

# 靶向铁死亡在肿瘤治疗中的研究进展

王守花<sup>1</sup> 戚丽<sup>2\*</sup> 王素素<sup>1</sup> 武丽君<sup>1</sup>

1. 山东第二医科大学附属医院, 山东 潍坊 261031

2. 山东第二医科大学, 山东 潍坊 261042

**摘要:** 铁死亡是一种不同于细胞凋亡、自噬和坏死的新型的非凋亡性调控细胞死亡 (Non-apoptotic Regulated Cell Death, RCD), 这种新的 RCD 是一种依赖铁的细胞死亡, 以活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 致死积累和脂质过氧化反应过度为特征。最新证据表明, 铁死亡是肿瘤治疗的潜在靶点, 铁死亡诱导剂还与克服肿瘤耐药和预防肿瘤转移有关, 并可能成为与其它抗肿瘤方法联合应用的一种有前景的策略。我们从铁死亡的潜在基础和在肿瘤中的作用, 以及其在肿瘤治疗中的可能应用和所面临的挑战来总结铁死亡的特征。

**关键词:** 铁死亡; 细胞凋亡; 芬顿反应; 肿瘤耐药

铁死亡是非凋亡性调控细胞死亡 (RCD) 的一种独特形式, 最早由 Stockwell 等人于 2012 年提出, 从此, 铁死亡的概念进入公众的视野。随着研究的深入, 目前已发现, 铁死亡参与了神经退行性病变、肿瘤、缺血性损伤等疾病发生、发展。铁死亡首先是在肿瘤细胞中发现的, 铁死亡的核心因子谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione Peroxidase 4, GPX4) 在正常组织中的表达显著低于肿瘤组织, 并与患者预后负相关。研究表明, GPX4 在肿瘤细胞中表达升高, 其表达水平与患者的生存期呈负相关, 并且 GPX4 的高表达与脱氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic Acid, DNA) 的低甲基化有关, GPX4 的表达抑制可加强顺铂的抗肿瘤作用。近来很多证据强调了铁死亡的重要性, 但铁死亡在肿瘤发生和发展中的作用尚不完全清楚。

## 1 铁死亡的发生与调控机制

从机制上讲, 铁死亡是由细胞内铁负荷过大和 ROS 积累引起。影响铁死亡因素包括铁、脂质过氧化和 GPX4, 诱导铁死亡的信号直接或间接影响这三个因素引发铁死亡。过量铁诱导铁死亡的机制尚不清楚, 目前认为, 细胞新陈代谢中的过量铁通过 Fenton 反应产生 ROS 诱导铁死亡。因此, 铁是影响 ROS 的直接因素, 是铁死亡的必要条件, 铁诱导可加速铁死亡。

### 1.1 Xc<sup>-</sup> 抑制系统通过 Erastin 诱导铁死亡

机制上, Xc 系统抑制剂 (如 Erastin、SAS 或 Sarefanib) 诱导的铁死亡导致细胞内谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水

平显著下降, 促进 ROS 的致死积累, 并由于破坏细胞氧化还原平衡而导致铁依赖型细胞死亡<sup>[1]</sup>。

### 1.2 RSL3 对 GPx4 的直接抑制作用

Erastin 和 RAS 选择性致死小分子 -3 (RAS-selective lethal small molecular-3, RSL3) 有共同的铁化特性。然而, 与 Erastin 相比, RSL3 诱导的铁死亡不会降低 GSH 水平或抑制 RSL3 诱导的铁死亡不会降低 GSH 水平或抑制非 Na<sup>+</sup> 依赖型胱氨酸摄取, 这表明 RSL3 可能表现出不同的铁死亡起始机制。

## 2 从肿瘤角度看铁死亡

铁死亡首次在表达 RAS 的人包皮成纤维细胞中通过一系列称为铁死亡诱导剂 (FIN) 的小分子化合物而发现, 包括 Erastin 和 RSL3。

### 2.1 铁死亡对肿瘤抑制的作用

肿瘤抑制蛋白 P53 (Tumor Suppressor Protein, TP53) 失活在肿瘤非常普遍。传统上认为 P53 具有促进细胞衰老、细胞周期阻滞和细胞凋亡的抗肿瘤活性。近年来, 人们发现 P53 在抑制肿瘤进展的其它一些活动中是必不可少的。在江团队的研究中, 乙酰化的缺陷突变体 TP533KR 失去了诱导细胞衰老、细胞周期阻滞和凋亡的功能, 但诱导铁死亡的功能仍然保留。

### 2.2 铁死亡是肿瘤治疗的新靶点

代谢重组导致铁死亡敏感性的获得, 可作为其它治疗的一部分逃避策略, 这一观察结果有力地支持了铁死亡起始

疗法 (Ferroptosis Initiation Therapy, FITs) 在所谓的“存留细胞”管理方面的潜在作用。多种铁死亡靶向药物已被证实为体外抗肿瘤治疗的新途径<sup>[2]</sup>。总的来说, 这些药物可分为以下几类: ①直接或间接抑制 Xc 系统的药物 (如: 伊拉斯汀、索拉非尼、磺胺嘧啶); ②通过抑制  $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合成酶抑制谷胱甘肽合成的药物, 即丁硫氨酸亚砷胺; ③抑制 GPX4 的药物 (即 RSL3, Withaferin A 和 FIN56)。

### 2.3 铁死亡在肿瘤浸润及侵蚀中的作用

铁死亡肿瘤细胞可以释放氧化脂质介质, 以此调节抗肿瘤免疫。据报道, Gpx4 失活与促进 T 细胞铁死亡有关。Gpx4 活性越低, 5-羟色胺 (5-hydroxyeicosatetraenoic acid, 5-HETE) 和白三烯 B4 (leukotriene B4, L-TB4) 促炎脂质介质的产生越多, 而 L-TB4 是一种促炎白三烯, 是致癌关键因素<sup>[3]</sup>。据报道, 铁死亡性肿瘤细胞与前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2) 释放增加有关, PGE2 是一种主要的免疫抑制因子, 可影响抗肿瘤免疫。

### 2.4 铁死亡与肿瘤微环境 (Tumor Micro Environment, TME) 中的巨噬细胞和淋巴细胞的联系

铁代谢对 TME 有很大影响, 肿瘤细胞的含铁量高于正常细胞<sup>[4]</sup>。恶性肿瘤细胞摄取铁通常由重组蛋白受体 (Transferrin Receptor 1, TFR1) 介导, 而 TFR1 在多种肿瘤中均有过表达。肿瘤细胞中活性铁的增加是一把双刃剑, 它可以促进 DNA 复制以加速肿瘤进展, 也可导致铁死亡。

肿瘤相关巨噬细胞 (Tumor-Associated Macrophages, TAMs) 的数量和分布可能与潜在恶性疾病的预后有关。TAMs 既能促进肿瘤进展, 又能抑制肿瘤进展。

### 2.5 通过调节铁死亡改变肿瘤的稳定性和耐药性

化疗耐药成为人类面临的一大挑战。希望通过铁死亡诱导剂来解决这一大难题, 治疗癌症的一种可能性创新策略是将化疗药物联合铁死亡诱导剂。NRF2 靶向基因表达下调, 而抑制细胞内 NF2 和河马信号通路可以加速铁死亡<sup>[5]</sup>。此外, 存留细胞对脂质过氧化更敏感, 而 GPX4 抑制剂在存留细胞中被证明是致命的。因此, 铁死亡诱导剂有望克服这些细胞的耐药性。

## 3 靶向铁死亡的肿瘤治疗措施

### 3.1 铁死亡在肿瘤化疗中的靶向治疗

铁死亡是近年来发现的一种能引起肿瘤细胞主动死亡的经典化疗药物。在多种铁死亡靶向药物中, RSL3 和

Erastin 是两种主要的铁死亡诱导剂, 已被应用于多种体外肿瘤模型<sup>[6]</sup>。有研究表明, 磺胺嘧啶、顺铂、青蒿琥酯等药物通过不同途径诱导铁死亡增强抗癌作用。传统化疗药物也可以通过上调 GPX4 和 Xc<sup>-</sup> 系统抑制癌细胞死亡, 导致铁死亡耐药。

### 3.2 铁死亡在肿瘤放疗中的临床应用

放射治疗中的高能电离辐射 (Ionizing Radiation, IR) 往往导致直接的 DNA 双链断裂。此外, 细胞液的辐射溶解和氧化酶的刺激所引起的间接效应导致谷胱甘肽消耗和 ROS 生成。研究表明, 当谷胱甘肽耗尽时, 放射治疗的疗效增加。铁死亡诱导剂抑制 Xc 系统、GPX4 增强放疗对乳腺癌、肉瘤和胶质母细胞瘤的治疗作用。

此外, 放疗和 CD8<sup>+</sup> T 细胞联合治疗后, 铁死亡被认为是提高肿瘤控制的直接环节。这些综合研究为通过铁死亡的调控来提高放疗疗效或对抗放疗耐药开辟了新的方向。

### 3.3 铁死亡在肿瘤免疫治疗中的临床应用

一些新的肿瘤治疗方法也将重点放在了铁死亡和免疫治疗之间的相互作用上。RT-MPs 可以将 M2-TAMs 极化为 M1-TAMs, 有报道称 M1-TAMs 释放 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>。RT-MPs 在被肿瘤细胞摄取时, 主要通过铁死亡引起免疫原性细胞死亡, 从而使具有顺铂耐药的肿瘤细胞更容易受到巨噬细胞的攻击<sup>[7]</sup>。最新的一项研究报道, 细胞毒性 CD8<sup>+</sup> T 细胞分泌的 IFN- $\gamma$  脂质体可下调 Xc 系统的表达, 使癌细胞对铁死亡敏感<sup>[8]</sup>。

### 3.4 铁死亡在逆转肿瘤获得性耐药中的应用

抑制铁死亡是肿瘤复杂多样的耐药机制之一。最新研究表明, 高间质细胞状态的耐药癌细胞对 GPX4 抑制或他汀类药物治疗引起的铁死亡敏感。BRAF 激酶抑制剂 Vemurafenib (维莫非尼) 诱导的持续黑色素瘤细胞也增加了对 Erastin 和 RSL3 治疗的铁死亡敏感性<sup>[9]</sup>。

抑制 SLC7A11 或 GPX4 可使放射不敏感的癌细胞对 IR 敏感。GPX4 在耐辐射 NSCLC 细胞中表达增加, 通过去除 GPX4 或使用靶向 GPX4 的铁死亡诱导剂, 可提高耐辐射肺癌细胞大剂量放疗后的敏感性。

### 3.5 靶向铁死亡是预防肿瘤转移的潜在途径

肿瘤转移已经成为癌症治疗的最大难题, 可能因为肿瘤的异质性、癌基因的活性、上皮-间充质转化以及转移部位的微环境。一种新的癌症治疗方法是将细胞内氧化应激

水平提高到肿瘤死亡的程度。因此,靶向铁死亡是预防肿瘤转移的另一种可能方法。

纳米粒子或可抑制癌症转移,因为它们的风险远远低于药物的局部注射。基于单宁酸(TA)与铁离子( $\text{Fe}^{3+}$ )的配位作用,构建了P53质粒包裹的金属-有机网络(MON-p53)。在体外伤口愈合实验中,MON-p53的处理可以抑制癌细胞的迁移,表明MON-p53可能抑制肿瘤的转移。

### 3.6 铁死亡驱动的纳米疗法

虽然有关铁死亡在癌症治疗中的研究进展迅速,但其临床应用仍存在很大问题,如铁死亡诱导的抗癌药物溶解性低、膜透性差,或对正常组织和细胞的脱靶毒性。基于此挑战,发展铁死亡驱动的纳米疗法似乎非常必要。铁死亡驱动的纳米疗法主要有三种工作方式:首先,它们可以诱发或促进肿瘤细胞的芬顿氧化反应,导致癌细胞的铁死亡;其次,铁死亡驱动的纳米药物可用作化疗药物的载体或铁死亡诱导剂来抑制GSH/GPX4系统在肿瘤细胞中的表达;第三,纳米疗法可以通过外源性调节肿瘤细胞的脂质过氧化,包括口服补充多不饱和脂肪(Polyunsaturated Fatty Acid, PUFA)或在纳米给药系统中释放PUFAs来调节脂质过氧化和直接诱导肿瘤细胞的铁死亡。

### 4 铁死亡在肿瘤治疗应用中的临床挑战

铁死亡是肿瘤治疗的一个新的靶点,其调控机制仍需进一步探索。绝大多数关于铁死亡诱导剂的研究仍处于实验阶段,所以在治疗以铁死亡为基础的癌症时应全面考虑。铁死亡与多种细胞病理性死亡和多种疾病的发生有关。由于修复脂质过氧化的能力降低,可能会发生退行性病变<sup>[10]</sup>。所以,铁死亡诱导剂不仅可以治疗癌症,还可以促进癌症及其它疾病。

#### 参考文献:

[1] 王黎,等.铁死亡在胃癌中的研究进展[J].国际检验医学杂志,2021,42(21):2662-2666.

[2] 傅豫,等.铁死亡在口腔疾病中的研究进展[J].国际口腔医学杂志,2024,51(01):36-44.

[3] Lei G, et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression[J]. Cell Res. (2020) 30:146 - 62.

[4] 杜佩珊,等.去铁胺诱导的自噬增加线粒体内铁的含量并促进三阴性乳腺癌细胞MDA-MB-231的迁移[J].生物医学工程学进展,2023,44(02):128-138.

[5] Wu J, et al. Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via NF2-YAP signalling[J]. Nature 2019;572:402-6.

[6] Shibata Y. 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, e0225931.

[7] Wan C, et al. Irradiated tumor cell-derived microparticles mediate tumor eradication via cell killing and immune reprogramming[J]. Sci Adv. (2020) 6:eay9789.

[8] Wang W, Green M, Choi JE, Gijon M, Kennedy PD, Johnson JK, et al.  $\text{CD}8^+$  T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. Nature. (2019) 569:270 - 4.

[9] Tsoi J, et al. Multi-stage differentiation defines melanoma subtypes with differential vulnerability to drug-induced iron-dependent oxidative stress[J]. Cancer Cell. (2018) 33:890 - 904. e895.

[10] Alim I, Caulfield JT, Chen Y, et al. Selenium Drives a T transcriptional Adaptive Program to Block Ferroptosis and Treat Stroke. Cell 2019;177:1262-79.e25.

#### 作者简介:

王守花(1972—),女,汉族,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤学、感染性疾病及护理学。

通讯作者:戚丽,(1978—),女,汉族,博士,主要研究方向:肝病及感染性疾病。