

· 综 述 ·

Erastin 诱导细胞铁死亡在肿瘤治疗中的研究进展

闵楚惟, 谷文光*

(哈尔滨医科大学附属第一医院骨三科, 黑龙江哈尔滨 150001)

摘要: 铁死亡是一种铁依赖性的新型细胞程序性死亡形式, 其特征是细胞内致死水平活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 以及脂质过氧化物 (lipid peroxidation) 累积。Erastin 是一类经典的铁死亡诱导剂, 能够作用于各种分子结构诱导铁死亡的发生, 同时在抗肿瘤的应用方面展现广阔的前景。本篇文章对 Erastin 诱发铁死亡的机制及其抗肿瘤的临床应用情况进行综述。

关键词: Erastin, 铁死亡, 肿瘤治疗

中图分类号: R738.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 01-0048-04

Role of erastin in ferroptosis and its application in cancer treatment // MIN Chu-wei, GU Wen-guang. Department of Orthopaedics, The First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Ferroptosis is an iron-dependent and newly regulated cell death, which characteristics is excessive accumulation of reactive oxygen species (ROS) and lipid peroxidation. Erastin, a classic ferroptosis inducer, can mediate ferroptosis through a variety of molecules. Meanwhile, erastin shows a promise perspective in anti-tumor application. This article reviews the mechanism of erastin inducing ferroptosis as well as its anti-tumor clinical application.

Key words: erastin, ferroptosis, cancer treatment

铁死亡是于 2012 年定义的一种铁依赖性、非凋亡的细胞死亡形式。其特征是细胞中脂质过氧化物和活性氧簇的过度累积^[1]。从形态学、遗传学、新陈代谢以及分子生物学角度来看, 铁死亡不同于细胞凋亡、坏死以及其他的死亡形式^[2]。目前的研究表明, 在人体内的各种生理病理过程中均有铁死亡的发生, 如中枢神经的退行性病变, 抗病毒的免疫应答过程, 动脉硬化, 急性肾损伤, 糖尿病以及缺血再灌注损伤^[3], 越来越多的人认识到某些癌症的发生发展途径与铁死亡密切相关, 肿瘤细胞的存活以及增殖过程极易受到铁死亡的影响^[4]。

现阶段发现铁死亡可以抑制肝癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌和其他癌症中肿瘤细胞的增殖^[5-8]。某些高度恶性的肿瘤细胞已经被证实对于铁死亡有天然的易感性, 因此诱导细胞发生铁死亡可能成为治疗癌症的新方法^[9]。铁死亡诱导剂可以分为两类: 第一类诱导剂通过作用于胱氨酸谷氨酸反向转运体 (system Xc-) 发挥作用, 如 Erastin、柳氮磺

吡啶; 第二类则是直接作用于谷胱甘肽过氧化物酶 4 (recombinant glutathione peroxidase 4, GPX4) 抑制其活性, 如 RSL3 以及 DP17^[10, 11]。在上述铁死亡诱导剂中, Erastin 与其他诱导剂不同之处在于后者通常仅激活单个信号通路, 而 Erastin 对多种分子结构均能起到作用, 效果良好, 迅速且持久^[12], 所以基于铁死亡的癌症治疗有望规避传统凋亡途径治疗肿瘤的弊端, 为癌症治疗开辟一条新思路。本文就 Erastin 对于铁死亡的作用分子位点与其抗肿瘤应用前景进行综述。

1 铁死亡的基本特征

铁死亡的发生伴随着一系列的变化, 与其他的细胞死亡形式既有相似之处又有不同点。确认细胞是否发生铁死亡, 主要取决于细胞是否产生了铁依赖性的 ROS 积聚现象以及细胞和亚细胞层面上的形态学变化。在细胞层面上, 发生铁死亡的细胞通常呈离散状

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.01.09

作者简介: 闵楚惟, 硕士研究生, 研究方向: 骨肿瘤、关节外科及运动医学, (电话)18845146851, (电子信箱) douglasminor1995@163.com

* 通信作者: 谷文光, (电话)13604519190, (电子信箱) guwenguang@hotmail.com

态,且形态呈圆形。在亚细胞层面上,其线粒体相较于正常形态更小,线粒体嵴萎缩或消失,伴有线粒体外膜破裂和内膜致密性增高^[13];另一方面,铁死亡过程中细胞核的形态完整性不发生改变,没有发生染色质的凝集以及边缘化现象^[14]。

2 Erastin 诱发铁死亡的机制

2.1 Erastin 能够抑制 System Xc⁻活性诱导铁死亡

System Xc⁻是存在于胞膜的 Na⁺依赖性胱氨酸-谷氨酸逆向转运体,是由轻链亚基 SLC7A11 和重链亚基 SLC3A2 组成的二硫键异二聚体。System Xc⁻在铁死亡的小分子营养物质转运中起重要作用,因此,肿瘤细胞的存活和生长依赖 System Xc⁻的转运活性,使得 System Xc⁻成为抗肿瘤药物开发的潜在靶点^[15]。Erastin 是一类经典的铁死亡诱导剂,通过抑制 System Xc⁻活性,阻止细胞外的胱氨酸进入细胞内,阻断细胞内 GSH 的合成,削弱细胞的抗氧化能力,最终导致铁死亡的发生^[16]。有研究发现 Erastin 可引起 SLC7A11 的补偿性转录上调^[17], Fan 等^[18]报道通过激活 Nrf2-Keap1 信号通路上调 SLC7A11 的表达能够提升 System Xc⁻进行物质转运的能力,减轻 Erastin 所诱导的细胞铁死亡。反之,通过其他途径降低 SLC7A11 的表达同时抑制谷氨酸向细胞外的转运,同样能够促进 Erastin 对于铁死亡的诱导过程^[19]。

Erastin 不具备良好的水溶性,加之在体内的代谢过程并不稳定,不适合直接应用于体内进行治疗。通过对 Erastin 药物本身的分子结构加以修饰并引入其他的化学基团后,所得到的新的化学物质—Erastin 衍生物更易溶,更稳定,也更适合进行给药治疗。哌嗪 Erastin (PE) 是一类 Erastin 的衍生物,其稳定性和溶解性均优于 Erastin, Yang 等^[20]报道 PE 能够诱导 HT1080 细胞发生铁死亡,其作用机制与 Erastin 相同,并且在体内实验中展现出良好的生物安全性。咪唑酮 Erastin (IKE) 也是一类 Erastin 的衍生物,其溶解度是 Erastin 的 3 倍,且纳摩尔效价更高。Zhang 等^[21]对 IKE 在弥漫大 B 淋巴瘤的异种移植模型中的药代动力学以及药效学特征进行了研究,证明 IKE 能够通过抑制 System Xc⁻发挥抗肿瘤作用,使其细胞内 GSH 耗竭,发生脂质过氧化反应并产生相应的铁死亡生物标志物。

2.2 Erastin 活化 p53 诱导铁死亡发生

p53 是介导肿瘤细胞周期停滞、衰老以及凋亡的经典肿瘤抑制因子,随着对细胞死亡机制了解的不断

深入,研究人员发现 p53 不仅引起细胞凋亡,而且 p53 的活化在诱导某些肿瘤细胞发生铁死亡的过程中也起到重要的作用^[22]。p53 的活化能够有效降低 SLC7A11 在 mRNA 水平以及蛋白水平的表达,而敲除 p53 基因后能够解除对于 SLC7A11 的抑制作用^[23]。Zhang 等^[24]发现通过活化 p53 来抑制 SLC7A11 的表达后能够降低 System Xc⁻的活性,最终导致细胞发生铁死亡。除抑制 System Xc⁻系统的活性,p53 还能够直接作用于二胺乙酰转移酶 SAT1 和线粒体谷氨酰胺酶 GLS2,调节谷氨酰胺的代谢过程^[25],间接诱导铁死亡的发生。

最近研究发现,Erastin 能够激活 p53,促进细胞发生铁死亡。Huang 等^[26]报道 erastin 在诱导铁死亡的过程中,所产生的胞内 ROS 能够激活 p53,导致 p53 的转录产物水平显著提升,进而使细胞内的活性氧簇水平进一步提高。然而,在某些情况下,p53 也能够降低细胞对于铁死亡的敏感性。研究发现 p53 能以转录依赖的方式激活 p21 并延缓铁死亡的发生^[27]。

从目前来看,p53 在铁死亡的信号网络中处于核心地位。一方面,它能够被 erastin 激活,增强细胞对于铁死亡的敏感性,抑制肿瘤的发生。另一方面,p53 能够保护正常细胞免受各种应激因素的影响,当某些代谢应激发生时,p53 能够降低细胞对于铁死亡的敏感性,使其保持正常的生理功能。总的来说,p53 在铁死亡信号网络中起到的作用非常复杂,其在癌症治疗中的具体机制还有待进一步研究。

3 Erastin 的临床应用前景

3.1 Erastin 在化疗当中的应用现状

化疗是治疗恶性肿瘤的主要手段之一。长期以来,大部分的抗肿瘤药物都基于 caspase 依赖性的细胞凋亡机制进行研发^[28],但是由于化疗药物持续而广泛的应用,肿瘤细胞已经呈现出不同程度的药物抵抗性^[29]。铁死亡作为一种新的调控细胞死亡的形式,其不同于凋亡的作用机制可以克服后者所面临的局限性,为肿瘤的治疗开辟新的道路。

Erastin 能够以铁依赖的形式诱导细胞发生非凋亡性的细胞死亡^[12],不仅如此,它还能与其他的化疗药物联合应用,增加某些肿瘤细胞对于化疗药物的敏感性。在已被证实的研究中,Erastin 能够增加非小细胞肺癌细胞对于顺铂的敏感性^[30]。除此之外,Erastin 还被认为能够克服多种耐药细胞的耐药性,有报道称 Erastin 能够克服卵巢癌细胞对于多西他赛

的耐药性^[31],使其重新对顺铂敏感;通过 Erastin 诱导铁死亡可以克服急性髓细胞样白血病(acute myeloid leukemia, AML)细胞的耐药性^[32]。这些研究结果都为 Erastin 作为临床抗肿瘤药物的应用前景提供了强有力的支持。

3.2 Erastin 在纳米诊疗系统中的应用情况

近年来,在抗肿瘤领域中,纳米技术的兴起引起了人们极大的兴趣。与游离药物相比,纳米平台能够通过主动或被动靶向的方式提高其溶解度、生物相容性以及瘤体部位的有效药物浓度^[21]。Li 等^[33]报道了一种装载有 Erastin 的新型纳米运载系统,能够诱发细胞的铁死亡,除此之外还能够有效降低肿瘤的复发率。Zhang 等^[21]发现 IKE 在酸性环境下的溶解度高于在中性环境的溶解度,为改善 IKE 在体内的运输效率,研究人员将 PEG-PLGA 嵌合体纳米颗粒作为 IKE 载体,用以改善该药物的生物相容性以及生物可降解性。研究发现搭载进入纳米运载系统后,其在体内的抗肿瘤作用相较于游离 IKE 明显增强,对正常组织器官的生物毒性也明显减弱。

4 小 结

尽管基于铁死亡的肿瘤治疗手段相关的研究发展迅速,但在研究过程中仍面临一定的挑战。铁死亡作为调节生物体平衡的重要程序性死亡方式之一,某些疾病的发生发展与其也有密不可分的联系^[34]。因此,Erastin 作为铁死亡的诱导剂,在如何提高其特异性并且把控其使用剂量方面还需要进行进一步研究。尽管关于 Erastin 与铁死亡的研究还处于起步阶段,但有关 Erastin 介导的铁死亡应用于抗肿瘤治疗以及相关药物研究受到越来越多的关注,并且诸如纳米材料等跨学科的合作有望推动铁死亡相关的研究和

参考文献

[1] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149 (5): 1060-1072.

[2] Yu H, Guo P, Xie X, et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21 (4): 648-657.

[3] Toyokuni S. Iron addiction with ferroptosis-resistance in asbestos-induced mesothelial carcinogenesis: toward the era of mesothelioma prevention [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133 (2): 206-215.

[4] Friedmann Angeli JP, Krysko DV, Conrad M. Ferroptosis at the

cross-roads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19 (7): 405-414.

[5] Nie J, Lin B, Zhou M, et al. Role of ferroptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144 (12): 2329-2337.

[6] Yamaguchi Y, Kasukabe T, Kumakura S. Piperlongumine rapidly induces the death of human pancreatic cancer cells mainly through the induction of ferroptosis [J]. *Int J Oncol*, 2018, 52 (3): 1011-1022.

[7] Ma S, Dielschneider RF, Henson ES, et al. Ferroptosis and autophagy induced cell death occur independently after siramesine and lapatinib treatment in breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (8): e0182921.

[8] Viswanathan VS, Ryan MJ, Dhruv HD, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway [J]. *Nature*, 2017, 547 (7664): 453-457.

[9] Zou Y, Palte MJ, Deik AA, et al. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 1617.

[10] Zou Y, Palte MJ, Deik AA, et al. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 1617.

[11] Liang C, Zhang X, Yang M, et al. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy [J]. *Adv Mater*, 2019, 31 (51): e1904197.

[12] Sato M, Kusumi R, Hamashima S, et al. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system XC- and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 968.

[13] Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16 (12): 1180-1191.

[14] Xie Y, Song X, Sun X, et al. Identification of baicalein as a ferroptosis inhibitor by natural product library screening [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473 (4): 775-780.

[15] Lu B, Chen XB, Ying MD, et al. The role of ferroptosis in cancer development and treatment response [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 8: 992.

[16] Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 3 (11-12): 2195-2209.

[17] Reina S, De Pinto V. Anti-cancer compounds targeted to VDAC: potential and perspectives [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24 (40): 4447-4469.

[18] Fan Z, Wirth AK, Chen D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis [J]. *Oncogenesis*, 2017, 6 (8): e371.

[19] Chen L, Qiao L, Bian Y, et al. GDF15 knockdown promotes erastin-induced ferroptosis by decreasing SLC7A11 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526 (2): 293-299.

[20] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156 (1-2):

- 317-331.
- [21] Zhang Y, Tan H, Daniels JD, et al. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26 (5) : 623-633.
- [22] Saint-Germain E, Mignacca L, Vernier M, et al. SOCS1 regulates senescence and ferroptosis by modulating the expression of p53 target genes [J]. *Aging (Albany N Y)*, 2017, 9 (10) : 2137-2162.
- [23] Gupta AK, Bharadwaj M, Kumar A, et al. Spiro-oxindoles as a promising class of small molecule inhibitors of p53-MDM2 interaction useful in targeted cancer therapy [J]. *Top Curr Chem (Cham)*, 2017, 375 (1) : 3.
- [24] Zhang W, Gai C, Ding D, et al. Targeted p53 on small-molecules-induced ferroptosis in cancers [J]. *Front Oncol*, 2018, 8 (3) : 507.
- [25] Kang R, Kroemer G, Tang D. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133 (1) : 162-168.
- [26] Huang C, Yang M, Deng J, et al. Upregulation and activation of p53 by erastin induced reactive oxygen species contribute to cytotoxic and cytostatic effects in A549 lung cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40 (4) : 2363-2370.
- [27] Tarangelo A, Magtanong L, Biegging-Rolett KT, et al. p53 suppresses metabolic stress-induced ferroptosis in cancer cells [J]. *Cell Rep*, 2018, 22 (3) : 569-575.
- [28] Angeli JPF, Shah R, Pratt DA, et al. Ferroptosis inhibition: mechanisms and opportunities [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38 (5) : 489-498.
- [29] Mansoori B, Mohammadi A, Davudian S, et al. The different mechanisms of cancer drug resistance: a brief review [J]. *Adv Pharm Bull*, 2017, 7 (3) : 339-348.
- [30] Li Y, Yan H, Xu X, et al. Erastin/sorafenib induces cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell ferroptosis through inhibition of the Nrf2/xCT pathway [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19 (1) : 323-333.
- [31] Zhou HH, Chen X, Cai LY, et al. Erastin reverses ABCB1-mediated docetaxel resistance in ovarian cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9 : 1398.
- [32] Lu B, Chen XB, Ying MD, et al. The role of ferroptosis in cancer development and treatment response [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 8 : 992.
- [33] Li Y, Wang X, Yan J, et al. Nanoparticle ferritin-bound erastin and rapamycin: a nanodrug combining autophagy and ferroptosis for anticancer therapy [J]. *Biomater Sci*, 2019, 7 (9) : 3779-3787.
- [34] Alim I, Caulfield JT, Chen Y, et al. Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke [J]. *Cell*, 2019, 177 (5) : 1262-1279.

(收稿:2021-03-01)

(同行评议专家: 于秀淳)

(本文编辑: 宁桦)