

铁死亡在肿瘤干细胞中的研究进展

高兴杰¹, 王甜甜¹, 岑怡¹, 张进杰¹, 邹祖全^{2*}

(¹宁波大学食品与药学学院, 宁波 315000; ²宁波大学医学院, 宁波 315000)

摘要: 肿瘤干细胞是一种具有自我更新及无限增殖能力的细胞, 这一特点是导致肿瘤复发的重要原因。铁死亡作为近年来发现的一种程序性细胞死亡方式, 能够特异性诱导肿瘤干细胞死亡。因此, 诱导肿瘤干细胞铁死亡将成为治疗肿瘤的重要手段。本文就铁死亡的发生机制及特异性诱导肿瘤干细胞铁死亡方式作一综述, 为肿瘤相关疾病的治疗提供新思路。

关键词: 肿瘤干细胞; 铁死亡; 治疗靶点; 调控机制

Research progress of ferroptosis in cancer stem cells

GAO Xingjie¹, WANG Tiantian¹, CEN Yi¹, ZHANG Jinjie¹, ZOU Zuquan^{2*}

(¹Department of Food and Pharmacy, Ningbo University, Ningbo 315000, China;

²Department of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315000, China)

Abstract: Cancer stem cells have the ability to self-renew and proliferate indefinitely. This feature is an important cause of tumor recurrence. As a programmed cell death method discovered in recent years, ferroptosis can specifically induce the death of cancer stem cells. Therefore, the ferroptosis of cancer stem cells will become an important method for the treatment of tumors. This paper reviews the mechanism of ferroptosis and the specific induction of ferroptosis in cancer stem cells to provide new ideas for the research and treatment of tumor-related diseases.

Key Words: cancer stem cells; ferroptosis; therapeutic target; regulatory mechanism

铁死亡(ferroptosis)是Dixon等^[1]在2012年提出的一种程序性细胞死亡形式。发生铁死亡的细胞在形态、生化和遗传上与细胞其他死亡过程截然不同, 其主要特征为铁代谢产生过量脂质过氧化产物和致死性活性氧(reactive oxygen species, ROS)导致细胞死亡^[2-4]。在形态学方面, 发生铁死亡的细胞胞膜完整, 细胞核大小正常, 未出现染色质凝集, 线粒体致密, 有残留的嵴^[5]; 在生化方面, 发生铁死亡的细胞表现为铁离子水平升高, ROS水平增加, 谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione

peroxidase 4, GPX4)失活或耗竭, 脂质代谢产物堆积^[6]。

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)也被称为肿瘤起始细胞, 构成了一小部分恶性肿瘤细胞^[7]。研究表明, CSCs来源于非恶性干细胞或祖细胞^[8], 在肿瘤的发生、复发和转移过程中起重要作用^[9]。CSCs具有极强的自我更新、扩散转移和抵抗多种形式抗癌治疗的能力, 极易导致肿瘤复发^[10]。虽然以往的治疗手段大多通过杀死具有增殖潜力的细胞以治疗肿瘤, 但对静止的CSCs则无

收稿日期: 2021-09-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(81872620); 水产品非宏量营养素的健康功效解析-国家重点研发计划“蓝色粮仓科技创新”重点专项(2018YFD0901105)

第一作者: E-mail: 2274769460@qq.com

*通信作者: E-mail: zouzuquan@nbu.edu.cn

杀伤能力^[11]。因此, 针对肿瘤干细胞探索靶向治疗策略是当前肿瘤医学亟待解决的难题。

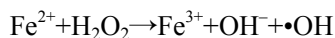
铁死亡作为新型的细胞死亡形式已经成为肿瘤研究的热门方向。目前已经有人通过铁死亡诱导剂靶向诱导CSCs铁死亡并对其干预机制进行了研究^[12]。CSCs对ROS的高敏感性使铁死亡对CSCs具有优先选择性, 这一发现为铁死亡在肿瘤治疗中的应用奠定了基础^[13,14]。本文总结了铁死亡的发生机制, 并对诱导CSCs铁死亡的相关研究进行了如下综述。

1 铁死亡的发生机制

铁死亡是一种铁依赖性的, 区别于细胞凋亡、细胞坏死和细胞自噬的新型的细胞程序性死亡方式, 其作用机制是细胞膜上高表达的不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)在Fe²⁺或脂氧合酶(lipoxygenases, LOXs)的作用下被催化, 发生脂质体过氧化反应, 从而诱导细胞死亡。

1.1 铁死亡与脂质过氧化

脂质是细胞死亡的重要调节剂, 脂质氧化应激及其引起的膜损伤是引起细胞铁死亡的重要因素, 其中PUFAs更易形成脂质过氧化物并诱导细胞发生铁死亡^[15,16]。铁死亡期间, 脂质过氧化物和ROS大量蓄积。这些有毒物质通过交联作用使参与细胞代谢过程的蛋白质失活, 从而促进细胞铁死亡^[17]。脂质非酶氧化和酶促氧化对于细胞铁死亡具有不可或缺的作用。脂质非酶催化发生的脂质氧化是氧原子依赖自由基发生链式反应的过程, 通常包括启动、传播和终止三个阶段^[18]。脂质分子LH在脱离氢原子后产生脂质自由基L·, 启动过氧化连锁反应; 脂质自由基通过加成、氢键断裂等方式继续传播, 形成重复链式反应; 当捕获少量的抗氧化剂或清除自由基后, 反应就可减慢或终止^[19]。He等^[20]研究表明, 芬顿反应也为脂质过氧化提供自由基来源。



酶促氧化也与铁死亡密切相关, PUFAs中的花生四烯酸和肾上腺素酸是诱导细胞铁死亡的关键成分^[21]。多不饱和脂肪酸辅酶-A-衍生物(ox-phosphatidyl ethanolamines, ox-PEs)的形成是发生

铁死亡所必需的信号, 它们的形成需要在多种脂质代谢酶的参与下完成, 如乙酰辅酶A长链家族4 (ACSL4)、15-脂氧合酶/磷脂酰乙醇胺结合蛋白1 (15-LOX/PEBP1)和溶血卵磷脂酰基转移酶3 (LPCAT3)等。ACSL4在体内可以催化脂肪酸活化合成脂酰辅酶A, 它是脂肪酸分解代谢第一步反应的关键。脂质过氧化物对GPX4的抑制作用也需要在ACSL4的参与下进行^[21,22]。与ACSL家族其他成员不同, ACSL4可以将PUFAs活化进而参与膜磷脂的合成。与敲除ACSL4的细胞相比, 敲除LPCAT3仅起到轻微减轻细胞铁死亡的作用^[22]。因此, 抑制ACSL4活性将为治疗铁死亡相关疾病提供新的治疗思路。LOXs是一种非血红素、含铁的酶促蛋白效应物, 可催化游离的PUFAs反应生成各种脂质氢过氧化物, 即发生酶促脂质过氧化反应^[23]。在亚铁离子作用下, 酶促脂质过氧化反应生成的脂质氢过氧化物产生烷氧基自由基, 会攻击其他未氧化的PUFAs, 从而造成脂质过氧化反应进一步扩散^[24]。15-LOXs与磷脂酰乙醇胺结合蛋白1(PEBP1)形成的复合体可以激活LOXs, 其特异性PUFAs亚基15-羟基二十碳四烯酸(15-HpETE)与磷脂酰乙醇胺(PE)结合形成铁死亡标志性信号15-HpETE-PE, 从而启动铁死亡程序^[25]。此外, 铁死亡的典型抑制剂Liproxstatin-1和Ferrostatin-1可通过抑制LOXs的活性抑制某些类型的细胞死亡^[26]。关于LOXs/PEBP1复合体从多样化的PUFAs中选择特定多不饱和脂肪酸进行氧化的机制还有待探究。

1.2 抗铁死亡-脂质过氧化修复

细胞膜脂质中PUFAs经过一系列反应形成ROS^[27]。PUFAs经过酶促或非酶促的氧化反应, 可形成脂质氢过氧化物。在铁离子存在的条件下, 脂质氢过氧化物能形成有毒性的脂质自由基(如烷氧基自由基)造成细胞损伤, 这些自由基转移邻近PUFAs的质子, 启动新一轮的脂质氧化反应并进一步传递氧化性损害^[27], 最终引起铁死亡。细胞主要通过以下几种方式来抵御这些改性膜脂质的毒性作用。

1.2.1 Cystine/GSH/GPX4系统

谷胱甘肽是由谷氨酸、甘氨酸和半胱氨酸三种氨基酸共同构成的复合物, 广泛存在于真核生物细胞^[28]。谷胱甘肽根据其结构形式可分为还原

型谷胱甘肽(GSH)和氧化型谷胱甘肽两种类型,在GSH的结构中存在一个易被氧化脱氢的还原性巯基-SH,这使其能够积极参与细胞内的抗氧化反应。在脂质过氧化过程中,GSH能够在过氧化物酶的催化下转化为氧化型谷胱甘肽,同时释放出 H^+ 以快速清除细胞内的氧自由基^[29],抑制由脂质过氧化引起的铁死亡^[30]。含巯基的GSH是哺乳动物细胞中的主要抗氧化剂,也是GPX4的首选底物,因此GSH供应不足也将直接影响GPX4发挥功能,从而使细胞发生铁死亡。半胱氨酸是合成GSH的限速原料,主要由胱氨酸(Cystine)还原而来,而胱氨酸进入细胞则依赖胱氨酸/谷氨酸转运蛋白SLC7A11(也写作system xc-)完成^[31]。早在19世纪50年代,Eagle等^[32]发现,胱氨酸缺乏导致细胞具有独特微观形态的死亡(即铁死亡),而GSH含量的恢复则促进了细胞生长^[33]。因此,system xc-被视作铁死亡的最关键的上游调节因子之一。GPX是催化GSH氧化的一类硒蛋白家族,其成员GPX4能够通过将脂质过氧化物转化为类脂醇,从而限制细胞膜中脂质过氧化链式反应^[34]。因此,GPX4在诱导铁死亡的过程中发挥了关键的调控作用。Cystine/GSH/GPX4轴被认为控制铁死亡的重要途径^[35]。

1.2.2 FSP1/CoQ10系统

Doll等^[36]鉴定了黄素蛋白——凋亡诱导因子线粒体相关蛋白2,并将其命名为铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)。FSP1主要定位于脂滴和质膜^[36],是一种利用泛醌(CoQ10)阻止脂质自氧化的蛋白质^[37,38]。它可以保护细胞免受因GPX4缺失而引起的铁死亡。Doll等^[36]进一步证明,FSP1对铁死亡的抑制是由CoQ10介导的,它既可直接捕获脂质自由基,也可以通过回收 α -生育酚来间接充当抗氧化的角色。FSP1与GPX4抑制剂对于引发许多癌症细胞的铁死亡具有显著的协同作用^[38]。FSP1/CoQ10通路作为一个独立的系统,可与GPX4和谷胱甘肽协同作用抑制磷脂过氧化和细胞铁死亡。

1.2.3 GCH1/BH4/DHFR系统

Kraft等^[39]和Soula等^[40]通过CRISPR全基因组筛选并确定了一种不依赖GPX4的铁死亡抑制基因鸟苷三磷酸环水解酶1(*GCH1*),它是合成四氢生物

蝶呤4(BH4)的限速酶。BH4是一种较强的自由基捕获抗氧化剂,它的循环利用需要二氢叶酸还原酶(DHFR)的参与。阻断DHFR就可协同GPX4抑制剂发挥诱导铁死亡的作用^[40]。除此之外,BH4还可以通过将苯丙氨酸转化为酪氨酸来促进泛醌的合成,这是它发挥抗氧化作用的另一种方式^[39]。GCH1/BH4/DHFR系统在铁死亡中的潜在生理和病理作用还有待进一步研究。

1.2.4 DHODH系统

哺乳动物细胞主要依靠以上三个主要系统来修复脂质过氧化。这些抗氧化路径都涉及的泛醇具有抗氧化特性,可以修复脂质过氧化。细胞需要不断补充泛醇以保持膜脂质的这种保护功能。虽然FSP1可以通过泛醌合成泛醇来对抗铁死亡,但是FSP1抗铁死亡活性仅作用于细胞膜脂质^[36]。二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)是一种定位于线粒体内膜外表面的酶^[41],主要通过CoQ10的氧化反应催化二氢乳清酸分子转化为乳清酸,从而生成泛醇^[42]。DHODH通过再生泛醇保护细胞免受脂质过氧化影响的同时也让泛醇介导的线粒体脂质氧化损伤得到了修复^[43]。DHODH介导的泛醇调节作为一种有效的抵御铁死亡系统,其机制与FSP1系统有相似之处。DHODH和GPX4构成了线粒体中脂质过氧化物解毒的重要防御武器。DHODH会迫使细胞更加依赖线粒体GPX4调控,反之亦然。DHODH和GPX4均失活则将会引发线粒体脂质过氧化,引起细胞铁死亡。

2 铁死亡调控CSCs机制

2006年,美国癌症研究协会明确提出CSCs的定义:肿瘤内具有自我更新能力并能产生肿瘤内所有异质性细胞的细胞群^[44]。CSCs一方面进行自我更新,另一方面分化出具有有限分裂和分化能力的肿瘤细胞,从而促进肿瘤的形成^[45]。依据CSCs的特征,大量研究者已经探索出各种治疗靶点,包括肿瘤微环境^[46]、细胞表面标志物^[47]、细胞凋亡途径^[48]、耐药标记^[49]、微小RNA^[50]、干细胞分化^[51]以及近年来处于研究热点的信号传导通路^[52]。与这些治疗靶点相比,铁死亡能够特异性诱导肿瘤干细胞死亡对于肿瘤的治疗具有独特的优势。

2.1 乳腺癌干细胞

乳腺癌干细胞(breast cancer stem cells, BCSCs)是造成乳腺癌复发的主要因素^[53]。因此,关于乳腺癌治疗的研究大多集中在BCSCs上,铁死亡是防止乳腺癌扩散较好的药理学靶点。早在2008年, Li等^[54]就发现盐霉素可以选择性地抑制肿瘤生长并显著降低体外和体内BCSCs的比例。铁霉素作为盐霉素衍生物与盐霉素相比具有更好的选择性,通过促进ROS的生成进而诱导铁死亡以特异性杀死BCSCs系细胞^[55]。Taylor等^[13]发现,源自埃坡霉素的衍生物对BCSCs具有高度选择性,这种药物可以抑制GPX4活性并与system xc-结合以阻断胱氨酸摄取来诱导BCSCs铁死亡。System xc-通过介导胱氨酸摄取和谷氨酸释放促进GSH合成,从而保护细胞免受氧化应激损伤并维持细胞的氧化还原平衡。Versini等^[56]研究表明,盐霉素衍生物可通过溶酶体铁靶向诱导BCSCs铁死亡。

2.2 卵巢癌干细胞

卵巢癌以高复发率和治疗耐药性著称,给患者的治疗带来了极大的困难^[57,58]。Basuli等^[59]称卵巢癌干细胞(ovarian cancer stem cells, OCSCs)的特点是依靠自我更新摄取并保留过量铁,这一理论的提出表明OCSCs更容易受铁死亡诱导剂的影响。事实上铁死亡诱导剂爱拉斯汀抑制Glutathione/GSH/GPX4系统成功地降低了OCSCs的活力,而对于一般非卵巢癌干细胞则无显著影响^[59]。青蒿琥酯以剂量依赖性方式促进OCSCs中ROS的生成来诱导其铁死亡,经过铁死亡抑制剂Ferrostatin-1干预后显著逆转了青蒿琥酯诱导的OCSCs死亡^[60]。

2.3 胃癌干细胞

胃癌是全球第五大癌症,也是造成全球癌症相关疾病高死亡率的第三大重要因素^[61]。研究表明, CSCs是多种癌症化疗耐药性和肿瘤复发的重要原因^[62]。CD44是CSCs中重要的标志物之一^[63]。Ishimoto等^[63]发现, CD44v与system xc-的一个亚基xCT相互作用并使其稳定,通过促进胱氨酸的摄取以合成GSH来减少ROS生成。柳氮磺吡啶作为system xc-的抑制剂可以削弱ROS防御机制从而诱导胃癌干细胞铁死亡。由于纳米粒子可以对药物进行持续、受控和有针对性的递送,实现药物跨区域运输的高效率细胞膜和各种药物屏障,它为

靶向抑制CSCs数量提供了可能。Li等^[64]报道,盐霉素和载有多西他赛纳米颗粒组合均有效减少了CD44数量,促进ROS生成,造成裸鼠的胃癌干细胞铁死亡。

2.4 结直肠癌干细胞

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤,在消化道类疾病中发病率极高^[65]。研究表明,结直肠癌干细胞(colorectal cancer stem cells, CCSCs)导致结直肠癌扩散的病理过程具有多步骤、多阶段的特点^[66]。Ju等^[67]研究表明,可以通过CD44v-xCT轴调节CSCs内部氧化还原反应,进而治疗结肠癌。Xu等^[68]构建的CCSCs模型确定了system xc-缺乏会造成半胱氨酸匮乏,抑制GSH合成,从而造成CCSCs铁死亡。与结直肠癌细胞相比,CCSCs对铁死亡更敏感^[69]。这一发现为结直肠癌的治疗奠定了基础。

2.5 其他肿瘤干细胞

越来越多的研究表明, CSCs在化疗耐药性、肿瘤复发和侵袭性方面发挥着关键作用^[69,70],这些干细胞存在于乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胃癌等多种肿瘤中。Buccarelli等^[71]发现,替莫唑胺与奎纳克林(羟氯喹衍生物)组合可以通过铁依赖性和脂质过氧化物的积累诱导胶质母细胞瘤干细胞死亡,这种组合抑制了肿瘤扩散并使这些细胞更容易受化疗和放疗的影响。Monteleone等^[72]单独或联合给予神经母细胞瘤干细胞依托泊苷、柳氮磺吡啶或直接靶向xCT的蛋白激酶C α 抑制剂治疗均能降低细胞内的GSH水平,下调GPX4活性并刺激脂质过氧化从而导致神经母细胞瘤干细胞铁死亡。

3 总结

CSCs通过自我更新和无限增殖维持着肿瘤细胞群的生命力,其运动和迁徙能力又使肿瘤细胞的转移成为可能;而CSCs长时间处于休眠状态并具有多种耐药分子使它对外界杀伤肿瘤细胞的理化因素不敏感,因此,针对CSCs的治疗是当前肿瘤领域的重要研究方向。研究者们通过柳氮磺吡啶、铁霉素、埃坡霉素衍生物、爱拉斯汀等多种铁死亡诱导剂成功诱导了CSCs铁死亡,显著抑制了相应肿瘤的扩散,而肿瘤干细胞的关键调控基

因直接调控铁死亡相关通路的研究鲜有报道。目前已经出现通过多种药物混合或者结合纳米颗粒^[65]增强药效促进肿瘤干细胞铁死亡, 而直接增强肿瘤干细胞本身对铁死亡敏感性方面的研究还有所欠缺。这些研究使铁死亡成为治疗肿瘤热门靶点的同时也出现一些新的问题, 亟需广大研究者对其进行进一步研究。

参考文献

- [1] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072
- [2] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541
- [3] Yu H, Guo P, Xie X, et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumourous diseases. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(4): 648-657
- [4] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379
- [5] Latunde-Dada GO. Ferroptosis: role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(8): 1893-1900
- [6] Nassar D, Blanpain C. Cancer stem cells: basic concepts and therapeutic implications. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11(1): 47-76
- [7] Clara JA, Monge C, Yang Y, et al. Targeting signalling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells — a clinical update. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(4): 204-232
- [8] Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*, 2017, 355(6331): 1330-1334
- [9] López de Andrés J, Griñán-Lisón C, Jiménez G, et al. Cancer stem cell secretome in the tumor microenvironment: a key point for an effective personalized cancer treatment. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 136
- [10] Katoh M. Canonical and non-canonical WNT signaling in cancer stem cells and their niches: Cellular heterogeneity, omics reprogramming, targeted therapy and tumor plasticity (Review). *Int J Oncol*, 2017, 51(5): 1357-1369
- [11] Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(5): 3289-3303
- [12] Friedmann Angeli JP, Krysko DV, Conrad M. Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(7): 405-414
- [13] Taylor WR, Fedorka SR, Gad I, et al. Small-molecule ferroptotic agents with potential to selectively target cancer stem cells. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5926
- [14] Begicevic RR, Arfuso F, Falasca M. Bioactive lipids in cancer stem cells. *World J Stem Cells*, 2019, 11(9): 693-704
- [15] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34): E4966-4975
- [16] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285
- [17] Zhong H, Yin H. Role of lipid peroxidation derived 4-hydroxynonenal (4-HNE) in cancer: focusing on mitochondria. *Redox Biol*, 2015, 4: 193-199
- [18] Li Z, Chen L, Chen C, et al. Targeting ferroptosis in breast cancer. *Biomark Res*, 2020, 8(1): 58
- [19] Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev*, 2011, 111(10): 5944-5972
- [20] He YJ, Liu XY, Xing L, et al. Fenton reaction-independent ferroptosis therapy via glutathione and iron redox couple sequentially triggered lipid peroxide generator. *Biomaterials*, 2020, 241: 119911
- [21] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98
- [22] Shimbara-Matsubayashi S, Kuwata H, Tanaka N, et al. Analysis on the substrate specificity of recombinant human Acyl-CoA synthetase ACSL4 variants. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(5): 850-855
- [23] Shintoku R, Takigawa Y, Yamada K, et al. Lipoxygenase-mediated generation of lipid peroxides enhances ferroptosis induced by erastin and RSL3. *Cancer Sci*, 2017, 108(11): 2187-2194
- [24] Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis to iron out cancer. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830-849
- [25] Zhao J, O'Donnell VB, Balzar S, et al. 15-Lipoxygenase 1 interacts with phosphatidylethanolamine-binding protein to regulate MAPK signaling in human airway epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(34): 14246-14251
- [26] Zilka O, Shah R, Li B, et al. On the mechanism of cytoprotection by ferrostatin-1 and lipoxstatin-1 and the role of lipid peroxidation in ferroptotic cell death. *ACS Cent Sci*, 2017, 3(3): 232-243
- [27] Cheng Z, Li Y. What is responsible for the initiating chemistry of iron-mediated lipid peroxidation: an update.

- [Chem Rev](#), 2007, 107(3): 748-766
- [28] Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. [Free Radical Biol Med](#), 1999, 27(9-10): 916-921
- [29] Bachhawat AK, Yadav S. The glutathione cycle: Glutathione metabolism beyond the γ -glutamyl cycle. [IUBMB Life](#), 2018, 70(7): 585-592
- [30] Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, et al. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. [Oxid Med Cell Longev](#), 2013, 2013: 1-10
- [31] 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 Biol Chem](#), 1999, 274(17): 11455-11458
- [32] Eagle H. The Specific amino acid requirements of a human carcinoma cell (strain hela) in tissue culture. [J Exp Med](#), 1955, 102(1): 37-48
- [33] Eagle H. Amino acid metabolism in mammalian cell cultures. [Science](#), 1959, 130(3373): 432-437
- [34] Imai H, Matsuoka M, Kumagai T, et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis. [Curr Top Microbiol Immunol](#), 2017, 403: 143-170.
- [35] Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. [Nat Cell Biol](#), 2014, 16(12): 1180-1191
- [36] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. [Nature](#), 2019, 575 (7784): 693-698
- [37] Bersuker K, Peterson CWH, To M, et al. A proximity labeling strategy provides insights into the composition and dynamics of lipid droplet proteomes. [Dev Cell](#), 2018, 44(1): 97-112.e7
- [38] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. [Nature](#), 2019, 575(7784): 688-692
- [39] Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling. [ACS Cent Sci](#), 2020, 6(1): 41-53
- [40] Soula M, Weber RA, Zilka O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers. [Nat Chem Biol](#), 2020, 16(12): 1351-1360
- [41] Vasan K, Werner M, Chandel NS. Mitochondrial metabolism as a target for cancer therapy. [Cell Metab](#), 2020, 32 (3): 341-352
- [42] Garcia-Bermudez J, Birsoy K. A mitochondrial gatekeeper that helps cells escape death by ferroptosis. [Nature](#), 2021, 593(7860): 514-515
- [43] Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. Author Correction: DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. [Nature](#), 2021, 596(7873): E13
- [44] Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, et al. Cancer stem cells—perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. [Cancer Res](#), 2006, 66(19): 9339-9344
- [45] Hamburger AW, Salmon SE. Primary bioassay of human tumor stem cells. [Science](#), 1977, 197(4302): 461-463
- [46] Zhao J. Cancer stem cells and chemoresistance: the smartest survives the raid. [Pharmacol Ther](#), 2016, 160: 145-158
- [47] Li Y, Chen T, Zhu J, et al. High ALDH activity defines ovarian cancer stem-like cells with enhanced invasiveness and EMT progress which are responsible for tumor invasion. [Biochem Biophys Res Commun](#), 2018, 495 (1): 1081-1088
- [48] Safa AR. Resistance to cell death and its modulation in cancer stem cells. [Crit Rev Oncog](#), 2016, 21(3-4): 203-219
- [49] Huergo-Zapico L, Parodi M, Cantoni C, et al. NK-cell editing mediates epithelial-to-mesenchymal transition via phenotypic and proteomic changes in melanoma cell lines. [Cancer Res](#), 2018, 78(14): 3913-3925
- [50] Li M, Qian Z, Ma X, et al. MiR-628-5p decreases the tumorigenicity of epithelial ovarian cancer cells by targeting at FGFR2. [Biochem Biophys Res Commun](#), 2018, 495(2): 2085-2091
- [51] Yan Y, Li Z, Xu X, et al. All-trans retinoic acids induce differentiation and sensitize a radioresistant breast cancer cells to chemotherapy. [BMC Complement Altern Med](#), 2016, 16(1): 113
- [52] Sato Y, Shimizu-Inatsugi R, Yamazaki M, et al. Plant trichomes and a single gene GLABRA1 contribute to insect community composition on field-grown arabidopsis thaliana. [BMC Plant Biol](#), 2019, 19(1): 163
- [53] Rodriguez D, Ramkairsingh M, Lin X, et al. The central contributions of breast cancer stem cells in developing resistance to endocrine therapy in estrogen receptor (ER)-positive breast cancer. [Cancers](#), 2019, 11(7): 1028
- [54] Li X, Lewis MT, Huang J, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. [J Natl Cancer Inst](#), 2008, 100(9): 672-679
- [55] Mai TT, Hamai A, Hienzsch A, et al. Salinomycin kills cancer stem cells by sequestering iron in lysosomes. [Nat Chem](#), 2017, 9(10): 1025-1033
- [56] Versini A, Colombeau L, Hienzsch A, et al. Salinomycin derivatives kill breast cancer stem cells by lysosomal iron targeting. [Chemistry](#), 2020, 26(33): 7416-7424
- [57] Pal S, Garg M, Pandey AK. Deciphering the mounting complexity of the p53 regulatory network in correlation to long non-coding RNAs (lncRNAs) in ovarian cancer.

- [Cells](#), 2020, 9(3): 527
- [58] Bindhya S, Sidhanth C, Shabna A, et al. Induced pluripotent stem cells: a new strategy to model human cancer *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 107: 62-68
- [59] Basuli D, Tesfay L, Deng Z, et al. Iron addiction: a novel therapeutic target in ovarian cancer. *Oncogene*, 2017, 36 (29): 4089-4099
- [60] Greenshields AL, Shepherd TG, Hoskin DW. Contribution of reactive oxygen species to ovarian cancer cell growth arrest and killing by the anti-malarial drug artesunate. *Mol Carcinog*, 2017, 56(1): 75-93
- [61] Balakrishnan M, George R, Sharma A, et al. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19(8): 36
- [62] Hermann PC, Sainz B Jr. Pancreatic cancer stem cells: a state or an entity? *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 223-231
- [63] Ishimoto T, Nagano O, Yae T, et al. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc(-) and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell*, 2011, 19(3): 387-400
- [64] Li L, Cui D, Ye L, et al. Codelivery of salinomycin and docetaxel using poly(D,L-lactic-co-glycolic acid)-poly(ethylene glycol) nanoparticles to target both gastric cancer cells and cancer stem cells. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(9): 989-1001
- [65] Doubeni CA, Fedewa SA, Levin TR, et al. Modifiable failures in the colorectal cancer screening process and their association with risk of death. *Gastroenterology*, 2019, 156(1): 63-74.e6
- [66] Izumi D, Ishimoto T, Miyake K, et al. Colorectal cancer stem cells acquire chemoresistance through the upregulation of F-Box/WD repeat-containing protein 7 and the consequent degradation of c-Myc. *Stem Cells*, 2017, 35 (9): 2027-2036
- [67] Ju HQ, Lu YX, Chen DL, et al. Redox regulation of stem-like cells through the CD44v-xCT axis in colorectal cancer: mechanisms and therapeutic implications. *Theranostics*, 2016, 6(8): 1160-1175
- [68] Xu X, Zhang X, Wei C, et al. Targeting SLC7A11 specifically suppresses the progression of colorectal cancer stem cells via inducing ferroptosis. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 152: 105450
- [69] Phi LTH, Sari IN, Yang YG, et al. Cancer stem cells (CSCs) in drug resistance and their therapeutic implications in cancer treatment. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 1-16
- [70] Chang JC. Cancer stem cells. *Medicine*, 2016, 95(1S): S20-S25
- [71] Buccarelli M, Marconi M, Pacioni S, et al. Inhibition of autophagy increases susceptibility of glioblastoma stem cells to temozolomide by igniting ferroptosis. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8): 841
- [72] Monteleone L, Speciale A, Valenti GE, et al. PKC α inhibition as a strategy to sensitize neuroblastoma stem cells to etoposide by stimulating ferroptosis. *Antioxidants*, 2021, 10(5): 691