑色素瘤	[2, 81-83]
利普司他丁-1	脂质过氧化产生的ROS	乳腺癌、胃癌、卵巢癌、纤维肉瘤、肺癌、宫颈癌、肾癌、黑色素瘤	[2-3, 82]

表3 铁死亡与其他治疗方式联用

治疗方式	药物1	药物2	肿瘤类型	文献
化学治疗	顺铂	RSL3	肺癌	[84]
		Erastin	肺癌、结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、骨肉瘤	[85-88]
		Erastin	卵巢癌	[89]
放射治疗	X射线辐照	Erastin	宫颈癌、肺癌	[90-91]
	$\gamma$ 辐射	Erastin	乳腺癌	[92]
靶向治疗	拉帕替尼	Siramesine	乳腺癌、胶质瘤、肺癌	[92-94]
		RSL3/ML210	乳腺癌	[95]
免疫治疗	增氧 PDT	铁死亡诱导剂	乳腺癌	[96]
	Anti-PD-L1/Anti-CTLA4-mAb	电离辐射	肉瘤、黑色素瘤、卵巢癌	[97]
其他治疗	他汀类	厄洛替尼	肺癌	[98]
	Prominin 2	RSL3/ML210/FIN56/Erastin	乳腺癌	[99]

亡诱导剂主要通过清除细胞内 GSH; II 型铁死亡诱导剂主要通过直接靶向 GPX4 并灭活其活性; III 型铁死亡诱导剂主要通过 SQS-mevalonate 甲羟戊酸通路去除 GPX4 和泛醌(CoQ10)的功能; IV 型铁死亡诱导剂主要通过增加不稳定铁池或氧化铁诱导脂质过氧化物富集。

#### 1) I 型铁死亡诱导剂。

长久以来,人们相信废除细胞的抗氧化能力能够使肿瘤细胞对于氧化应激损伤更加敏感,更容易诱导肿瘤细胞走向死亡<sup>[100]</sup>。作为细胞内主要的抗氧化物质之一,GSH 发挥了重要的清除过氧化物的作用<sup>[101-102]</sup>。System Xc<sup>-</sup>和转硫信号通路(transsulfuration)是半胱氨酸及 GSH 合成的 2 大主要来源通道。在某些细胞中,表观沉默或转硫酶的缺失使得细胞更加依赖 System Xc<sup>-</sup>调节的胱氨酸摄取路径。基于此,System Xc<sup>-</sup>被认为是一个非常好的抗肿瘤药物靶点<sup>[103-104]</sup>。在 I 型铁死亡诱导剂中,Erastin 已被发现可以抑制宫颈癌和卵巢癌细胞的生长<sup>[105]</sup>。不仅如此,美国 FDA 批准的免疫抑制剂 Sulfasalazine,也可以作为 System Xc<sup>-</sup>抑制剂,被用来处理淋巴瘤、胰腺癌和肺癌<sup>[106-108]</sup>。然而,由于其较差的药物动力学、较低的效力和代谢稳定性,限制了该药的临床应用<sup>[109-110]</sup>。Sorafenib 是另一款美国 FDA 批准的抗肿瘤药物,除了抑制受体酪氨酸激酶外,也可以通过抑制 System Xc<sup>-</sup>的功能促进细胞铁死亡的发生<sup>[11]</sup>。在此之前,较早期的阻断 GSH 合成的抑制剂是丁硫氨酸亚砷亚胺(Synonyms: Buthionine sulfoximine, BSO),可以通过抑制谷氨酰-半胱氨酸连接酶活性进而阻断 GSH 的生成,抑制小鼠乳腺肿瘤生长<sup>[111]</sup>和增加黑色素瘤及脑胶质瘤的化疗敏感性<sup>[112-113]</sup>(图 2)。随着研究的不断深入,其他一些抑制 GSH 合成的抑制剂也陆续被发现并在不同肿瘤细胞中得到验证。

#### 2) II 和 III 型铁死亡诱导剂。

I 型铁死亡诱导剂对于 SLC7A11 高表达的肿瘤细胞来说是一个很有希望的抗肿瘤药物,但是,在某些特殊情况下,比如热休克蛋白 HSPB1 的上调可以使细胞对 I 型铁死亡诱导剂的处理产生抵抗<sup>[106]</sup>,尽管 GSH 的合成被显著抑制了,但是由于上

调了 GSH 非依赖的硫氧还蛋白(Txn)抗氧化信号通路,细胞仍然可以生存下来<sup>[112,114]</sup>。因而,对于这种类型的肿瘤细胞,通过 II 和 III 型铁死亡诱导剂,定向灭活 GPX4 的活性,可以诱发细胞发生铁死亡。目前,在众多的 II 型铁死亡诱导剂中,RSL3 被广泛使用,如在小鼠模型中可以通过阻断 GPX4 活性促进细胞铁死亡进而抑制纤维肉瘤的生长<sup>[4]</sup>。在 III 型铁死亡诱导剂中,美国、德国科学家最新研发的 iFSP1 小分子抑制剂可以通过阻断铁死亡抑制蛋白 FSP1 的功能并降低泛醌的含量进而增加脂质过氧化促进肿瘤细胞铁死亡<sup>[115-116]</sup>(图 1、图 2)。

#### 3) IV 型铁死亡诱导剂。

相比于正常细胞,肿瘤细胞对铁的需求更加旺盛,这使得肿瘤细胞对于铁死亡的诱导更加敏感。基于肿瘤细胞这一特征,IV 型铁死亡诱导剂主要通过增加细胞内不稳定铁池或氧化铁促进脂质过氧化物的合成进而诱发铁死亡。BAY 87-2243,一个已知的 I $\kappa$ B $\alpha$  的抑制剂,可以通过 NF $\kappa$ B 依赖的方式,上调 HMOX1 的表达和铁离子富集,诱发肿瘤细胞铁死亡<sup>[18]</sup>。另外,最近 FDA 批准的聚乙二醇包被的超小纳米粒子 Coined Cornell dots(C'dots)可以通过吸收整合胞外的铁并转运到细胞内,造成铁过载进而诱发细胞发生铁死亡<sup>[117]</sup>(图 2)。

## 7 结论

铁死亡是程序性细胞死亡的一种重要形式,在形态学、药理学和遗传学中,与凋亡、坏死、自噬均有较大的差别。自从铁死亡的概念建立以来,越来越多的证据表明诱导铁死亡具有较好的抗癌潜力,并且在鉴定和开发各种铁死亡诱导剂方面取得了很大进展。铁死亡是调节机体内环境稳定的重要因素之一,在人类健康中起着关键的作用,一些疾病的发生已被证明与铁死亡有关。因此,提高铁死亡诱导剂的特异性和控制其剂量进而减少对健康组织的不良影响至关重要。虽然尚未完全证实通过精确调节各种内源性成分比如增加铁、谷氨酸、磷脂和多不饱和脂肪酸的水平;或消耗 GSH、GPX4、NADPH 和脂质抗氧化剂可以诱导铁死亡,但阐明

各种分子在铁死亡中的作用将有助于设计用于靶向治疗的铁死亡诱导剂。

铁死亡领域早期主要围绕 System Xc<sup>-</sup>和膜脂修复酶 GPX4 展开研究,先后发现 p53、BAP1 以及 IFN $\gamma$  可以通过转录水平调控 SLC7A11 的表达,同时发现 OTUB1 可以通过翻译后修饰水平调控 SLC7A11 的稳定性(图 1),进而把传统的肿瘤信号分子与铁死亡联系在一起。但是,SLC7A11 已经被发现在某些特定条件下动态改变,且这种改变是转录调控非依赖的,但其改变的具体深层次机制以及是否存在条件性依赖的 E3 泛素连接酶和去泛素化酶仍是未知。作为细胞抗氧化物质产生的“能源通道”,这种动态变化的生理和病理学意义亟需探究。不仅如此,焦亡和程序性坏死的关键效应分子(GS-DMD 和 MLKL),在细胞生理水平上到底有没有参与细胞铁死亡的调控等这些关键的科学问题还有待深入研究。肿瘤细胞群体是一个高度异质性的群体,已知肿瘤内部缺氧和营养,使得肿瘤内部核心细胞对传统治疗药物不敏感,产生耐药和复发。因而,从整体层面深入研究肿瘤细胞对铁死亡的敏感性,不仅可以丰富肿瘤治疗手段,同时联合传统治疗为解决临床上难治型恶性肿瘤提供更多的理论指导和方案。

### 参考文献(References)

- [1] Green D R. The coming decade of cell death research: Five riddles[J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1094–1107.
- [2] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [3] Friedmann Angeli J P, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator GPX4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nature Cell Biology*, 2014, 16(12): 1180–1191.
- [4] Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1–2): 317–331.
- [5] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 409–422.
- [6] Bochkov V N, Oskolkova O V, Birukov K G, et al. Generation and biological activities of oxidized phospholipids[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(8): 1009–1059.
- [7] Brigelius-Flohe R, Maiorino M. Glutathione peroxidases[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1830(5): 3289–3303.
- [8] Yang W S, Stockwell B R. Ferroptosis: Death by lipid peroxidation[J]. *Trends in Cell Biology*, 2016, 26(3): 165–176.
- [9] Cao J Y, Dixon S J. Mechanisms of ferroptosis[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2016, 73(11–12): 2195–2209.
- [10] Sato H, Tamba M, Ishii T, et al. Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(17): 11455–11458.
- [11] Dixon S J, Stockwell B R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death[J]. *Nature Chemical Biology*, 2014, 10(1): 9–17.
- [12] Lu S C. Regulation of glutathione synthesis[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2009, 30(1–2): 42–59.
- [13] Yant L J, Ran Q, Rao L, et al. The selenoprotein GPX4 is essential for mouse development and protects from radiation and oxidative damage insults[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2003, 34(4): 496–502.
- [14] Gaschler M M, Andia A A, Liu H, et al. FINO<sub>2</sub> initiates ferroptosis through GPX4 inactivation and iron oxidation[J]. *Nature Chemical Biology*, 2018, 14(5): 507–515.
- [15] Hassannia B, Wiernicki B, Ingold I, et al. Nano-targeted induction of dual ferroptotic mechanisms eradicates high-risk neuroblastoma[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2018, 128(8): 3341–3355.
- [16] Weiwer M, Bittker J A, Lewis T A, et al. Development of small-molecule probes that selectively kill cells induced to express mutant ras[J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2012, 22(4): 1822–1826.
- [17] Woo J H, Shimoni Y, Yang W S, et al. Elucidating compound mechanism of action by network perturbation analysis[J]. *Cell*, 2015, 162(2): 441–451.
- [18] Chang L C, Chiang S K, Chen S E, et al. Heme oxygenase-1 mediates bAY 11-7085 induced ferroptosis[J]. *Cancer Letters*, 2018(416): 124–137.
- [19] Ma S, Henson E S, Chen Y, et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells[J]. *Cell Death & Disease*, 2016(7): e2307.
- [20] Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Molecular Cell*, 2015, 59(2): 298–308.
- [21] Imoto S, Kono M, Suzuki T, et al. Haemin-induced cell death in human monocytic cells is consistent with ferroptosis[J]. *Transfusion and Apheresis Science*, 2018, 57(4): 524–531.
- [22] Li Q, Han X, Lan X, et al. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(7): e90777.

- [23] NaveenKumar S K, SharathBabu B N, Hemshekhar M, et al. The role of reactive oxygen species and ferroptosis in heme-mediated activation of human platelets[J]. *ACS Chemical Biology*, 2018, 13(8): 1996–2002.
- [24] Lin L S, Song J, Song L, et al. Simultaneous fenton-like ion delivery and glutathione depletion by MnO<sub>2</sub>-based nanoagent to enhance chemodynamic therapy[J]. *Angewandte Chemie(International Ed. In English)*, 2018, 57(18): 4902–4906.
- [25] Yang W S, Kim K J, Gaschler M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(34): 4966–4975.
- [26] Yuan H, Li X, Zhang X, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 478(3): 1338–1343.
- [27] Kagan V E, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic peptides navigate cells to ferroptosis[J]. *Nature Chemical Biology*, 2017, 13(1): 81–90.
- [28] Gai C, Liu C, Wu X, et al. MT1DP loaded by folate-modified liposomes sensitizes erastin-induced ferroptosis via regulating miR-365a-3p/NRF2 axis in non-small cell lung cancer cells[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(9): 751.
- [29] Wang M, Mao C, Ouyang L, et al. Long noncoding RNA LINC00336 inhibits ferroptosis in lung cancer by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2019, 26(11): 2329–2343.
- [30] Mao C, Wang X, Liu Y, et al. A G3BP1-interacting lncRNA promotes ferroptosis and apoptosis in cancer via nuclear sequestration of p53[J]. *Cancer Research*, 2018, 78(13): 3484–3496.
- [31] Wang Z, Chen X, Liu N, et al. A nuclear long non-coding RNA LINC00618 accelerates ferroptosis in a manner dependent upon apoptosis[J]. *Molecular Therapy*, 2021, 29(1): 263–274.
- [32] Cheok C F, Verma C S, Baselga J, et al. Translating p53 into the clinic[J]. *Nature Reviews: Clinical Oncology*, 2011, 8(1): 25–37.
- [33] Li T, Kon N, Jiang L, et al. Tumor suppression in the absence of p53-mediated cell-cycle arrest, apoptosis, and senescence[J]. *Cell*, 2012, 149(6): 1269–1283.
- [34] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57–62.
- [35] Tarangelo A, Magtanong L, Bieging-Rolett K T, et al. P53 suppresses metabolic stress-induced ferroptosis in cancer cells[J]. *Cell Reports*, 2018, 22(3): 569–575.
- [36] Xie Y, Zhu S, Song X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity[J]. *Cell Reports*, 2017, 20(7): 1692–1704.
- [37] Zhang Y, Shi J, Liu X, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression[J]. *Nature Cell Biology*, 2018, 20(10): 1181–1192.
- [38] Miess H, Dankworth B, Gouw A M, et al. The glutathione redox system is essential to prevent ferroptosis caused by impaired lipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2018, 37(40): 5435–5450.
- [39] Faronato M, Muzzonigro G, Milanese G, et al. Increased expression of 5-lipoxygenase is common in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Histology and Histopathology*, 2007, 22(10): 1109–1118.
- [40] Zou Y, Palte M J, Deik A A, et al. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 1617.
- [41] Jiang Y, Mao C, Yang R, et al. EGLN1/c-myc induced lymphoid-specific helicase inhibits ferroptosis through lipid metabolic gene expression changes[J]. *Theranostics*, 2017, 7(13): 3293–3305.
- [42] Abdalkader M, Lampinen R, Kanninen K M, et al. Targeting NRF2 to suppress ferroptosis and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2018(12): 466.
- [43] Furukawa M, Xiong Y. Btb protein keap1 targets antioxidant transcription factor NRF2 for ubiquitination by the cullin 3-Roc1 ligase[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2005, 25(1): 162–171.
- [44] Tonelli C, Chio I I C, Tuveson D A. Transcriptional regulation by NRF2[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1727–1745.
- [45] Moinova H R, Mulcahy R T. Up-regulation of the human gamma-glutamylcysteine synthetase regulatory subunit gene involves binding of NRF-2 to an electrophile responsive element[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1999, 261(3): 661–668.
- [46] Wild A C, Moinova H R, Mulcahy R T. Regulation of gamma-glutamylcysteine synthetase subunit gene expression by the transcription factor NRF2[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(47): 33627–33636.
- [47] Qiang Z, Dong H, Xia Y, et al. NRF2 and STAT3 alleviates ferroptosis-mediated IIR-ALI by regulating SLC7A11[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020(2020): 5146982.
- [48] Chanas S A, Jiang Q, McMahon M, et al. Loss of the NRF2 transcription factor causes a marked reduction in constitutive and inducible expression of the glutathione s-transferase *Gsta1*, *Gsta2*, *Gstm1*, *Gstm2*, *Gstm3* and *Gstm4* genes in the livers of male and female mice[J]. *Biochemical Journal*, 2002, 365(Pt 2): 405–416.
- [49] Harvey C J, Thimmulappa R K, Singh A, et al. NRF2-regulated glutathione recycling independent of biosynthe-

- sis is critical for cell survival during oxidative stress[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2009, 46(4): 443–453.
- [50] Hawkes H J, Karlenius T C, Tonissen K F. Regulation of the human thioredoxin gene promoter and its key substrates: A study of functional and putative regulatory elements[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014, 1840(1): 303–314.
- [51] Zhang P, Wei Y, Wang L, et al. ATM-mediated stabilization of AEB1 promotes DNA damage response and radioresistance through CHK1[J]. *Nature Cell Biology*, 2014, 16(9): 864–875.
- [52] Fischer K R, Durrans A, Lee S, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance[J]. *Nature*, 2015, 527(7579): 472–476.
- [53] Zheng X, Carstens J L, Kim J, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 527(7579): 525–530.
- [54] Viswanathan V S, Ryan M J, Dhruv H D, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway[J]. *Nature*, 2017, 547(7664): 453–457.
- [55] Gubelmann C, Schwalie P C, Raghav S K, et al. Identification of the transcription factor ZEB1 as a central component of the adipogenic gene regulatory network[J]. *Elife*, 2014(3): e03346.
- [56] Elgendy S M, Alyammahi S K, Alhamad D W, et al. Ferroptosis: An emerging approach for targeting cancer stem cells and drug resistance[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2020(155): 103095.
- [57] Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis to iron out cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830–849.
- [58] Jiang M, Qiao M, Zhao C, et al. Targeting ferroptosis for cancer therapy: Exploring novel strategies from its mechanisms and role in cancers[J]. *Translational Lung Cancer Research*, 2020, 9(4): 1569–1584.
- [59] Tang D, Kroemer G. Ferroptosis[J]. *Current Biology*, 2020, 30(21): 1292–1297.
- [60] Wang Y, Wei Z, Pan K, et al. The function and mechanism of ferroptosis in cancer[J]. *Apoptosis*, 2020, 25(11–12): 786–798.
- [61] Wu Y, Yu C, Luo M, et al. Ferroptosis in cancer treatment: Another way to rome[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020(10): 571127.
- [62] Basuli D, Tesfay L, Deng Z, et al. Iron addiction: A novel therapeutic target in ovarian cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(29): 4089–4099.
- [63] Hao S, Yu J, He W, et al. Cysteine dioxygenase 1 mediates erastin-induced ferroptosis in human gastric cancer cells[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(12): 1022–1032.
- [64] Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, et al. Ras-raf-mek-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels[J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 864–868.
- [65] Yang L, Dong Y, Li Y, et al. IL-10 derived from M2 macrophage promotes cancer stemness via JAK1/STAT1/NF- $\kappa$ B/NOTCH1 pathway in non-small cell lung cancer[J]. *International Journal of Cancer*, 2019, 145(4): 1099–1110.
- [66] Zhang Y, Tan H, Daniels J D, et al. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model[J]. *Cell Chemical Biology*, 2019, 26(5): 623–633.
- [67] Yu H, Yang C, Jian L, et al. Sulfasalazine-induced ferroptosis in breast cancer cells is reduced by the inhibitory effect of estrogen receptor on the transferrin receptor[J]. *Oncology Reports*, 2019, 42(2): 826–838.
- [68] Dixon S J, Patel D N, Welsch M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis[J]. *Elife*, 2014(3): e02523.
- [69] Ishimoto T, Nagano O, Yae T, et al. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system Xc<sup>-</sup> and thereby promotes tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(3): 387–400.
- [70] Louandre C, Ezzoukhry Z, Godin C, et al. Iron-dependent cell death of hepatocellular carcinoma cells exposed to sorafenib[J]. *International Journal of Cancer*, 2013, 133(7): 1732–1742.
- [71] Louandre C, Marcq I, Bouhlal H, et al. The retinoblastoma (Rb) protein regulates ferroptosis induced by sorafenib in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Letters*, 2015, 356(2): 971–977.
- [72] Dixon S J, Winter G E, Musavi L S, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death[J]. *ACS Chemical Biology*, 2015, 10(7): 1604–1609.
- [73] Yang W S, Stockwell B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, non-apoptotic cell death in oncogenic-ras-harboring cancer cells[J]. *Chemistry and Biology*, 2008, 15(3): 234–245.
- [74] Shimada K, Skouta R, Kaplan A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis[J]. *Nature Chemical Biology*, 2016, 12(7): 497–503.
- [75] Fang S, Yu X, Ding H, et al. Effects of intracellular iron overload on cell death and identification of potent cell death inhibitors[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 503(1): 297–303.
- [76] Mai T T, Hamai A, Hienzsch A, et al. Salinomycin kills cancer stem cells by sequestering iron in lysosomes[J].

- Nature Chemistry, 2017, 9(10): 1025–1033.
- [77] Eling N, Reuter L, Hazin J, et al. Identification of artesunate as a specific activator of ferroptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Oncoscience*, 2015, 2(5): 517–532.
- [78] Greenshields A L, Shepherd T G, Hoskin D W. Contribution of reactive oxygen species to ovarian cancer cell growth arrest and killing by the anti-malarial drug artesunate[J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2017, 56(1): 75–93.
- [79] Ou W, Mulik R S, Anwar A, et al. Low-density lipoprotein docosahexaenoic acid nanoparticles induce ferroptotic cell death in hepatocellular carcinoma[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017(112): 597–607.
- [80] Zhang F, Li F, Lu G H, et al. Engineering magnetosomes for ferroptosis/immunomodulation synergism in cancer[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 5662–5673.
- [81] Skouta R, Dixon S J, Wang J, et al. Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(12): 4551–4556.
- [82] Ubellacker J M, Tasdogan A, Ramesh V, et al. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis[J]. *Nature*, 2020, 585(7823): 113–118.
- [83] Zou Y, Henry W S, Ricq E L, et al. Plasticity of ether lipids promotes ferroptosis susceptibility and evasion[J]. *Nature*, 2020, 585(7826): 603–608.
- [84] Zhang X, Sui S, Wang L, et al. Inhibition of tumor propeptant glutathione peroxidase 4 induces ferroptosis in cancer cells and enhances anticancer effect of cisplatin[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(4): 3425–3437.
- [85] Daher B, Parks S K, Durivault J, et al. Genetic ablation of the cystine transporter xCT in PDAC cells inhibits mTORC1, growth, survival, and tumor formation via nutrient and oxidative stresses[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(15): 3877–3890.
- [86] Guo J, Xu B, Han Q, et al. Ferroptosis: A novel anti-tumor action for cisplatin[J]. *Cancer Research and Treatment*, 2018, 50(2): 445–460.
- [87] Liu Q, Wang K. The induction of ferroptosis by impairing STAT3/NRF2/GPX4 signaling enhances the sensitivity of osteosarcoma cells to cisplatin[J]. *Cell Biology International*, 2019, 43(11): 1245–1256.
- [88] Sato M, Kusumi R, Hamashima S, et al. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system Xc<sup>-</sup> and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 968.
- [89] Zhou H H, Chen X, Cai L Y, et al. Erastin reverses abc1-mediated docetaxel resistance in ovarian cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2019(9): 1398.
- [90] Pan X, Lin Z, Jiang D, et al. Erastin decreases radioresistance of nslc cells partially by inducing GPX4-mediated ferroptosis[J]. *Oncology Letters*, 2019, 17(3): 3001–3008.
- [91] Shibata Y, Yasui H, Higashikawa K, et al. Erastin, a ferroptosis-inducing agent, sensitized cancer cells to x-ray irradiation via glutathione starvation in vitro and in vivo[J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0225931.
- [92] Cobler L, Zhang H, Suri P, et al. Xct inhibition sensitizes tumors to gamma-radiation via glutathione reduction[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(64): 32280–32297.
- [93] Villalpando-Rodriguez G E, Blankstein A R, Konzelman C, et al. Lysosomal destabilizing drug siramesine and the dual tyrosine kinase inhibitor lapatinib induce a synergistic ferroptosis through reduced heme oxygenase-1 (HO-1) levels[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019(2019): 9561281.
- [94] Yamaguchi Y, Kasukabe T, Kumakura S. Piperlongumine rapidly induces the death of human pancreatic cancer cells mainly through the induction of ferroptosis[J]. *International Journal of Oncology*, 2018, 52(3): 1011–1022.
- [95] Hangauer M J, Viswanathan V S, Ryan M J, et al. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition[J]. *Nature*, 2017, 551(7679): 247–250.
- [96] Xu T, Ma Y, Yuan Q, et al. Enhanced ferroptosis by oxygen-boosted phototherapy based on a 2-in-1 nanoplat-form of ferrous hemoglobin for tumor synergistic therapy[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(3): 3414–3425.
- [97] Lang X, Green M D, Wang W, et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis via synergistic repression of SLC7A11[J]. *Cancer Discovery*, 2019, 9(12): 1673–1685.
- [98] Hung M S, Chen I C, Lee C P, et al. Statin improves survival in patients with EGFR-TKI lung cancer: A nationwide population-based study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171137.
- [99] Brown C W, Amante J J, Chhoy P, et al. Prominin2 drives ferroptosis resistance by stimulating iron export[J]. *Developmental Cell*, 2019, 51(5): 575–586 e574.
- [100] Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ros-mediated mechanisms: A radical therapeutic approach[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, 8(7): 579–591.
- [101] Balendiran G K, Dabur R, Fraser D. The role of glutathione in cancer[J]. *Cell Biochemistry and Function*, 2004, 22(6): 343–352.
- [102] Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, et al. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013(2013): 972913.
- [103] Jeschke J, O'Hagan H M, Zhang W, et al. Frequent inactivation of cysteine dioxygenase type 1 contributes to survival of breast cancer cells and resistance to anthracyclines[J]. *Clinical Cancer Research*, 2013, 19(12): 3001–3008.

- 3201–3211.
- [104] Zhao H, Li Q, Wang J, et al. Frequent epigenetic silencing of the folate-metabolising gene cystathionine-beta-synthase in gastrointestinal cancer[J]. *PloS One*, 2012, 7(11): e49683.
- [105] Sun X, Ou Z, Xie M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death[J]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5617–5625.
- [106] Gout P W, Buckley A R, Simms C R, et al. Sulfasalazine, a potent suppressor of lymphoma growth by inhibition of the Xc<sup>-</sup> cystine transporter: A new action for an old drug[J]. *Leukemia*, 2001, 15(10): 1633–1640.
- [107] Guan J, Lo M, Dockery P, et al. The Xc<sup>-</sup> cystine/glutamate antiporter as a potential therapeutic target for small-cell lung cancer: Use of sulfasalazine[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2009, 64(3): 463–472.
- [108] Lo M, Ling V, Low C, et al. Potential use of the anti-inflammatory drug, sulfasalazine, for targeted therapy of pancreatic cancer[J]. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 2010, 17(3): 9–16.
- [109] Azadkhan A K, Truelove S C, Aronson J K. The disposition and metabolism of sulphasalazine (salicylazosulphapyridine) in man[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1982, 13(4): 523–528.
- [110] Robe P A, Martin D H, Nguyen-Khac M T, et al. Early termination of isrctn45828668, a phase 1/2 prospective, randomized study of sulfasalazine for the treatment of progressing malignant gliomas in adults[J]. *BMC Cancer*, 2009(9): 372.
- [111] Harris I S, Treloar A E, Inoue S, et al. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(2): 211–222.
- [112] Anderson C P, Reynolds C P. Synergistic cytotoxicity of buthionine sulfoximine (bso) and intensive melphalan (l-pam) for neuroblastoma cell lines established at relapse after myeloablative therapy[J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2002, 30(3): 135–140.
- [113] Ongaro A, Pellati A, De Mattei M, et al. Enhancement of melphalan activity by buthionine sulfoximine and electroporation in melanoma cells[J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2015, 26(3): 284–292.
- [114] Mandal P K, Seiler A, Perisic T, et al. System Xc<sup>-</sup> and thioredoxin reductase 1 cooperatively rescue glutathione deficiency[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(29): 22244–22253.
- [115] Bersuker K, Hendricks J M, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688–692.
- [116] Doll S, Freitas F P, Shah R, et al. Fsp1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693–698.
- [117] Kim S E, Zhang L, Ma K, et al. Ultrasmall nanoparticles induce ferroptosis in nutrient-deprived cancer cells and suppress tumour growth[J]. *Nature Nanotechnology*, 2016, 11(11): 977–985.

## The mechanism of ferroptosis and its application to cancer therapy

HUANG Shan, ZHAO Manyu, ZHANG Peijing\*

College of Life Sciences and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China

**Abstract** Ferroptosis has been recently identified as the necrotic cell death marked by oxidative modification that is iron-dependent, and morphologically, biochemically and genetically different from other established cell deaths. More and more evidences demonstrate that ferroptosis plays an important role in cancer progression. This review summarizes recent advances in the study of the regulatory mechanisms in ferroptosis, mainly divided into classical and non-classical ferroptosis-inducing processes, and the function of ROS and non-coding RNAs in the regulation of ferroptosis. The relationship between ferroptosis and tumors is highlighted, including the involvement of tumor suppressors, hypoxia-inducible factors, NRF2 and cell epithelial-mesenchymal transformation status in regulation of ferroptosis sensitivity, use of ferroptosis to target tumors, and development of four classes of ferroptosis inducers: types I, II, III and IV. Finally, the mechanisms are summarized by which ferroptosis can be possibly regulated in cancer cells, and how to conquer the ferroptosis resistance is also prospected to eventually promote ferroptosis as a new promising way to kill therapy-resistant cancers.

**Keywords** ferroptosis; ferroptosis inducers; cancer cells ●



(责任编辑 傅雪)