



肿瘤治疗：靶向物质代谢重编程诱导铁死亡*

张金萍^{1)**} 王栋清^{1,2)**} 王默^{2,3)**} 王欣悦¹⁾ 牟小琴¹⁾ 郑锡¹⁾ 程创¹⁾
贺靛¹⁾ 邹黎黎^{1,2)***} 刘晓雯^{1,2)***}¹⁾ 三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室&基础医学院, 宜昌 443002;²⁾ 三峡大学附属第二人民医院, 湖北省老年胃肠癌精准防治临床医学研究中心, 宜昌 443002;³⁾ 三峡大学附属第二人民医院/宜昌市第二人民医院麻醉科, 宜昌 443002)

摘要 肿瘤细胞与正常细胞在物质代谢上存在着巨大的差异, 肿瘤细胞主要表现为合成代谢增加, 分解代谢减少, 以及物质代谢失衡。这些差异为肿瘤细胞的生长繁殖提供了必要的物质基础, 也为肿瘤的治疗提供了重要的靶点。铁死亡是一种铁依赖性的细胞死亡方式, 其特征是细胞内铁依赖的脂质过氧化和脂膜抗氧化系统失衡, 导致过氧化脂质过度堆积, 引起脂膜结构损伤和功能丧失, 最终引起细胞死亡。铁死亡的调控涉及多种代谢途径, 糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢、核苷酸代谢和铁代谢等都调控着铁死亡。肿瘤细胞为了快速生长, 代谢需求比正常细胞更加旺盛。肿瘤细胞会通过代谢重编程来满足其快速增殖的物质和能量需求。代谢重编程主要表现为糖酵解和磷酸戊糖途径增强、谷氨酰胺代谢增强、核酸合成增多、铁代谢倾向于保留更多的细胞内铁等。代谢重编程伴随活性氧的产生和抗氧化体系的激活。高氧化应激的状态使得肿瘤细胞更容易发生氧化还原失衡, 引起细胞内脂质过氧化, 最终导致细胞发生铁死亡。因此, 深入研究铁死亡的分子机制和代谢基础, 有利于开发诱导铁死亡在肿瘤治疗中的新疗法。铁死亡作为一种可调节的细胞死亡方式, 可通过药理学或遗传学靶向肿瘤细胞中的物质代谢诱导肿瘤细胞铁死亡, 在肿瘤治疗中存在着巨大的潜在价值。本文通过总结细胞的物质代谢对铁死亡的影响以期寻找肿瘤治疗新靶点, 为临床治疗提供新思路。

关键词 肿瘤治疗, 铁死亡, 物质代谢重编程**中图分类号** R730.58, Q291**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0303

目前临床上治疗肿瘤的方法和手段有很多, 如外科手术治疗、放化疗、生物治疗及其他新型治疗方式等, 这些治疗方式有一定的疗效但也存在一定的不足, 如耐药或复发等问题。过去的三十多年里, 诱导肿瘤细胞发生程序性死亡作为重要的肿瘤干预方式受到广泛研究, 并用于抗肿瘤靶向药物的开发^[1]。铁死亡是一种由代谢异常和生化过程紊乱引起的程序性细胞死亡方式, 由铁依赖性磷脂过氧化驱动, 最终由于代谢功能障碍引发下游脂质过氧化诱导细胞发生死亡^[2]。肿瘤细胞为了维持其活力和高速增殖能力, 会通过代谢重编程以适应肿瘤微环境的变化, 导致细胞中多种代谢过程的改变, 包括糖、脂质、氨基酸、核苷酸和铁等^[3], 使肿瘤细胞中产生更多的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 及其他氧化型物质, 最终导致肿瘤细胞更易发生氧化还原失衡, 细胞对铁死亡的诱导

更敏感。因此, 可通过靶向肿瘤细胞中的物质代谢途径诱导肿瘤细胞铁死亡以达到肿瘤治疗的效果, 为肿瘤临床治疗提供新思路。

1 肿瘤细胞中物质代谢重编程对铁死亡的影响

物质代谢是生命的基本特征, 通常被分为合成代谢和分解代谢。细胞通过利用葡萄糖或脂肪酸供

* 湖北省自然科学基金 (2022CFB796) 和湖北省老年胃肠癌精准防治临床医学中心开放基金 (2022EGC-06, 2022EGC-09) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

刘晓雯 Tel: 13886702470, E-mail: lxw@ctgu.edu.cn

邹黎黎 Tel: 15071760119, E-mail: zoulili@ctgu.edu.cn

收稿日期: 2023-08-03, 接受日期: 2024-01-15

能和维持正常生存。处于营养缺乏微环境的肿瘤细胞则通过代谢重编程获取必要的营养, 以维持活力和增殖状态^[4]。而这种物质代谢的重编程极大地改变了肿瘤细胞铁死亡的敏感性(图1)。

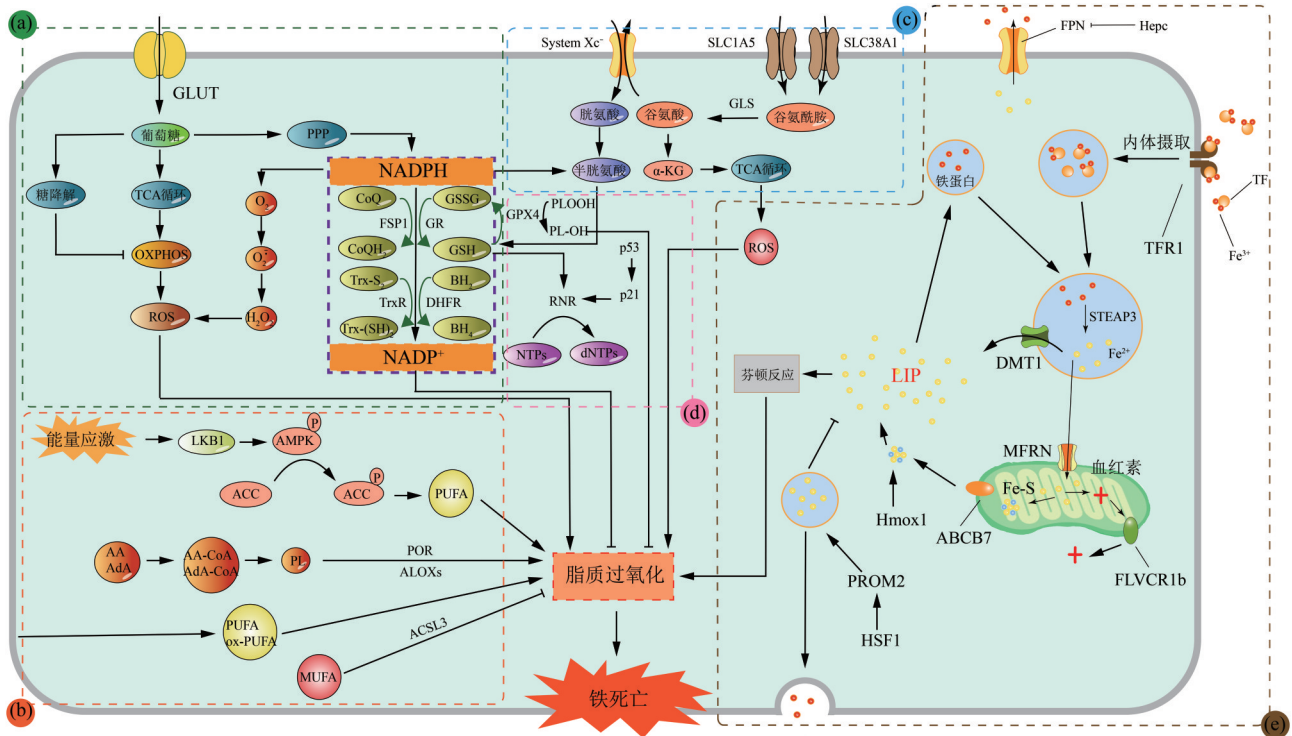


Fig. 1 Effect of metabolic reprogramming of substances in tumor cells on ferroptosis

图1 肿瘤细胞中物质代谢重编程对铁死亡的影响

(a) 糖代谢对铁死亡的影响: 葡萄糖主要通过糖酵解、三羧酸循环、氧化磷酸化和磷酸戊糖途径等代谢途径影响铁死亡。GLUT: 葡萄糖转运蛋白; TCA: 三羧酸; OXPHOS: 氧化磷酸化; PPP: 磷酸戊糖途径; NADPH: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸; ROS: 活性氧; CoQ: 氧化型辅酶Q; FSP1: 铁死亡抑制蛋白1; CoQH₂: 还原型辅酶Q; Trx-S₂: 氧化型硫氧还蛋白; TrxR: 硫氧还蛋白还原酶; Trx-(SH)₂: 还原型硫氧还蛋白; GSSG: 氧化型的谷胱甘肽二硫化物; GR: 谷胱甘肽还原酶; GSH: 还原型的谷胱甘肽; BH₂: 二氢生物蝶呤; DHFR: 二氢叶酸还原酶; BH₄: 四氢生物蝶呤。(b) 脂质代谢对铁死亡的影响: 脂质代谢主要通过磷脂多不饱和脂肪酸的过氧化、单不饱和脂肪酸的保护作用和能量应激状态下抑制多不饱和脂肪酸合成来影响铁死亡。LKB1: 肝激酶B1; AMPK: 腺苷单磷酸蛋白激酶; ACC: 乙酰辅酶A羧化酶; PUFA: 多不饱和脂肪酸; AA: 花生四烯酸; AdA: 肾上腺素酸; AA-CoA: 花生四烯酸-辅酶A; AdA-CoA: 肾上腺素酸-辅酶A; PL: 磷脂; POR: 细胞色素p450氧化还原酶; ALOXs: 脂氧合酶; MUFA: 单不饱和脂肪酸; ACSL3: 脂酰辅酶A合成酶3。(c) 氨基酸代谢对铁死亡的影响: 氨基酸代谢主要通过胱氨酸、谷氨酸和谷氨酰胺代谢影响铁死亡。System Xc⁻: 胱氨酸/谷氨酸转运系统; SLC1A5: 溶质载体家族1成员5; SLC38A1: 溶质载体家族38成员1; α-KG: α酮戊二酸。(d) 核苷酸代谢对铁死亡的影响: 核苷酸代谢主要通过核苷酸从头合成途径来影响铁死亡。GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4; PLOOH: 过氧化脂质; PL-OH: 过氧化脂质相应磷脂醇; RNR: 核糖核苷酸还原酶; NTPs: 核糖核苷酸三磷酸; dNTPs: 脱氧核糖核苷酸三磷酸。(e) 铁代谢对铁死亡的影响: 铁代谢主要通过铁吸收、铁利用、铁储存、铁外排等途径来影响铁死亡。FPN: 铁转运蛋白; Heph: 铁调素; TF: 转铁蛋白; TFR1: 转铁蛋白受体1; STEAP3: 前列腺六跨膜上皮抗原3; DMT1: 二价金属转运蛋白1; LIP: 不稳定铁池; Hmox1: 血红素氧合酶1; HSF1: 热休克转录因子1; PROM2: 造血干细胞抗原CD133相关蛋白; ABCB7: ATP结合盒B7; Heme: 血红素; MFRN: 线粒体铁蛋白; FLVCR1b: 线粒体白血病病毒C亚类受体1; Fe-S: 铁硫簇蛋白。

1.1 糖代谢和铁死亡

在正常细胞中, 葡萄糖进入细胞后, 首先发生糖酵解, 生成丙酮酸。随后, 丙酮酸进入线粒体, 经过三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA 循环) 彻底分解, 其过程产生的中间产物通过脂质合成途径生成大量多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated

fatty acid, PUFA)^[5]。PUFA 易被脂氧合酶 (lipoxygenase, ALOX) 过氧化, 形成过氧化脂质 (PLOOH)。若细胞内 PLOOH 生成量大于清除量, 就会诱导细胞发生铁死亡^[6]。肿瘤细胞内会产生大量的还原型物质, 以抵抗被诱导的铁死亡。磷酸戊糖途径 (pentose phosphate pathway, PPP) 可提

供核糖以保证肿瘤细胞活跃的DNA合成,而过程中生成的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)是一种重要的还原剂^[7]。NADPH还参与还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)的生成^[8]、硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)的再生^[9]、还原型辅酶Q的生成^[10]、四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH₄)的再生^[11]、产生H₂O₂^[12]等多个氧化还原过程,调节细胞内氧化还原环境。因此,为了抵抗氧化环境,肿瘤细胞中PPP比正常细胞更活跃。

此外,在正常细胞中,糖代谢过程中生成的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)和黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FADH₂)等通过线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)途径生产ATP以供能,同时还伴随着大量的ROS(包括H₂O₂、O₂⁻、HO·等)产生^[13]。但是在肿瘤细胞中,由于生存的需求,肿瘤细胞发生代谢重编程,其葡萄糖代谢以糖酵解为主,以满足它们对能量和生物合成前体的需求^[14]。而且,由于肿瘤细胞中OXPHOS活性被抑制,胞内ROS应激得以缓解,以维持正常的氧化还原稳态,降低细胞的铁死亡敏感性。

1.2 脂质代谢和铁死亡

由于血管生成受阻,部分区域的肿瘤细胞处于葡萄糖缺乏状态,严重损害细胞能量供应和生物合成^[15]。为了确保细胞生存,肿瘤细胞会磷酸化激活腺苷单磷酸蛋白激酶(adenine monophosphate activated protein kinase, AMPK)以促进产生ATP的分解代谢并抑制消耗ATP的合成代谢,从而提高ATP/ADP比例^[16]。活化的AMPK还可磷酸化抑制乙酰辅酶A羧化酶1(acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1)和ACC2,从而抑制铁死亡敏感的脂肪酸合成,增强脂肪酸的氧化,并补充细胞中抗氧化的NADPH,降低铁死亡敏感性^[17]。AMPK的上游肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)可增强AMPK的磷酸化,抑制PUFA的合成,从而抑制肿瘤细胞发生铁死亡^[18]。另外,肿瘤细胞中的单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)也可以脂酰辅酶A合成酶3(acyl coenzyme a synthetase long chain family member 3, ACSL3)依赖的方式置换出质膜磷脂中PUFA,阻断脂质ROS在质膜上的积累,降低铁死亡敏感性^[19]。

1.3 氨基酸代谢和铁死亡

在缺氧条件下,肿瘤细胞除了以糖酵解作为主要的葡萄糖代谢方式,还使用谷氨酰胺(glutamine, Gln)作为ATP生成的原料^[20]。Gln通过溶质载体家族1成员5(SLC1A5)和SLC38A1转运蛋白转运入胞内,在谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)的催化下转化为谷氨酸,并通过一系列反应生成NADPH^[21-22]。谷氨酸进入肿瘤细胞线粒体后,在谷氨酸草酰乙酸转氨酶(glutamate oxaloacetate transaminase, GOT)和谷氨酸脱氢酶1(glutamate dehydrogenase 1, GLUD1)的催化下转化为 α 酮戊二酸(alpha-ketoglutaric acid, α -KG),维持细胞中脂质的生成,但同时也伴随着大量ROS的产生,使细胞处于高氧化环境中^[23-24]。GSH是细胞中十分重要的抗氧化剂。谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)可将GSH转化为氧化型谷胱甘肽(glutathione disulfide, GSSG),并将具有细胞毒性的PLOOH还原为相应的醇类(PL-OH)。GSH-GPX4的抗氧化功能受半胱氨酸代谢的严格调节^[25]。细胞中的GSH合成主要依赖半胱氨酸,而外源性半胱氨酸的摄取主要依靠位于细胞膜的胱氨酸/谷氨酸转运系统(System Xc⁻,也叫SLC7A11),其以1:1的比例将细胞内Gln代谢生成的谷氨酸转移到胞外,同时转入胞外的胱氨酸参与GSH合成,以调节肿瘤细胞内的氧化还原状态,降低细胞铁死亡敏感性^[26]。为了抵抗铁死亡,肿瘤细胞中的SLC7A11过表达,同时Gln的分解活性上调以补充细胞内的谷氨酸,以保证能大量摄取胞外胱氨酸用于合成GSH^[27-28]。

1.4 核苷酸代谢和铁死亡

核苷酸的从头合成途径中,核糖核苷酸还原酶(ribonucleotide reductase, RNR)将核糖核苷酸三磷酸(ribonucleotide triphosphates, NTPs)转化为脱氧核糖核苷酸三磷酸(deoxyribonucleotide triphosphates, dNTPs),该催化反应由GSH或Trx提供的还原当量来完成^[9]。正常细胞中,p53-p21通路的激活会广泛下调核苷酸代谢,RNR的表达和活性均受到抑制,以保存细胞中的GSH,维持细胞的氧化还原稳态^[29]。而在肿瘤细胞中,为了保证有充足的dNTPs用于细胞增殖,RNR的活性增强,GSH或Trx被消耗,细胞的铁死亡敏感性增强^[30]。另外,抑制GPX4可引起肿瘤细胞中嘧啶生物合成的中间产物N-氨基甲酰基-L-天冬氨酸的快速消耗,同时伴随着尿苷的积累。在高尿苷环境

下, 抑制二氢乳清酸脱氢酶 (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) 可通过抑制 GPX4 来提高细胞铁死亡敏感性^[31]。

1.5 铁代谢和铁死亡

铁是大量代谢酶的必需辅助因子, 是细胞生长过程中的关键参与物^[32]。由于肿瘤细胞比正常细胞分裂更旺盛, 物质代谢更快, 因此对铁需求更高^[33]。铁可通过芬顿反应将电子传递给 O₂ 和 H₂O₂, 产生大量的 ROS, 所以这种铁依赖性使肿瘤细胞更容易发生铁死亡^[34]。

正常细胞中, 细胞铁的吸收主要通过质膜蛋白转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1) 介导的内吞作用将与转铁蛋白 (transferrin, TF) 结合的铁转入细胞中。随后, 铁被转运到溶酶体中, 再经过二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transport1, DMT1) 转运到细胞质中^[35]。铁蛋白 (ferritin, FE) 是主要的铁储存蛋白, 存在于细胞质中。细胞中大部分铁通过线粒体铁蛋白 (mitoferrin, MFRN) 被转入线粒体, 用于合成血红素或铁硫簇蛋白 (Fe-S)^[36]。膜铁转运蛋白 (ferroportin, FPN, 也称 SLC40A1) 是目前哺乳动物细胞中已知唯一的铁输出蛋白, 铁调素 (hepcidin, Hpc) 可与 FPN 相互作用促进 FPN 的溶酶体内化和降解, 减少铁输出^[37-38]。

在肿瘤细胞中, 为了保留更多的铁, 细胞会增加铁的吸收和储存, 减少铁外排, 从而导致肿瘤细胞中铁代谢常处于紊乱状态, 使肿瘤细胞更易发生铁死亡。造成这种结果的原因主要有 3 方面。首先, 肿瘤细胞中负责铁输入的 TFR1 蛋白增加^[39]。其次, 核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 将 FE 募集到自噬体中, 通过自噬体中的蛋白水解酶释放 FE 中的铁, 使肿瘤细胞中铁含量升高, 从而增加肿瘤细胞对铁死亡的敏感性^[40]。最后, 铁输出蛋白 FPN 在多种肿瘤中下调, FPN 的负调控因子在多种肿瘤中上调, 铁输出减少^[41]。但是, 为了防止细胞发生铁死亡, 肿瘤细胞中的造血干细胞抗原 CD133 相关蛋白 (prominin2, PROM2) 介导 FE 及其储存的铁通过外泌体的形式外排, 减轻细胞中的铁压力, 以降低细胞的铁死亡敏感性^[42]。

2 靶向物质代谢诱导铁死亡治疗肿瘤

2.1 靶向糖代谢诱导铁死亡治疗肿瘤

尽管肿瘤细胞大部分依靠糖酵解获取能量, 但

许多类型肿瘤细胞依旧需要 TCA 和 OXPHOS 来满足能量需求。因此, 抑制低 ROS 生成的糖酵解和 PPP 途径, 增强高 ROS 产生的 OXPHOS 水平, 可诱导肿瘤细胞发生铁死亡。一种使用 Fe²⁺ 纳米颗粒包裹的 si-GAPDH 通过过量的 Fe²⁺ 靶向肿瘤细胞触发细胞铁死亡; 同时, si-GAPDH 靶向下调甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 的表达, 抑制糖酵解途径, 干扰肿瘤能量代谢以增强 Fe²⁺ 诱导的铁死亡^[43]。铁死亡诱导剂 Erastin 或 RSL3 可能通过下调糖酵解过程中的三种关键酶 (包括己糖激酶 II (hexokinase II, HK II)、磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase platelet, PFKP) 和丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2)), 降低肿瘤细胞糖酵解活性, 从而诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[44-46]。替洛赛特是一种有效的 TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, TBK1) 抑制剂, 可直接靶向并抑制 TBK1 的活性, 促进红细胞核因子 E2 相关因子 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nr2) 和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的降解, 抑制 PPP 途径, 提高肝癌细胞对索拉非尼诱导的铁死亡的敏感性^[47]。

另外, 肾透明细胞癌的组蛋白去甲基化酶 (lysine-specific demethylase 5C, KDM5C) 突变会导致糖原代谢改变, NADPH 和 GSH 的含量升高。而糖原分解抑制剂 GPI 则可增加 KDM5C 突变细胞对铁死亡诱导剂的敏感性^[48]。糖酵解和凋亡调控子 (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR) 是 p53 的下游基因, 其通过将细胞的糖代谢从糖酵解途径调节至 PPP 途径, 增加 NADPH 和 GSH, 减少细胞中 ROS 含量。敲低 TIGAR 可升高肿瘤细胞中 ROS 含量。另外, 抑制 TIGAR 还可通过 AMPK 依赖的方式抑制 SCD1 表达, 促进肿瘤细胞发生铁死亡^[49]。

2.2 靶向脂质代谢诱导铁死亡治疗肿瘤

靶向脂质代谢诱导铁死亡治疗肿瘤主要是通过促进有害物质对磷脂膜的破坏、抑制脂滴自噬、增加 PUFA 的合成、抑制 MUFA 的合成等来促进铁死亡。研究发现, 乙型肝炎 X 相互作用蛋白 (hepatitis B X-interacting protein, HBXIP) 在肿瘤组织中高表达, HBXIP 可与硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD) 启动子结合并激活其转录活性, 而抑制 HBXIP 可以增强 MDA 的产生和 GSH 的消耗, 促进索拉非尼介导的铁死

亡^[50]。周期素依赖性激酶抑制因子 2A (recombinant cyclin dependent kinase inhibitor 2A, CDNK2A) 可将多不饱和脂肪酸重新分配到脂滴中, CDNK2A 缺失细胞表现出更高的脂质过氧化, 从而诱导肿瘤细胞的铁死亡^[51]。

齐墩果酸 (oleanolic acid, OA) 通过增强脂酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase 4, ACSL4) 的表达, 促进 PUFA 酯化为磷脂, 诱导宫颈癌细胞的铁死亡^[52]。磷脂转运酶溶质载体家族 47 成员 1 (SLC47A1) 是肿瘤细胞用于抵抗铁死亡的磷脂转运酶, 抑制 SLC47A1 可激活 ACSL4-甾醇 O-酰基转移酶 1 (sterol O-acyltransferase 1, SOAT1) 通路, 导致 PUFA 胆固醇酯在细胞中大量累积, 促进铁死亡诱导剂 RSL3 或 Erastin 诱导的铁死亡。另外, 具有脂质调控作用的过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 可上调 SLC47A1 的表达。过表达 SLC47A1 可降低 PPAR α 缺失细胞对铁死亡的敏感性, PPAR α 和 SLC47A1 缺失均可增加细胞对铁死亡诱导剂的敏感性^[53]。西咪替丁是公认的选择性 SLC47A1 抑制剂, 其可与铁死亡诱导剂协同促进肿瘤细胞铁死亡^[54]。

肿瘤细胞糖酵解产生的乳酸通过羧基酸受体 1 (hydroxy-carboxylic acid receptor 1, HCAR1) /单羧酸转运蛋白 1 (monocarboxylate transporter 1, MCT1) -固醇调节原件蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) -SCD1 轴可上调肿瘤细胞中的 MUFA, 抑制肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中的脂质过氧化, 并提高 HCC 细胞在 Erastin 或 RSL3 铁死亡诱导压力下的存活, MCT1 抑制剂 AZD3965 和 RSL3 联合处理 HCC 细胞, 可启动脂质过氧化, 诱导细胞发生铁死亡^[55]。而磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) -AKT-mTOR 通路活化后, 则可通过固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) 促进 MUFA 的产生, 抑制铁死亡^[56]。另外, 在恶性肿瘤中高表达的胚胎形态发生因子 (Nodal) 是转化生长因子 β 超家族成员之一, 可激活 Smad2/3 通路, 上调 SCD1 转录, 介导 MUFA 生物合成抑制铁死亡, 促进肿瘤细胞的存活和转移, 靶向抑制 Nodal 可诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[57]。

2.3 靶向氨基酸代谢诱导铁死亡治疗肿瘤

氨基酸代谢主要通过抑制 GPX4 活性来促进铁

死亡, 因此, 药物可直接抑制 GPX4 蛋白活性, 或通过调节胱氨酸、Gln 转运以调控 GSH 以抑制 GPX4 蛋白活性, 增强细胞内 ROS 积累, 诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[58]。在肿瘤细胞中醛酮还原酶 1C3 (aldo-keto reductase family 1 member C3, AKR1C3) 高表达。敲低 AKR1C3 可导致 YAP 核异位减少, 抑制 SLC7A11 的活性, 最终诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[59]。激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 则可刺激 SLC7A11 转录^[60], 激活 Nrf2 或抑制 Keap1 也可上调 SLC7A11, 这些都增强了细胞对铁死亡的抵抗^[61]。Nrf2 还可通过抑制 FOCAD-FAK 信号传导, 改善线粒体 TCA 以及线粒体 ETC 复合物 I 的活性, 降低肿瘤细胞对半胱氨酸剥夺诱导铁死亡的敏感性。Nrf2 抑制剂 (brusatol) 通过激活 FOCAD-FAK 信号, 增强肿瘤细胞对铁死亡的敏感性^[62]。抑癌基因 BRCA1 相关蛋白 1 (BRCA1-associated protein 1, BAP1) 可通过泛素化 SLC2A7 基因启动子区域组蛋白 H11A, 抑制 SLC7A11 表达, 限制半胱氨酸的摄取, 增强铁死亡的敏感性^[63]。p53 则通过促进泛素特异性肽酶 7 (ubiquitin specific peptidase 7, USP7) 的核易位, 去除 SLC2A7 组蛋白 H2B 的单泛素化, 减少 H11B 泛素化, 抑制 SLC7A11 的表达^[64]。

Gln 代谢抑制剂 (CB-839) 与常规化疗药物联用, 可提高肿瘤细胞对铁死亡的敏感性, 增强三阴性乳腺癌 (TNBC) 的治疗效果^[65]。过表达 miR-137 可抑制 SLC1A5, 减少 Gln 的摄取和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的积累, 增强 GPX4 活性, 抑制 α -KG 的形成, 从而抑制铁死亡的发生。内源性 miR-137 失活可增加黑色素瘤细胞对 Erastin 和 RSL3 诱导的铁死亡的敏感性^[66]。另外, 通过增加 Gln 浓度或抑制 Gln 代谢以抑制胱氨酸进入细胞, 也可提高细胞内 ROS 的积累和脂质过氧化程度, 诱导细胞发生铁死亡^[65]。

2.4 靶向核苷酸代谢诱导铁死亡治疗肿瘤

核苷酸代谢过程中, RNR 催化的脱氧核糖核苷酸合成反应需要由 GSH 或硫氧还蛋白提供的还原当量来完成催化循环。激活 p53 可抑制 RNR 活性, 保存细胞中 GSH 含量, 抑制铁死亡的发生^[29]。尿苷-胞苷激酶样 1 (uridine-cytidine kinase like-1, UCKL1) 是参与嘧啶合成途径, 在多种肿瘤中高表达, 抑制 UCKL1 亦可大大提高 GPX4 抑制剂的敏感性。抑制 DHODH 蛋白也可促进 GPX4

抑制诱导的铁死亡。因此, DHODH^[31] 或 UCKL1^[67] 抑制剂与 GPX4 抑制剂联合使用有利于诱导肿瘤细胞铁死亡。

2.5 靶向铁代谢诱导铁死亡治疗肿瘤

在铁吸收方面, 近年来新兴的纳米颗粒靶向治疗中通常都带有铁离子, 释放的铁离子被 STEAP3 还原为亚铁离子, 然后触发芬顿反应产生 $\cdot\text{OH}$ 自由基, 诱导铁死亡^[43]。补充生物可利用形式的铁, 如柠檬酸铁铵, 可诱导铁死亡^[68]。过表达 FPN 使更多的铁被输送到细胞外, 从而抑制细胞铁死亡, 而敲低 FPN 基因则可加速 Erastin 诱导的神经母细胞瘤细胞的铁死亡。使用西拉美辛或与拉帕替尼联合治疗后, 可降低 FPN 表达, 促进细胞铁死亡^[69-70]。

在铁利用方面, 细胞中铁离子主要在线粒体中用于合成血红素或铁硫簇蛋白。研究发现, PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced kinase 1, PINK1)-E3 泛素蛋白连接酶 (Parkin, PARK2) 途径可通过促进 SLC25A37 和 SLC25A28 的降解来减少线粒体内的铁积累, 增加细胞内不稳定铁^[71-72]。血红素^[73]、Aferin A^[74]、BAY 11-7085^[75] 可通过上调 Hmox1 表达, 促进更多血红素分解为 Fe^{2+} , 增加胞内不稳定铁, 从而促进铁死亡。

在铁储存方面, 青蒿琥酯和双氢青蒿素可以通过溶酶体降解 FE, 产生更多游离亚铁 (Fe^{2+}), 调节细胞内铁稳态, 使肿瘤细胞对铁死亡更敏感^[76]。Nrf2 缺失可导致 NCOA4 水平增加, 导致大量的铁蛋白被募集到自噬体中, 促进细胞铁死亡。研究发现, 自噬相关蛋白 (autophagy-related protein, ATG) 与 NCOA4 共定位于自噬体, 通过 NCOA4 介导 FE 的吞噬, 调节 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 的平衡, 维持细胞铁稳态^[77]。而 NCOA4 的缺乏可抑制 FE 被吞噬, 增加细胞质中 FE 水平, 使细胞抵抗 Erastin 诱导的铁死亡^[78]。

在铁外排方面, PROM2 通过驱动含有 FE 的多泡体和分泌体外排细胞内铁, 避免铁死亡的发生, 导致肿瘤细胞耐药。热休克转录因子 1 (heat shock transcription factor 1, HSF1) 可上调 PROM2 的表达。铁死亡诱导剂和 HSF1 抑制剂联合可使铁死亡耐药细胞重新对铁死亡诱导药物敏感^[79]。

2.6 其他疗法诱导铁死亡治疗肿瘤

免疫疗法激活的 CD8⁺T 细胞可释放 IFN- γ , 抑制肿瘤细胞中 SLC7A11 的表达, 抑制胱氨酸摄取, 从而诱导肿瘤细胞铁死亡。但肿瘤对免疫检测点阻

断疗法的耐药性使大部分肿瘤对此疗法并不敏感。利用工程胱氨酸降解酶与 PD-L1 免疫疗法协同治疗, 可增强肿瘤抑制效果^[80]。

放疗过程中产生的 ROS 可导致生物分子的氧化, 从而诱导铁死亡, 并增强铁死亡诱导剂 RSL3 或 IKE 的效果^[81]。放疗过程中产生的电离辐射 (ionizing radiation, IR) 可上调 ACSL4 表达以促进 PUFA-PLs 生物合成, 增加溶血磷脂酶和二酰甘油 (diacylglycerol, DAG) 的表达; 还可减少 GSH 的产生, 削弱 GPX4 介导的铁死亡防御, 促进铁死亡。但是, IR 也可诱导细胞产生 SLC7A11 或 GPX4 适应性反应, 从而抑制 IR 诱导的铁死亡并促进放疗期间的肿瘤细胞生存, 导致放疗耐药。因此, 放疗介导的铁死亡抑制可通过使用相应的铁死亡诱导剂破坏 SLC7A11/GPX4 的适应性反应和 ROS 清除系统, 有效提高放疗敏感性^[82]。柳氮磺吡啶是 SLC7A11 转运蛋白活性的抑制剂, 其在体外表现出良好的放射增敏作用^[83]。另外, 放疗可激活 Nrf2 介导的 GPX4 转录, 并抑制溶酶体介导的 GPX4 降解, 从而抑制肿瘤细胞的铁死亡并表现出放疗耐受。妥巴他汀 A 是新型 GPX4 酶活直接抑制剂, 可显著增强肿瘤细胞的放疗敏感性, 使铁死亡抑制剂联合放疗更好发挥肿瘤抑制作用^[84]。

3 展 望

尽管现有多种系统全面的肿瘤治疗手段, 但肿瘤死亡率仍然居高不下, 主要原因是肿瘤的异质性和肿瘤微环境导致常规治疗耐药, 进而引起肿瘤复发、进展和转移。因此, 需要更好地了解肿瘤进展的分子机制, 寻找更有效的肿瘤治疗方式。本文围绕肿瘤细胞的物质代谢重编程和铁死亡的关系, 总结了目前铁死亡应用于肿瘤治疗中的可能性。

目前, 靶向铁死亡从物质代谢角度取得许多进展, 但由于肿瘤细胞来源和生长时间不同, 肿瘤基因存在着大量差异, 进而导致肿瘤细胞对同种治疗方式存在着不同的反应性。同时, 肿瘤微环境中的细胞通过招募和分泌多种保护性细胞因子增强肿瘤的耐药性。随着铁死亡与物质代谢之间的关系不断被发现, 越来越多的小分子调节剂可作为未来肿瘤治疗的候选药物。虽然诱导铁死亡可以逆转肿瘤耐药, 但该方法只是针对某些具备独特特征的肿瘤还是可针对大多数肿瘤, 迄今为止并不明确。所以, 更加深入地研究物质代谢与铁死亡和肿瘤耐药的机制才能更好地寻找新的肿瘤治疗靶点和方式。

同时, 由于物质代谢和肿瘤微环境是一个复杂但又相互联系的系统, 今后的研究需要把物质代谢和肿瘤微环境联系起来, 深入研究二者在铁死亡中发挥的作用, 尽量避免肿瘤耐药现象的发生, 更好地发挥各类治疗方式和药物的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Kopeina G S, Zhivotovsky B. Programmed cell death: past, present and future. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, **633**: 55-58
- [2] Conrad M, Pratt D A. The chemical basis of ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2019, **15**(12): 1137-1147
- [3] Cantor J R, Sabatini D M. Cancer cell metabolism: one hallmark, many faces. *Cancer Discov*, 2012, **2**(10): 881-898
- [4] Ohshima K, Morii E. Metabolic reprogramming of cancer cells during tumor progression and metastasis. *Metabolites*, 2021, **11**(1): 28
- [5] Tian H, Zhou L, Wang Y, *et al.* A targeted nanomodulator capable of manipulating tumor microenvironment against metastasis. *J Control Release*, 2022, **348**: 590-600
- [6] Yang W S, Kim K J, Gaschler M M, *et al.* Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(34): E4966-E4975
- [7] Garcia-Dominguez E, Carretero A, Vina-Almunia A, *et al.* Glucose 6-P dehydrogenase—an antioxidant enzyme with regulatory functions in skeletal muscle during exercise. *Cells*, 2022, **11**(19): 3041
- [8] Ballatori N, Krance S M, Notenboom S, *et al.* Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem*, 2009, **390**(3): 191-214
- [9] Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med*, 2014, **66**: 75-87
- [10] Bersuker K, Hendricks J M, Li Z, *et al.* The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*, 2019, **575**(7784): 688-692
- [11] Werner E R, Blau N, Thony B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochem J*, 2011, **438**(3): 397-414
- [12] Maruf A A, O'Brien P. Inflammation-enhanced drug-induced liver injury. *Free Radic Biol Med*, 2014, **75 Suppl 1**: S40
- [13] Cogliati S, Cabrera-Alarcon J L, Enriquez J A. Regulation and functional role of the electron transport chain supercomplexes. *Biochem Soc Trans*, 2021, **49**(6): 2655-2668
- [14] Gyamfi J, Kim J, Choi J. Cancer as a Metabolic Disorder. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(3): 1155
- [15] Lin S C, Hardie D G. AMPK: sensing glucose as well as cellular energy status. *Cell Metab*, 2018, **27**(2): 299-313
- [16] Lee H, Zandkarimi F, Zhang Y, *et al.* Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis. *Nat Cell Biol*, 2020, **22**(2): 225-234
- [17] Currais A, Kepchia D, Liang Z, *et al.* The role of AMP-activated protein kinase in oxytosis/ferroptosis: protector or potentiator?. *Antioxid Redox Signal*, 2022. DOI: 10.1089/ars.2022.0013
- [18] Li C, Dong X, Du W, *et al.* LKB1-AMPK axis negatively regulates ferroptosis by inhibiting fatty acid synthesis. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, **5**(1): 187
- [19] Magtanong L, Ko P J, To M, *et al.* Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state. *Cell Chem Biol*, 2019, **26**(3): 420-432
- [20] Hensley C T, Wasti A T, Deberardinis R J. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *J Clin Invest*, 2013, **123**(9): 3678-3684
- [21] van Geldermalsen M, Wang Q, Nagarajah R, *et al.* ASCT2/SLC1A5 controls glutamine uptake and tumour growth in triple-negative basal-like breast cancer. *Oncogene*, 2016, **35**(24): 3201-3208
- [22] Yoneda Y, Kawada K, Kuramoto N. Selective upregulation by theanine of slc38a1 expression in neural stem cell for brain wellness. *Molecules*, 2020, **25**(2): 347
- [23] Wang Y Q, Wang H L, Xu J, *et al.* Sirtuin5 contributes to colorectal carcinogenesis by enhancing glutaminolysis in a deglutaryl-dependent manner. *Nat Commun*, 2018, **9**(2): 545
- [24] Anderson N M, Mucka P, Kern J G, *et al.* The emerging role and targetability of the TCA cycle in cancer metabolism. *Protein Cell*, 2018, **9**(1): 216-237
- [25] Ursini F, Maiorino M, Valente M, *et al.* Purification from pig liver of a protein which protects liposomes and biomembranes from peroxidative degradation and exhibits glutathione peroxidase activity on phosphatidylcholine hydroperoxides. *Biochim Biophys Acta*, 1982, **710**(2): 197-211
- [26] Liu M R, Zhu W T, Pei D S. System Xc(-): a key regulatory target of ferroptosis in cancer. *Invest New Drugs*, 2021, **39**(4): 1123-1131
- [27] Lim J, Delaidelli A, Minaker S W, *et al.* Cystine/glutamate antiporter xCT (SLC7A11) facilitates oncogenic RAS transformation by preserving intracellular redox balance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(19): 9433-9442
- [28] Ogiwara H, Takahashi K, Sasaki M, *et al.* Targeting the vulnerability of glutathione metabolism in ARID1A-deficient cancers. *Cancer Cell*, 2019, **35**(2): 177-190
- [29] Tarangelo A, Rodencal J, Kim J T, *et al.* Nucleotide biosynthesis links glutathione metabolism to ferroptosis sensitivity. *Life Sci Alliance*, 2022, **5**(4): e202101157
- [30] Aye Y, Li M, Long M J, *et al.* Ribonucleotide reductase and cancer: biological mechanisms and targeted therapies. *Oncogene*, 2015, **34**(16): 2011-2021
- [31] Mao C, Liu X, Zhang Y, *et al.* DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. *Nature*, 2021, **593**(7860): 586-590
- [32] Paul B T, Manz D H, Torti F M, *et al.* Mitochondria and iron: current questions. *Expert Rev Hematol*, 2017, **10**(1): 65-79
- [33] Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden B T. Targeting ferroptosis to iron out cancer. *Cancer Cell*, 2019, **35**(6): 830-849
- [34] Phaniendra A, Jestadi D B, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various

- diseases. *Indian J Clin Biochem*, 2015, **30**(1): 11-26
- [35] Anderson G J, Vulpe C D. Mammalian iron transport. *Cell Mol Life Sci*, 2009, **66**(20): 3241-3261
- [36] Paradkar P N, Zumbrennen K B, Paw B H, *et al.* Regulation of mitochondrial iron import through differential turnover of mitoferrin 1 and mitoferrin 2. *Mol Cell Biol*, 2009, **29**(4): 1007-1016
- [37] Lakhal-Littleton S, Wolna M, Carr C A, *et al.* Cardiac ferroportin regulates cellular iron homeostasis and is important for cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(11): 3164-3169
- [38] Detivaud L, Island M L, Jouanolle A M, *et al.* Ferroportin diseases: functional studies, a link between genetic and clinical phenotype. *Hum Mutat*, 2013, **34**(10): 1529-1536
- [39] Feng H, Schorpp K, Jin J, *et al.* Transferrin receptor is a specific ferroptosis marker. *Cell Rep*, 2020, **30**(10): 3411-3423
- [40] Kidane T Z, Sauble E, Linder M C. Release of iron from ferritin requires lysosomal activity. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, **291**(3): C445-C455
- [41] Huang Q T, Hu Q Q, Wen Z F, *et al.* Iron oxide nanoparticles inhibit tumor growth by ferroptosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Cancer Res*, 2023, **13**(2): 498-508
- [42] Brown C W, Amante J J, Chhoy P, *et al.* Prominin2 drives ferroptosis resistance by stimulating iron export. *Dev Cell*, 2019, **51**(5): 575-586
- [43] Wang Y, Chen J, Lu J, *et al.* Metal ions/nucleotide coordinated nanoparticles comprehensively suppress tumor by synergizing ferroptosis with energy metabolism interference. *J Nanobiotechnol*, 2022, **20**(1): 199
- [44] Wang X, Lu S, He C, *et al.* RSL3 induced autophagic death in glioma cells *via* causing glycolysis dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **518**(3): 590-597
- [45] Li M, Chen X, Wang X, *et al.* RSL3 enhances the antitumor effect of cisplatin on prostate cancer cells *via* causing glycolysis dysfunction. *Biochem Pharmacol*, 2021, **192**: 114741
- [46] Dehart D N, Lemasters J J, Maldonado E N. Erastin-like anti-Warburg agents prevent mitochondrial depolarization induced by free tubulin and decrease lactate formation in cancer cells. *SLAS Discov*, 2018, **23**(1): 23-33
- [47] Yang C, Lu T, Liu M, *et al.* Tiliroside targets TBK1 to induce ferroptosis and sensitize hepatocellular carcinoma to sorafenib. *Phytomedicine*, 2023, **111**: 154668
- [48] Zheng Q, Li P, Zhou X, *et al.* Deficiency of the X-inactivation escaping gene KDM5C in clear cell renal cell carcinoma promotes tumorigenicity by reprogramming glycogen metabolism and inhibiting ferroptosis. *Theranostics*, 2021, **11**(18): 8674-8691
- [49] Liu M Y, Li H M, Wang X Y, *et al.* TIGAR drives colorectal cancer ferroptosis resistance through ROS/AMPK/SCD1 pathway. *Free Radic Biol Med*, 2022, **182**: 219-231
- [50] Zhang L, Li X M, Shi X H, *et al.* Sorafenib triggers ferroptosis *via* inhibition of HBXIP/SCD axis in hepatocellular carcinoma. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, **44**(3): 622-634
- [51] Minami J K, Morrow D, Bayley N A, *et al.* CDKN2A deletion remodels lipid metabolism to prime glioblastoma for ferroptosis. *Cancer Cell*, 2023, **41**(6): 1048-1060
- [52] Xiaofei J, Mingqing S, Miao S, *et al.* Oleanolic acid inhibits cervical cancer Hela cell proliferation through modulation of the ACSL4 ferroptosis signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, **545**: 81-88
- [53] Lin Z, Liu J, Long F, *et al.* The lipid flippase SLC47A1 blocks metabolic vulnerability to ferroptosis. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 7965
- [54] Wittwer M B, Zur A A, Khuri N, *et al.* Discovery of potent, selective multidrug and toxin extrusion transporter 1 (MATE1, SLC47A1) inhibitors through prescription drug profiling and computational modeling. *J Med Chem*, 2013, **56**(3): 781-795
- [55] Zhao Y, Li M, Yao X, *et al.* HCAR1/MCT1 regulates tumor ferroptosis through the lactate-mediated AMPK-SCD1 activity and its therapeutic implications. *Cell Rep*, 2020, **33**(10): 108487
- [56] Yao X, Li W, Fang D, *et al.* Emerging roles of energy metabolism in ferroptosis regulation of tumor cells. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, **8**(22): e2100997
- [57] Wu T, Wan J, Qu X, *et al.* Nodal promotes colorectal cancer survival and metastasis through regulating SCD1-mediated ferroptosis resistance. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(3): 229
- [58] Yang F, Xiao Y, Ding J H, *et al.* Ferroptosis heterogeneity in triple-negative breast cancer reveals an innovative immunotherapy combination strategy. *Cell Metab*, 2023, **35**(1): 84-100
- [59] Chen J, Zhang J, Tian W, *et al.* AKR1C3 suppresses ferroptosis in hepatocellular carcinoma through regulation of YAP/SLC7A11 signaling pathway. *Mol Carcinog*, 2023, **62**(6): 833-844
- [60] He F, Zhang P, Liu J, *et al.* ATF4 suppresses hepatocarcinogenesis by inducing SLC7A11 (xCT) to block stress-related ferroptosis. *J Hepatol*, 2023, **79**(2): 362-377
- [61] Fan Z, Wirth A K, Chen D, *et al.* Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis. *Oncogenesis*, 2017, **6**(8): e371
- [62] Liu P, Wu D, Duan J, *et al.* NRF2 regulates the sensitivity of human NSCLC cells to cystine deprivation-induced ferroptosis *via* FOCAD-FAK signaling pathway. *Redox Biol*, 2020, **37**: 101702
- [63] Zhang Y, Shi J, Liu X, *et al.* BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. *Nat Cell Biol*, 2018, **20**(10): 1181-1192
- [64] Wang Y, Yang L, Zhang X, *et al.* Epigenetic regulation of ferroptosis by H2B monoubiquitination and p53. *EMBO Rep*, 2019, **20**(7): e47563
- [65] Delgir S, Bastami M, Ilkhani K, *et al.* The pathways related to glutamine metabolism, glutamine inhibitors and their implication for improving the efficiency of chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2021, **787**: 108366
- [66] Luo M, Wu L, Zhang K, *et al.* miR-137 regulates ferroptosis by targeting glutamine transporter SLC1A5 in melanoma. *Cell Death Differ*, 2018, **25**(8): 1457-1472
- [67] Yang J, Dai X, Xu H, *et al.* Regulation of ferroptosis by amino acid metabolism in cancer. *Int J Biol Sci*, 2022, **18**(4): 1695-1705

- [68] Wu W, Geng Z, Bai H, *et al.* Ammonium ferric citrate induced ferroptosis in non-small-cell lung carcinoma through the inhibition of GPX4-GSS/GSR-GGT axis activity. *Int J Med Sci*, 2021, **18**(8): 1899-1909
- [69] Ma S, Henson E S, Chen Y, *et al.* Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells. *Cell Death Dis*, 2016, **7**(7): e2307
- [70] Geng N, Shi B J, Li S L, *et al.* Knockdown of ferroportin accelerates erastin-induced ferroptosis in neuroblastoma cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, **22**(12): 3826-3836
- [71] Li C, Zhang Y, Cheng X, *et al.* PINK1 and PARK2 suppress pancreatic tumorigenesis through control of mitochondrial iron-mediated immunometabolism. *Dev Cell*, 2018, **46**(4): 441-455
- [72] Kang R, Xie Y, Zeh H J, *et al.* Mitochondrial quality control mediated by PINK1 and PRKN: links to iron metabolism and tumor immunity. *Autophagy*, 2019, **15**(1): 172-173
- [73] 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. *ACS Chem Biol*, 2018, **13**(8): 1996-2002
- [74] Hassannia B, Wiernicki B, Ingold I, *et al.* Nano-targeted induction of dual ferroptotic mechanisms eradicates high-risk neuroblastoma. *J Clin Invest*, 2018, **128**(8): 3341-3355
- [75] Chang L C, Chiang S K, Chen S E, *et al.* Heme oxygenase-1 mediates BAY 11-7085 induced ferroptosis. *Cancer Lett*, 2018, **416**: 124-137
- [76] Chen G Q, Benthani F A, Wu J, *et al.* Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis. *Cell Death Differ*, 2020, **27**(1): 242-254
- [77] Kishi-Itakura C, Koyama-Honda I, Itakura E, *et al.* Ultrastructural analysis of autophagosome organization using mammalian autophagy-deficient cells. *J Cell Sci*, 2014, **127**(Pt 18): 4089-4102
- [78] Gryzik M, Asperti M, Denardo A, *et al.* NCOA4-mediated ferritinophagy promotes ferroptosis induced by erastin, but not by RSL3 in HeLa cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, **1868**(2): 118913
- [79] Brown C W, Chhoy P, Mukhopadhyay D, *et al.* Targeting prominin2 transcription to overcome ferroptosis resistance in cancer. *EMBO Mol Med*, 2021, **13**(8): e13792
- [80] Wang W, Green M, Choi J E, *et al.* CD8(+) T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature*, 2019, **569**(7755): 270-274
- [81] Ye L F, Chaudhary K R, Zandkarimi F, *et al.* Radiation-induced lipid peroxidation triggers ferroptosis and synergizes with ferroptosis inducers. *ACS Chem Biol*, 2020, **15**(2): 469-484
- [82] Lei G, Zhang Y, Koppula P, *et al.* The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression. *Cell Res*, 2020, **30**(2): 146-162
- [83] Gout P W, Buckley A R, Simms C R, *et al.* Sulfasalazine, a potent suppressor of lymphoma growth by inhibition of the x(c)-cystine transporter: a new action for an old drug. *Leukemia*, 2001, **15**(10): 1633-1640
- [84] Liu S, Zhang H L, Li J, *et al.* Tubastatin A potently inhibits GPX4 activity to potentiate cancer radiotherapy through boosting ferroptosis. *Redox Biol*, 2023, **62**: 102677

Tumor Therapy: Targeted Substances Metabolism Reprogramming Induces Tumor Ferroptosis*

ZHANG Jin-Ping^{1)**}, WANG Yue-Qing^{1,2)**}, WANG Mo^{2,3)**}, WANG Xin-Yue¹⁾, MOU Xiao-Qin¹⁾, ZHENG Xi¹⁾, CHENG Chuang¹⁾, HE Jing¹⁾, ZOU Li-Li^{1,2)***}, LIU Xiao-Wen^{1,2)***}

⁽¹⁾Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy & College of Basic Medical Sciences,

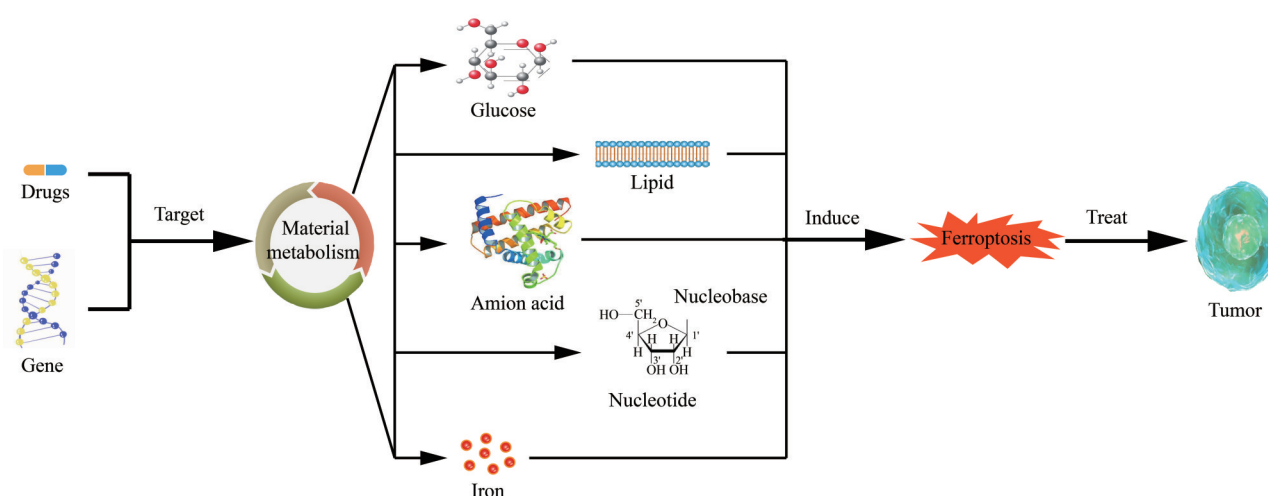
China Three Gorges University, Yichang 443002, China;

²⁾Hubei Provincial Clinical Research Center for Precise Prevention and Treatment of Elderly Gastrointestinal Cancer,

The Second People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang 443002, China;

³⁾Department of Anesthesia, The Second People's Hospital of China Three Gorges University/The Second People's Hospital of Yichang, Yichang 443002, China)

Graphical abstract



Abstract There are huge differences between tumor cells and normal cells in material metabolism, and tumor cells mainly show increased anabolism, decreased catabolism, and imbalance in substance metabolism. These differences provide the necessary material basis for the growth and reproduction of tumor cells, and also provide important targets for the treatment of tumors. Ferroptosis is an iron-dependent form of cell death characterized by an imbalance of iron-dependent lipid peroxidation and lipid membrane antioxidant systems in cells, resulting in excessive accumulation of lipid peroxide, causing damage to lipid membrane structure and loss of function, and ultimately cell death. The regulation of ferroptosis involves a variety of metabolic pathways, including glucose

* This work was supported by grants from Natural Science Foundation of Hubei Province (2022CFB796) and Open Fund of Hubei Provincial Clinical Research Center for Precise Prevention and Treatment of Gastrointestinal Cancer in the Elderly (2022EGC-06, 2022EGC-09).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

LIU Xiao-Wen. Tel: 86-13886702470, E-mail: lxw@ctgu.edu.cn

ZOU Li-Li. Tel: 86-15071760119, E-mail: zoulili@ctgu.edu.cn

Received: August 3, 2023 Accepted: January 15, 2024

metabolism, lipid metabolism, amino acid metabolism, nucleotide metabolism and iron metabolism. In order for tumor cells to grow rapidly, their metabolic needs are more vigorous than those of normal cells. Tumor cells are metabolically reprogrammed to meet their rapidly proliferating material and energy needs. Metabolic reprogramming is mainly manifested in glycolysis and enhancement of pentose phosphate pathway, enhanced glutamine metabolism, increased nucleic acid synthesis, and iron metabolism tends to retain more intracellular iron. Metabolic reprogramming is accompanied by the production of reactive oxygen species and the activation of the antioxidant system. The state of high oxidative stress makes tumor cells more susceptible to redox imbalances, causing intracellular lipid peroxidation, which ultimately leads to ferroptosis. Therefore, in-depth study of the molecular mechanism and metabolic basis of ferroptosis is conducive to the development of new therapies to induce ferroptosis in cancer treatment. Ferroptosis, as a regulated form of cell death, can induce ferroptosis in tumor cells by pharmacologically or genetically targeting the metabolism of substances in tumor cells, which has great potential value in tumor treatment. This article summarizes the effects of cellular metabolism on ferroptosis in order to find new targets for tumor treatment and provide new ideas for clinical treatment.

Key words tumor therapy, ferroptosis, substance metabolism reprogramming

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0303