

综述

铁死亡与肿瘤耐药

余志平^{1,2}, 何韶华³, 谭力铭^{1,2*}¹徐州医科大学药学院, 徐州 221004; ²怀化市肿瘤医院药学部, 怀化 418000;³怀化市肿瘤医院精准医学中心, 怀化 418000)

摘要: 随着对恶性肿瘤的深入研究, 与肿瘤相关的治疗方法快速革新, 包括化疗、靶向治疗及免疫治疗在内的治疗手段取得了显著进展。然而, 这些治疗方法都不同程度地诱导肿瘤细胞产生耐药, 严重限制了肿瘤治疗的有效性和治愈率。多种耐药肿瘤细胞表现出对铁死亡诱导剂敏感的特性。铁死亡是一种区别于凋亡、坏死、自噬等的新型程序性细胞死亡形式, 可逆转多种肿瘤耐药。但具体作用机制尚不完全清楚, 因此阐明铁死亡对耐药性肿瘤细胞的作用机制对改善肿瘤患者预后具有十分重要的意义。本文就铁死亡与肿瘤耐药的最新研究进展进行了综述, 阐明了铁死亡在肿瘤耐药中发挥的作用及其相关机制, 旨在为克服肿瘤耐药提供新的策略。

关键词: 铁死亡; 肿瘤耐药; 化疗耐药; 免疫耐药; 靶向耐药

Ferroptosis and tumor drug resistance

YU Zhiping^{1,2}, HE Shaohua³, TAN Liming^{1,2*}¹College of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China;²Department of Clinical Pharmacy, Tumor Hospital of Huaihua City, Huaihua 418000, China;³Precision Medicine Center, Tumor Hospital of Huaihua City, Huaihua 418000, China)

Abstract: With the further exploration of malignant tumor disease, the therapies related with tumor have made remarkable progress, such as chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Nevertheless, these methods would induce drug resistance of tumor cells to varying degrees, which severely impact the effectiveness and cure rate of tumor therapy. Recently, studies have shown that multiple drug-resistance tumor cells are sensitive to ferroptosis inducers. Differ from apoptosis, necrosis and autophagy, ferroptosis is a new form of programmed cell death which can reverse various tumors drug resistance. However, the specific mechanisms remain unclear. It is of great significance to investigate the mechanism of ferroptosis on drug-resistant tumor cells to improve the prognosis of tumor patients. This review summarizes the latest advances in the study of ferroptosis and tumor drug resistance, expounds the role and mechanism of ferroptosis in tumor drug resistance, offering new strategies for overcoming tumor drug resistance.

Key Words: ferroptosis; tumor drug resistance; chemotherapy resistance; targeted therapy resistance; immunotherapy resistance

收稿日期: 2023-09-07

基金项目: 怀化市科技创新平台项目(2021R2206)

第一作者: E-mail: YZP710755340@163.com

*通信作者: E-mail: tanliming1973@126.com

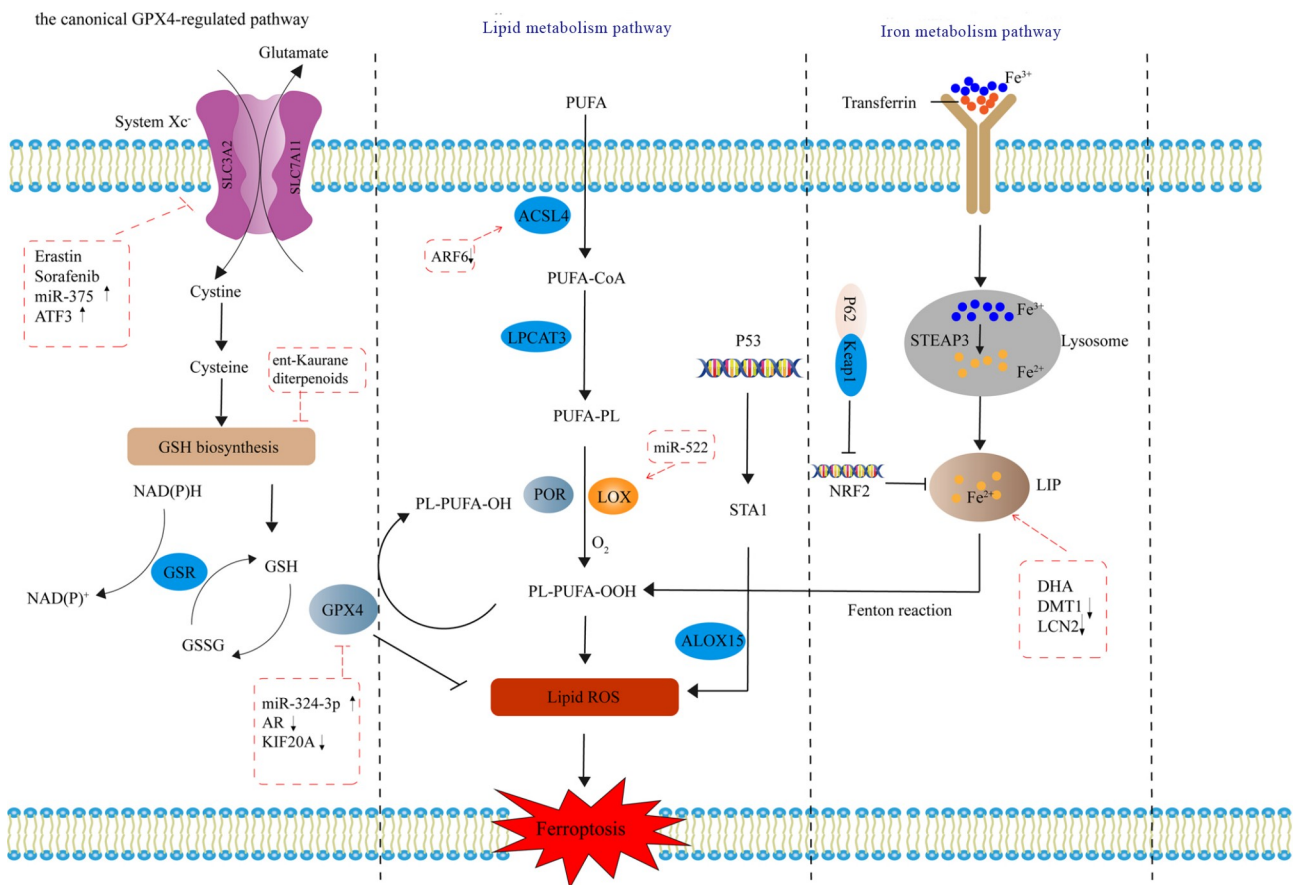
肿瘤耐药会降低肿瘤药物治疗的有效性,是治愈恶性肿瘤疾病和提高患者总生存期的主要障碍。肿瘤耐药的发生机制错综复杂,胞内大量基因和信号通路构成复杂的调控网络介导耐药。因此,深入了解肿瘤耐药机制以及寻找抵抗耐药的方法至关重要。目前,针对肿瘤耐药的治疗策略不断开发,包括研发抑制预期耐药基因突变的下一代靶向药物、设计联合治疗方案以限制耐药机制的出现等^[1]。然而多药治疗的毒性问题和可变的靶外途径激活是导致这些治疗策略失效的主要原因。铁死亡是一种新型细胞死亡形式,可通过增强多种肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性来逆转耐药的产生,有望规避这些失效原因,为耐药肿瘤的治疗提供了一种新颖且有前途的治疗策略。

1 铁死亡及其发生机制

铁死亡是一种区别于凋亡、坏死、自噬等的新

型程序性细胞死亡形式^[2],由铁介导,产生过多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质过氧化物(lipid peroxidation, LPO),大量脂质在细胞内堆积,破坏氧化还原反应的平衡,致使线粒体缩小、膜浓缩、嵴减小或消失,最终导致细胞死亡^[3]。

与铁代谢和脂质过氧化代谢等途径相关的基因均参与调控铁死亡(图1)。与铁代谢相关的基因是维持铁稳态的主要介质,包括转铁蛋白(transferrin, TRF)、转铁蛋白受体1(transferrin receptor protein 1, TFR1)、膜铁转运蛋白1(ferroportin 1, FPN1)等^[4]。这些铁代谢因子在体内构成复杂的调控网络,控制铁元素的吸收、消耗、储存以及周转,负性调控铁死亡过程。细胞膜上多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)特别是花生四烯酸和肾上腺素极易受 Fe^{2+} 或脂氧合酶作用发生过氧化,导致脂质双层膜破裂,发生铁死亡。已知可诱导铁死亡的脂氧合酶有花生四烯酸脂氧合酶3



铁死亡启动途径主要有三条:经典GPX4调节途径、铁代谢途径和脂质过氧化代谢途径

图1 铁死亡的分子机制

(arachidonate lipoxygenase 3, ALOX3)、花生四烯酸脂氧合酶5(arachidonate lipoxygenase 5, ALOX5)等^[5]。抗氧化体系——谷胱甘肽(glutathione, GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)表达量的降低也会诱发铁死亡。胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(xCT系统)用于合成GSH, 维持细胞氧化还原平衡。当xCT系统被阻断, GSH合成通路受到阻滞, 将导致LPO累积, 铁死亡发生^[6]。

此外, 甲羟戊酸途径、抑癌基因p53、核转录因子Nrf2以及胞内NADPH和硒的丰度等均可以影响机体对铁死亡的敏感性, 调控铁死亡的发生^[7]。

2 肿瘤化疗耐药与铁死亡

肿瘤细胞产生的对化疗药物固有或获得性耐药是影响化疗效果和肿瘤根治的主要障碍。化疗耐药是多基因、多信号通路参与的复杂过程。肿瘤细胞通过增强药物外排、减少药物摄入、增强DNA修复能力、抵御氧化应激、抑制凋亡、升高外源性物质代谢能力等机制产生耐药性^[8]。多种化疗药物可诱导铁死亡。铁死亡的药理学或遗传调节已被证明可以克服化疗耐药的产生。根据铁死亡的调控机制, 存在多种途径逆转化疗耐药性, 包括铁死亡相关氧化应激通路、经典的GPX4调节途径、铁代谢途径和脂质代谢途径等。此外, 上皮-间充质转化、非编码RNA等可同时调控铁死亡与肿瘤化疗耐药的发生。

2.1 铁死亡相关调控机制与肿瘤化疗耐药

2.1.1 铁死亡相关氧化应激通路及化疗耐药

化疗药物会诱导细胞内ROS大量产生, ROS的存在可以通过氧化应激机制引起细胞应激和损伤, 破坏胞内氧化还原稳态从而导致肿瘤细胞死亡^[9]。然而, 当肿瘤细胞长期处于高水平ROS环境中, 将会改变自身代谢途径, 增强抗氧化系统功能, 产生更多抗氧化酶来抵御氧化应激, 从而对化疗药物的抵抗力增加, 产生耐药性^[5]。另外, ROS的过量累积会诱导脂质过氧化, 产生LPO, 损伤细胞膜的磷脂双层, 诱发铁死亡^[10]。同样都是由ROS介导, 铁死亡可能与肿瘤耐药性密切相关。

铁可以促进肿瘤的形成和转移。当铁代谢异常时, 尤其是细胞内铁含量过载, 其通过参与Fenton反应产生过量ROS, 触发氧化应激, 诱导肿瘤细胞

抵御氧化应激, 产生耐药性^[11]。

作为抵抗氧化应激的主要调节因子, 核转录因子Nrf2对肿瘤的发生、发展具有双重作用^[12]。一方面, Nrf2作为肿瘤抑制因子阻滞肿瘤细胞的生成; 另一方面, 过度激活的Nrf2可以促进肿瘤进展, 提高化疗药物的耐药性。Nrf2也是铁死亡的重要调节因子, Nrf2可通过直接调节GPX4和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的合成和功能来抑制铁死亡^[13]。KEAP1和ARF是Nrf2关键的上游调节因子, 在氧化应激条件下, KEAP1的抑制可激活Nrf2, 通过Nrf2/SLC7A11/HO1和Nrf2-FTH1信号传导抑制铁死亡^[14]。另有研究表明, KEAP1受到抑制时, Nrf2的活性增加导致ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)家族转运蛋白、多药耐药蛋白的表达上调, 阻止GSH从细胞中流出, 抑制铁死亡^[15]。阻断KEAP1-Nrf2信号通路可促进对化疗耐药的肿瘤细胞发生铁死亡, 逆转耐药。

2.1.2 经典的GPX4调节途径与化疗耐药

GPX4与GSH具有协同作用, 可催化过氧化氢和有机氢过氧化物还原为水或相应的醇, 这在预防铁死亡的发生中起着至关重要的作用^[16,17]。GPX4的直接抑制可诱导细胞发生铁死亡。Chen等^[18]的研究表明, 雄激素受体可诱导胶质母细胞瘤对替莫唑胺治疗产生耐药性。姜黄素类似物可促使雄激素受体发生泛素化从而抑制GPX4, 进而诱导铁死亡并逆转胶质母细胞瘤的替莫唑胺耐药性。Yang等^[19]发现, 高表达的KIF20A与结直肠癌的奥沙利铂耐药相关, 细胞铁死亡可通过破坏KIF20A/NUAK1/PP1 β /GPX4途径诱导, 从而克服结直肠癌对奥沙利铂的耐药性。此外, 还可以通过阻断GPX4的辅助因子GSH的合成从而间接触发铁死亡。有研究表明, 贝壳杉烷二萜类化合物能够通过靶向过氧化物酶I/II(peroxiredoxins I/II, Prxs I/II)和消耗GSH来诱导铁死亡从而克服顺铂耐药性^[20]。抑制xCT系统被证明能够触发铁死亡。Roh等^[21]的一项研究显示, xCT系统抑制剂(erastin和柳氮磺胺吡啶)或xCT系统的遗传抑制可引发头颈癌细胞铁死亡并克服顺铂耐药性。类似地, Fu等^[22]研究表明, 通过抑制Nrf2/Keap1/xCT信号传导诱导铁死亡也可使顺铂耐药的胃癌细胞对顺铂重

新敏感。

2.1.3 铁代谢途径与化疗耐药

铁死亡被定义为铁催化形式的调节性坏死^[23]。细胞内不稳定铁池(labile iron pool, LIP)的水平升高会增加细胞对铁死亡的易感性。Du等^[23]发现, 双氢青蒿素可通过诱导铁死亡克服胰腺导管腺癌的顺铂耐药性。进一步的研究表明, 肿瘤细胞发生铁死亡会导致双氢青蒿素治疗后LIP的异常积累。脂质运载蛋白2(lipocalin 2, LCN2)是一种分泌型糖蛋白, 可调节铁稳态^[24]。一项研究表明, LCN2过表达与结肠癌中的5-氟尿嘧啶耐药相关。靶向LCN2通过增加细胞内铁水平克服了5-氟尿嘧啶耐药性, 这反过来导致肿瘤细胞铁死亡^[25]。二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)是调节铁死亡的另一个关键蛋白。Turcu等^[26]报道, DMT1抑制引起的细胞内LIP的水平增加触发了铁死亡, 从而杀死乳腺癌干细胞并逆转多药耐药性。

2.1.4 脂质代谢途径与化疗耐药

磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxide, PLOOH)的积累是铁死亡的标志。脂质过氧化代谢与细胞及铁死亡的易感性密切相关。PLOOH可以以酶和非酶的方式积累。Doll等^[27]的研究表明, 酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)是铁死亡执行的重要组成部分。ACSL4的功能是将长链PUFA转化为酰基辅酶A, 随后以酶促方式参与PLOOH的产生。Ye等^[28]研究发现, 通过抑制ADP核糖基化因子6(ADP-ribosylation factor 6, ARF6)激活ACSL4可诱导细胞铁死亡的产生, 从而克服胰腺癌中的吉西他滨耐药性。此外, 据报道, 几种脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)能够以非酶的方式直接抑制PUFA, 从而介导铁死亡^[29]。Zhang等^[30]发现, LOX成员花生四烯酸脂氧合酶15(arachidonate-15-lipoxygenase, ALOX15)与胃癌中铁死亡的抑制密切相关。促进ALOX15表达的miR-522的下调可诱导铁死亡的发生, 从而增强胃癌对顺铂和紫杉醇的敏感性。

2.2 非编码RNA通过介导铁死亡调控化疗耐药

长链非编码RNA(lncRNA)和微小RNA(miRNA)可通过介导铁死亡途径, 调控肿瘤细胞对

化疗药物的敏感性。LncRNA ITGB2-AS1通过激活FOSL2/NAMPT轴抑制铁死亡, 促进了NSCLC的顺铂耐药性^[31]。膀胱癌细胞中, miR-27a的表达降低, miR-27a通过靶向System Xc⁻的亚基SLC7A11来调节膀胱癌的顺铂耐药性^[32]。在表柔比星化疗耐药的NSCLC患者中, miR-4443的过表达抑制了Mettl3, 通过减少铁死亡抑制因子FSP1的m6A富集量, 上调FSP1的表达, 抑制铁死亡, 诱导耐药^[33]。与铁死亡具有密切关系的非编码RNA在化疗耐药性肿瘤细胞中的特异性表达使其可作为癌症诊断和预后的标志物以及新的治疗靶点, 给未来肿瘤治疗带来新希望。

2.3 通过调控铁死亡敏感性逆转肿瘤化疗耐药

铂类药物作为经典的化疗药物, 通过影响肿瘤细胞DNA的结构和功能发挥抗癌作用^[34], 临床应用较多的有顺铂、卡铂、奥沙利铂。有研究发现, 除了诱导肿瘤细胞发生凋亡外, 铂类药物还可诱发肿瘤细胞铁死亡^[35]。这一发现为解决铂类耐药问题开辟了新途径, 即通过促进铁死亡途径提高肿瘤对铂类药物的敏感性, 进而逆转铂类耐药。另外, erastin、青蒿琥酯等铁死亡诱导剂的使用也增加了肿瘤细胞对顺铂的敏感性^[36]。除铂类药物外, 多种化疗药物如多西紫杉醇和相关紫杉烷类药物、多柔比星、替莫唑胺以及阿糖胞苷等产生的化疗耐药性均可通过铁死亡途径被逆转^[37,38]。临床上联合应用铁死亡诱导剂与化疗药物对抑制肿瘤活性具有显著的协同作用, 诱导铁死亡可为经典化疗药物的应用开辟新的途径。

3 通过铁死亡途径克服肿瘤靶向耐药

靶向治疗的理论推测与临床实际治疗效果仍有较大差距, 其中原因就包括肿瘤细胞对靶向药物的固有或获得性耐药, 如何克服靶向治疗产生的耐药性已成为亟需攻克的难关。这部分将从与铁死亡有密切联系的癌症相关基因靶点及相应靶向药物出发探讨靶向耐药与铁死亡的关系。

3.1 靶向表皮生长因子受体酪氨酸激酶的药物耐药性与铁死亡

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)的耐药机制十分复杂。几

乎所有携带EGFR敏感突变的肺癌患者使用EGFR-TKIs获益9~14个月后会都会产生获得性耐药^[39]。继发性突变包括EGFR-T790M突变和EGFR结构域内的其他突变, MAPK、PI3K和细胞周期基因突变以及其他癌基因的扩增等均会导致肿瘤细胞对EGFR-TKIs产生获得性耐药^[40]。此外, 将近30% EGFR突变型肿瘤患者使用EGFR-TKIs无客观肿瘤缓解率, 称为原发性耐药^[41]。因此, 寻找治疗耐药性EGFR突变型肿瘤的方法是至关重要的。

Poursaitidis等^[42]将EGFR突变型黑色素瘤细胞特殊培养使其缺乏胱氨酸, 胱氨酸的缺失激活了细胞内EGFR下游的MAPK信号通路, 使得该细胞对铁死亡敏感, 导致GPX4的表达下调, H₂O₂积累, 进而发生铁死亡。同样, EGFR突变的NSCLC在经历了胱氨酸耗竭后也发生了铁死亡。EGFR-MMP3-Rac1b和EGFR-Rac1-NOX2通路的激活可以导致胞内ROS的增加^[43]。这些发现证实了EGFR突变型肿瘤细胞与铁死亡之间关系密切。

此外, 对奥西替尼产生耐药性的肺腺癌细胞对铁死亡诱导剂更加敏感^[44]。Song等^[45]发现, 吉非替尼可诱导三阴性乳腺癌细胞GPX4表达上调, 抑制GPX4可促进细胞铁死亡, 增强吉非替尼耐药性乳腺癌细胞对吉非替尼的敏感性。EMT对靶向治疗耐药性的产生同样起着关键作用, 与亲本细胞相比, 获得高间充质状态并对吉非替尼具有耐药性的HCC4006细胞对GPX4抑制剂具有更高敏感性^[46]。在厄洛替尼耐药的胰腺癌细胞中也同样有此发现。诱导EGFR突变型肿瘤细胞发生铁死亡或可成为治疗耐药性EGFR突变患者的新方法。

3.2 靶向BRAF的药物耐药性与铁死亡

BRAF是人类最重要的原癌基因之一, BRAF绝大部分突变形式为BRAF V600E突变。曲美替尼、达拉非尼以及维罗非尼等BRAF V600E靶向抑制剂被广泛应用于该基因突变所致的恶性肿瘤中, 如黑色素瘤、结肠癌和甲状腺癌等。BRAF V600E抑制剂治疗黑色素瘤过程中, 高度可塑性的黑色素瘤细胞会发生去分化, 从而对BRAF抑制剂耐药。

Tsoi等^[47]发现, BRAF抑制剂会导致黑色素瘤细胞对erastin和RSL3诱导的铁死亡敏感。另一类BRAF抑制剂为广谱的RAF激酶抑制剂, 代表为索拉非尼, 索拉非尼可诱导肿瘤细胞发生铁死亡。

然而, 长期应用索拉非尼会促进肝癌细胞内Nrf2的转录靶点——金属硫蛋白MT-1G的表达上调, 进而抑制铁死亡, 导致肝癌细胞产生索拉非尼耐药。遗传或药理抑制Nrf2能够显著下调MT-1G的表达, 诱导肝癌细胞铁死亡, 从而提高肝癌细胞对索拉非尼的敏感性^[48]。

3.3 靶向PARP的药物耐药性与铁死亡

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂[poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, PARPi]是一类靶向PARP的癌症治疗药物, 主要作用于PARP1引起肿瘤细胞DNA修复途径缺陷, 进而杀死肿瘤细胞。临床上, PARPi的应用主要基于合成致死机制治疗因乳腺癌相关基因(breast cancer-related gene, BRCA)突变导致的同源重组(homologous recombination, HR)缺陷型癌症, 包括BRCA突变型卵巢癌和BRCA突变型乳腺癌等^[49]。奥拉帕尼是最早被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 and 维持生殖细胞系BRCA1/2突变的晚期卵巢癌患者的PARPi。然而, 携带完整BRCA(无生殖细胞系BRCA突变)的患者无法从奥拉帕尼中获益, 产生原发性耐药。据报道, 抑制PARP可通过抑制SLC7A11介导的谷胱甘肽合成从而促进铁死亡的发生。通过铁死亡诱导剂FINs协同促进铁死亡可使BRCA阳性的卵巢癌细胞对PARP抑制剂奥拉帕尼敏感^[50]。这项研究揭示了PARP抑制剂和铁死亡诱导剂FINs的联合应用可能是针对BRCA阳性卵巢癌患者的一种新的临床治疗策略。

3.4 基于RAS位点的原发性耐药与铁死亡

RAS突变存在于大约一半的转移性结直肠癌中, 并且它们极大地限制了EGFR抗体(如西妥昔单抗)的治疗功效。 β -榄香烯和西妥昔单抗联合治疗通过诱导铁死亡和抑制上皮-间质转化, 对KRAS突变转移性结直肠癌细胞敏感, 这将为RAS突变转移性结直肠癌患者提供一种前瞻性治疗策略^[51]。

3.5 多靶点靶向药物舒尼替尼的药物耐药性与铁死亡

舒尼替尼是一种多靶点激酶抑制剂, 可靶向抑制RET、VEGFR、PDGFR α 、PDGFR β 、KIT、FLT3和CSF1R等多种受体酪氨酸激酶。临床应用舒尼替尼治疗肾细胞癌可显著延长患者的无进展生存期, 然而在治疗期间出现的耐药性严重限制

了其疗效。一项针对舒尼替尼耐药性的研究发现, 抗疟药青蒿琥酯可通过阻滞细胞周期和诱导铁死亡来抑制耐舒尼替尼的肾癌细胞的生长^[52]。

3.6 铁死亡治疗肿瘤靶向耐药的策略及应用前景

目前, 针对靶向耐药患者治疗的主流方案包括针对潜在耐药驱动基因的突变合理应用多靶向联合治疗以及联合应用两种非重叠的、不会引起交叉耐药性但又作用于同一靶点的药物等。但多药疗法仍面临一些挑战, 如有限的药物选择和治疗相关毒性的产生。铁死亡的出现丰富了耐药患者的临床治疗方案, 但距离其真正应用于临床仍有一段距离, 需要更多研究证实。

4 通过铁死亡途径克服肿瘤免疫耐药

肿瘤免疫治疗是指重新启动并维持肿瘤-免疫循环, 恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应, 从而控制与清除肿瘤细胞。其中, 以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的研究最为成熟, 应用最为广泛。CTLA-4、PD1/PD-L1是重要的免疫检查点, 根据CTLA-4、PD1/PD-L1研发的ICIs已广泛应用于临床, 展现出优越的抗肿瘤活性。

4.1 铁死亡参与免疫检查点抑制剂的耐药性

ICIs能够重新激活免疫系统对肿瘤细胞的杀伤功能, 诱导免疫应答。虽然免疫检查点抑制剂疗法可以在一小部分肿瘤患者中诱导持久的免疫反应, 但大部分患者容易对免疫治疗产生抵抗力。有研究表明, 铁死亡与T细胞免疫和癌症免疫治疗有关^[53]。Jiang等^[54]研究发现, 铁死亡抑制可导致PD1/PD-L1治疗耐药性的产生。基于这些研究可知, 铁死亡的诱导可以克服免疫治疗的耐药性。本部分将从铁死亡与免疫系统的联系入手, 探讨ICIs耐药与铁死亡的关系。

4.1.1 干扰素 γ

肿瘤免疫治疗中激活的CD8⁺ T细胞会释放干扰素 γ 。干扰素 γ 是免疫检查点阻断治疗的关键点, 它在抗肿瘤免疫应答中对细胞毒性T淋巴细胞具有正向调控作用。然而, 持续的干扰素 γ 暴露会导致肿瘤细胞的免疫编辑进而发生免疫逃逸, 对免疫治疗产生抵抗力^[55]。此外, 干扰素 γ 可激活JAK-STAT1通路, 下调SLC7A11和SLC3A2的表达并诱

导肿瘤细胞铁死亡的发生。有研究发现, PD-L1抑制剂和铁死亡诱导剂在体外和体内都可协同抑制肿瘤生长^[53]。这表明, 铁死亡与肿瘤免疫治疗密切相关。

4.1.2 调节性T细胞

肿瘤细胞ICIs耐药性的产生也与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)密切相关^[56]。TME中调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)和调节性B细胞(regulatory B cells, Bregs)可负向调节免疫反应。Tregs具有高度活化和免疫抑制性, 可通过多种途径限制CD8⁺ T细胞和CD4⁺ T细胞的增殖和存活, 从而抑制ICIs的抗肿瘤免疫疗效, 产生耐药性。研究发现, GPX4在维持Tregs动态平衡功能上是必不可少的^[57]。当其处于稳态时, 可抑制T淋巴辅助细胞TH1和TH17的免疫应答。GPX4的缺失破坏了Tregs中线粒体的适应力, 增加了白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的产生, 从而促进了TH17的应答, 增强了抗肿瘤免疫反应。因此, 通过抑制GPX4的活性和表达量诱导Tregs发生铁死亡可增强了抗肿瘤免疫, 促进免疫治疗药物对肿瘤细胞的杀伤能力。

4.1.3 肿瘤相关巨噬细胞

肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是协调TME免疫抑制机制的关键角色之一^[58]。在长期TME的作用下, TAMs主要表现为M2型, M2型TAMs下调免疫应答。肿瘤相关巨噬细胞受体酪氨酸激酶TAM-RTKs是TAMs表面的一类激酶, 属广泛表达的受体酪氨酸激酶亚家族, 由Tyro3、Axl和Mer组成。Tyro3参与包括AKT信号在内的多种下游通路的激活^[59], 在肿瘤发生和免疫治疗抵抗中起着关键作用。Tyro3通过限制天然免疫和肿瘤铁死亡来诱导抗PD-1/PD-L1治疗耐药, 药理或遗传抑制Tyro3可促进肿瘤细胞发生铁死亡, 使耐药肿瘤对抗PD-1/PD-L1治疗敏感^[54]。

4.2 铁死亡治疗肿瘤免疫耐药的策略及应用前景

此外, TME中髓源异质性细胞MDSCs和基质细胞也是导致肿瘤免疫治疗效果低下的原因之一^[60]。铁死亡是否参与了这些细胞的免疫调节功能尚待考证, 诱导这些细胞发生铁死亡从而抵御肿瘤细胞免疫耐药是十分有前景的方法。

铁死亡与肿瘤免疫治疗的联系密切, 诱发铁死亡途径可增强肿瘤细胞对免疫治疗的敏感性。但有关铁死亡介导免疫应答的具体机制仍不清楚, 需进一步研究证实。

5 结论与展望

自铁死亡被发现以来, 铁死亡与肿瘤耐药的关系一直是人们十分关注的热点探究领域。对传统治疗方法有抵抗力或有很高转移倾向的肿瘤细胞易发生铁死亡^[46,47]。铁死亡在多种抗肿瘤治疗中的关键作用使其可以作为新的治疗靶点。虽然目前已发现一些小分子化合物和药物可作为铁死亡诱导剂辅助抗肿瘤药物治疗癌症, 但将其应用于临床仍面临许多难题, 如靶向铁死亡的化合物在临床前试验与临床应用是否具有同等高特异性; 在靶向肿瘤细胞铁死亡的同时是否能兼顾最小的不良反应; 哪种肿瘤对铁死亡途径更加敏感以及长期应用铁死亡诱导剂是否同样会产生耐药性。如何解决这些问题需要学者们进一步的探索。总之, 深入探究铁死亡与肿瘤耐药机制的关系, 将为寻找以克服肿瘤耐药为目的的新治疗手段提供理论依据, 为肿瘤的治疗创造新的机会。

参考文献

- [1] Lim ZF, Ma PC. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 134
- [2] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072
- [3] Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347-364
- [4] Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, et al. Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 274-286
- [5] 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-E4975
- [6] 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. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 968
- [7] 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
- [8] Norouzi-Barough L, Sarookhani MR, Sharifi M, et al. Molecular mechanisms of drug resistance in ovarian cancer. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6): 4546-4562
- [9] Nita M, Grzybowski A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 3164734
- [10] Li C, Zhang Y, Liu J, et al. Mitochondrial DNA stress triggers autophagy-dependent ferroptotic death. *Autophagy*, 2021, 17(4): 948-960
- [11] Kazan HH, Urfali-Mamatoglu C, Gunduz U. Iron metabolism and drug resistance in cancer. *BioMetals*, 2017, 30(5): 629-641
- [12] Sun X, Ou Z, Chen R, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184
- [13] Song X, Long D. Nrf2 and ferroptosis: a new research direction for neurodegenerative diseases. *Front Neurosci*, 2020, 14: 267
- [14] Zhou B, Liu J, Kang R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89-100
- [15] Cao JY, Poddar A, Magtanong L, et al. A genome-wide haploid genetic screen identifies regulators of glutathione abundance and ferroptosis sensitivity. *Cell Rep*, 2019, 26(6): 1544-1556
- [16] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331
- [17] Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(5): 3289-3303
- [18] Chen TC, Chuang JY, Ko CY, et al. AR ubiquitination induced by the curcumin analog suppresses growth of temozolomide-resistant glioblastoma through disrupting GPX4-mediated redox homeostasis. *Redox Biol*, 2020, 30: 101413
- [19] Yang C, Zhang Y, Lin S, et al. Suppressing the KIF20A/NUAK1/Nrf2/GPX4 signaling pathway induces ferroptosis and enhances the sensitivity of colorectal cancer to oxaliplatin. *Aging*, 2021, 13(10): 13515-13534
- [20] Sun Y, Qiao Y, Liu Y, et al. ent-Kaurane diterpenoids induce apoptosis and ferroptosis through targeting redox resetting to overcome cisplatin resistance. *Redox Biol*, 2021, 43: 101977

- [21] Roh JL, Kim EH, Jang HJ, et al. Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 96-103
- [22] Fu D, Wang C, Yu L, et al. Induction of ferroptosis by ATF3 elevation alleviates cisplatin resistance in gastric cancer by restraining Nrf2/Keap1/xCT signaling. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 26
- [23] Du J, Wang X, Li Y, et al. DHA exhibits synergistic therapeutic efficacy with cisplatin to induce ferroptosis in pancreatic ductal adenocarcinoma via modulation of iron metabolism. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 705
- [24] Chakraborty S, Kaur S, Guha S, et al. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(1): 129-169
- [25] Chaudhary N, Choudhary BS, Shah SG, et al. Lipocalin 2 expression promotes tumor progression and therapy resistance by inhibiting ferroptosis in colorectal cancer. *Intl J Cancer*, 2021, 149(7): 1495-1511
- [26] Turcu AL, Versini A, Khene N, et al. DMT1 inhibitors kill cancer stem cells by blocking lysosomal iron translocation. *Chem Eur J*, 2020, 26(33): 7369-7373
- [27] 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
- [28] Ye Z, Hu Q, Zhuo Q, et al. Abrogation of ARF6 promotes RSL3-induced ferroptosis and mitigates gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(4): 1182-1193
- [29] Kuhn H, Banthiya S, van Leyen K. Mammalian lipoxygenases and their biological relevance. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(4): 308-330
- [30] Zhang H, Deng T, Liu R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemoresistance in gastric cancer. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 43
- [31] Chen H, Wang L, Liu J, et al. LncRNA ITGB2-AS1 promotes cisplatin resistance of non-small cell lung cancer by inhibiting ferroptosis via activating the FOSL2/NAMPT axis. *Cancer Biol Ther*, 2023, 24(1): 2223377
- [32] Drayton RM, Dudziec E, Peter S, et al. Reduced expression of miRNA-27a modulates cisplatin resistance in bladder cancer by targeting the cystine/glutamate exchanger SLC7A11. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7): 1990-2000
- [33] Song Z, Jia G, Ma P, et al. Exosomal miR-4443 promotes cisplatin resistance in non-small cell lung carcinoma by regulating FSP1 m6A modification-mediated ferroptosis. *Life Sci*, 2021, 276: 119399
- [34] Raymond E, Chaney SG, Taamma A, et al. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol*, 1998, 9(10): 1053-1071
- [35] Guo J, Xu B, Han Q, et al. Ferroptosis: a novel anti-tumor action for cisplatin. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(2): 445-460
- [36] Wang B, Hou D, Liu Q, et al. Artesunate sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin by downregulating RAD51. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(10): 1548-1556
- [37] Zhou HH, Chen X, Cai LY, et al. Erastin reverses ABCB1-mediated docetaxel resistance in ovarian cancer. *Front Oncol*, 2019, 9: 1398
- [38] Roh JL, Kim EH, Jang H, et al. Nrf2 inhibition reverses the resistance of cisplatin-resistant head and neck cancer cells to artesunate-induced ferroptosis. *Redox Biol*, 2017, 11: 254-262
- [39] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957
- [40] Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 2019, 121(9): 725-737
- [41] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388
- [42] Poursaitidis I, Wang X, Crighton T, et al. Oncogene-selective sensitivity to synchronous cell death following modulation of the amino acid nutrient cystine. *Cell Rep*, 2017, 18(11): 2547-2556
- [43] Sheng ZG, Huang W, Liu YX, et al. Ofloxacin induces apoptosis via $\beta 1$ integrin-EGFR-Rac1-Nox2 pathway in microencapsulated chondrocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 267(1): 74-87
- [44] Zhang T, Sun B, Zhong C, et al. Targeting histone deacetylase enhances the therapeutic effect of Erastin-induced ferroptosis in EGFR-activating mutant lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(4): 1857-1872
- [45] Song X, Wang X, Liu Z, et al. Role of GPX4-mediated ferroptosis in the sensitivity of triple negative breast cancer cells to gefitinib. *Front Oncol*, 2020, 10: 597434
- [46] Viswanathan VS, Ryan MJ, Dhruv HD, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. *Nature*, 2017, 547(7664): 453-457
- [47] Tsoi J, Robert L, Paraiso K, et al. Multi-stage differentiation defines melanoma subtypes with differential vulnerability to drug-induced iron-dependent oxidative stress. *Cancer Cell*, 2018, 33(5): 890-904
- [48] Sun X, Niu X, Chen R, et al. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis. *Hepatology*, 2016, 64(2): 488-500
- [49] Chiappa M, Guffanti F, Bertoni F, et al. Overcoming PARPi resistance: preclinical and clinical evidence in

- ovarian cancer. *Drug Resist Updat*, 2021, 55: 100744
- [50] Hong T, Lei G, Chen X, et al. PARP inhibition promotes ferroptosis via repressing SLC7A11 and synergizes with ferroptosis inducers in BRCA-proficient ovarian cancer. *Redox Biol*, 2021, 42: 101928
- [51] Chen P, Li X, Zhang R, et al. Combinative treatment of β -elemene and cetuximab is sensitive to KRAS mutant colorectal cancer cells by inducing ferroptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transformation. *Theranostics*, 2020, 10(11): 5107-5119
- [52] Markowitsch SD, Schupp P, Lauckner J, et al. Artesunate inhibits growth of sunitinib-resistant renal cell carcinoma cells through cell cycle arrest and induction of ferroptosis. *Cancers*, 2020, 12(11): 3150
- [53] Wang W, Green M, Choi JE, et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature*, 2019, 569(7755): 270-274
- [54] Jiang Z, Lim SO, Yan M, et al. TYRO3 induces anti-PD-1/PD-L1 therapy resistance by limiting innate immunity and tumoral ferroptosis. *J Clin Invest*, 2021, 131(8): e139434
- [55] Gao J, Shi LZ, Zhao H, et al. Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy. *Cell*, 2016, 167(2): 397-404
- [56] Riaz N, Havel JJ, Makarov V, et al. Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with nivolumab. *Cell*, 2017, 171(4): 934-949
- [57] Xu C, Sun S, Johnson T, et al. The glutathione peroxidase Gpx4 prevents lipid peroxidation and ferroptosis to sustain Treg cell activation and suppression of antitumor immunity. *Cell Rep*, 2021, 35(11): 109235
- [58] Solinas G, Schiarea S, Liguori M, et al. Tumor-conditioned macrophages secrete migration-stimulating factor: a new marker for M2-polarization, influencing tumor cell motility. *J Immunol*, 2010, 185(1): 642-652
- [59] Smart S, Vasileiadi E, Wang X, et al. The emerging role of TYRO3 as a therapeutic target in cancer. *Cancers*, 2018, 10(12): 474
- [60] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(3): 162-174