

Inductores de ferroptosis para el tratamiento del cáncer

Ferroptosis Inducers for Cancer Treatment

Alejandro Guerra^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0262-5859>

Natalí Argüelles Echenique¹ <https://orcid.org/0000-0002-0122-4001>

Aitana Mendez¹ <https://orcid.org/0000-0003-3537-3440>

Daniel Pumariega¹ <https://orcid.org/0000-0002-2877-0416>

Henry Suárez Ogando¹ <https://orcid.org/0000-0002-2632-8739>

Ricardo Mansilla^{2,3} <https://orcid.org/0000-0002-1248-0959>

José Manuel Nieto-Villar¹ <https://orcid.org/0000-0002-7214-1940>

¹Facultad de Química. Universidad de La Habana, Cuba.

²Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México.

³Centro Peninsular en Humanidades y Ciencias Sociales. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México.

* Autor para la correspondencia: alejandro.guerra@fq.uh.cu.

RESUMEN

Introducción: La ferroptosis es un proceso no apoptótico de muerte celular regulada que depende de la presencia de iones hierro en el medio intracelular. Se caracteriza por la acumulación de especies reactivas de lípidos oxidados y radicales libres en las membranas celulares. Los inductores e inhibidores de este proceso inciden de manera circunstancial en él, con cuya respuesta celular se trabaja en función de elaborar modelos para el tratamiento del cáncer.

Objetivo: Profundizar en el proceso de ferroptosis con un enfoque hacia los inductores e inhibidores, el establecimiento de modelos biofísicoquímicos y las estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer.

Métodos: Se realizó una revisión de los estudios más significativos sobre el tema, publicados en la *Web of Science*, PubMed, EBSCO, y Scopus.

Resultados: Gracias al novedoso descubrimiento de la ferroptosis como impulsor de la muerte de células tumorales para tratar el cáncer, se han comenzado a desarrollar modelos teóricos que simulan el comportamiento de estas células y la complejidad en sistemas biológicos; que permiten encontrar procedimientos alternativos y menos invasivos contra esta y otras enfermedades.

Conclusiones: Los inductores e inhibidores tienen una función primordial a la hora de predecir la influencia en la sensibilidad a la ferroptosis; por lo que se indagó en los mecanismos de funcionamiento de estos, que facilitará la forma de inducir en mayor o menor grado la muerte celular y disminuir la población de células cancerígenas.

Palabras clave: cáncer; complejidad; ferroptosis; inductores; inhibidores; modelos biofísicoquímicos.

ABSTRACT

Introduction: Ferroptosis is a non-apoptotic process of regulated cell death that depends on the presence of iron ions in the intracellular medium. It is characterized by the accumulation of reactive species of oxidized lipids and free radicals in cell membranes. The inducers and inhibitors of this process circumstantially affect it, whose cellular response is used to develop models for cancer treatment.

Objective: To deepen the ferroptosis process focusing on inducers and inhibitors, the establishment of biophysiochemical models and therapeutic strategies for cancer treatment.

Methods: A review was carried out of the most significant studies on the subject, published in the Web of Science, PubMed, EBSCO and Scopus.

Results: Thanks to the novel discovery of ferroptosis as a conductor of tumor cell death to treat cancer, theoretical models have begun to be developed that simulate the behavior of these cells and the complexity in biological systems; that allow finding alternative and less invasive procedures against this and other diseases.

Conclusions: Inductors and inhibitors have a primary role in predicting the influence on sensitivity to ferroptosis; therefore, the mechanisms of operation of these were investigated, which will facilitate the way to induce cell death to a greater or lesser degree and reduce the population of cancer cells.

Keywords: cancer; complexity; ferroptosis; inducers; inhibitors; biophysiochemical models.

Recibido: 29/12/2022

Aceptado: 03/04/2023

Introducción

Las últimas dos décadas han sido testigos de una disminución en la mortalidad por cáncer debido al rápido desarrollo del diagnóstico de tumores y terapias integrales, dígase cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia;⁽¹⁾ sin embargo, las tasas de recurrencia y metástasis de algunos tumores siguen siendo altas. Es necesario destacar que las terapias convencionales para erradicar el cáncer son muy invasivas, poco específicas y provocan efectos secundarios no deseados.⁽¹⁾

La muerte celular es un aspecto importante del desarrollo y la homeostasis de los mamíferos está integrada con el estado fisiológico y patológico de un organismo. La adecuada orquestación de la muerte celular tanto espacial como temporal es fundamental para el desarrollo y, en consecuencia, el mal funcionamiento de los mecanismos de muerte celular puede contribuir a diversas enfermedades humanas.⁽²⁾

El mecanismo central por medio del cual actúan la mayoría de los procesos de muerte celular regulada (apoptosis, necroptosis, piroptosis y ferroptosis) es a partir de la ruptura de la integridad de la membrana celular.⁽³⁾

El proceso de apoptosis ha sido estudiado por alrededor de 30 años; sin embargo, la implementación de agentes terapéuticos que induzcan el proceso de apoptosis con pocos

efectos adversos resulta un desafío,⁽⁴⁾ ligado además a la resistencia que presentan varios tipos de cáncer a este proceso,⁽⁵⁾ propicia que el conocimiento acerca de otros tipos de muerte celular no apoptóticas resultan de vital interés para el tratamiento de la enfermedad.

La ferroptosis es un tipo de muerte celular programada dependiente del hierro, caracterizada por la acumulación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), como peróxidos de lípidos, radicales superóxido, radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno.⁽⁶⁾

Son muchos los inductores e inhibidores que inciden de manera circunstancial en el proceso de ferroptosis, pero la GPX4 (glutación peroxidasa 4) tiene un carácter especial por ser única dentro de la familia de la proteína GPX (glutación peroxidasa) en la inhibición directa de hidroperóxidos de fosfolípidos en membranas y lipoproteínas.

Por otra parte, el número de modelos que describen la dinámica de este proceso ligado al cáncer no son numerosos; sin embargo, las posibilidades que permite su utilización son varias. Estos son utilizados para entender la dinámica y leyes de crecimiento tumoral que sirvan de base para la puesta en práctica de terapias que ayuden a mitigar enfermedades.

El trabajo está organizado por un primer epígrafe donde se introduce el proceso de la ferroptosis, un segundo epígrafe aborda la importancia del metabolismo del hierro en su regulación, un tercero expone algunos de los principales inductores e inhibidores de la ferroptosis, y el último donde se mencionan los modelos matemáticos más recientes elaborados sobre el tema.

El objetivo del artículo fue profundizar sobre los principales inductores e inhibidores de ferroptosis en las células, los modelos y las estrategias y terapias clínicas basadas en ferroptosis para el tratamiento de varios tipos de tumores.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica basada en el proceso de la ferroptosis con un enfoque hacia los inductores e inhibidores, así como el establecimiento de modelos biofísicoquímicos y las estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer. La mayoría de estos artículos aparecen en las bases de datos *Web of Science*, PubMed, EBSCO y Scopus, que informaron sobre el proceso de la ferroptosis, por lo que se tuvo en cuenta los artículos que cumplieron con los criterios de selección.

Ferroptosis

La ferroptosis es un proceso no apoptótico de muerte celular regulada que depende de la presencia de iones hierro en el medio intracelular y que se encuentra caracterizado por la acumulación de especies reactivas de lípidos oxidados en las membranas celulares. La ejecución de este proceso no aparece modulado por una proteína en específico sino que el inicio y la ejecución de este aparece controlada por el metabolismo intracelular.⁽⁶⁾

Los lípidos constituyen clases de moléculas hidrofóbicas muy diversas con una variedad estructural excepcional y de vital importancia para la vida. Son el componente más encontrado en las membranas, y compartimentan los procesos bioquímicos desde el interior de la célula hasta el medio extracelular.

Si bien la función de la acumulación de especies de peróxidos de lípidos en las membranas

es vital para la ocurrencia del proceso de ferroptosis, la forma en la que estos ocasionan la muerte celular aún es desconocida.

Algunos modelos bioquímicos muestran que se debe a que dicha acumulación de peróxidos de lípidos genera alteraciones en las propiedades de la bicapa lipídica, como el aumento de la permeabilidad y curvatura de la membrana así como la formación de poros que debilitan su estructura.⁽⁷⁾ Por otra parte se postula que las especies de lípidos pueden interrumpir la localización y función de proteínas asociadas a las membranas.⁽⁸⁾

Además, se plantea que la descomposición de especies reactivas de oxígeno durante este proceso genera productos que pueden aumentar la permeabilidad de la membrana y al mismo tiempo ser tóxicos para la célula debido a su habilidad de reaccionar con las bases del ADN, proteínas y otras moléculas nucleofílicas.⁽⁹⁾ Hasta el momento la ferroptosis se ha observado en células renales tubulares,⁽¹⁰⁾ neuronas degeneradas, células senescentes⁽¹¹⁾ y células cancerosas incluyendo sarcomas y carcinomas.⁽⁹⁾

Es importante destacar que la ferroptosis se ha relacionado con enfermedades neurodegenerativas, degeneración renal y lesión isquémica en múltiples órganos.

Los estudios que utilizaron inhibidores de la ferroptosis han demostrado ser eficaces en el daño inducido por isquemia o reperfusión y en modelos de la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, lo que sugiere que la ferroptosis constituye un objetivo terapéutico prometedor para el tratamiento de estas enfermedades.⁽²⁾

Por otro lado, la posibilidad de aprovechar la ferroptosis como método para la terapia del cáncer también está ganando mucho interés. De hecho, el estudio original que condujo a la identificación de la erastina, un fármaco inductor de ferroptosis, tenía como objetivo la destrucción selectiva de células cancerosas mutantes en RAS.⁽¹²⁾ Desde entonces, múltiples líneas de investigación han sugerido la importante función de la ferroptosis en el desarrollo y tratamiento del cáncer.⁽²⁾

Metabolismo del hierro

Como se infiere con el nombre de “ferroptosis”, el requerimiento de hierro intracelular es una propiedad fundamental de la ferroptosis. Como un oligoelemento importante en el cuerpo humano, el hierro regula varios procesos biológicos y, por lo tanto, la desregulación del contenido o distribución de hierro puede resultar en una acumulación de hierro intracelular, lo que puede conducir al daño de células, tejidos y órganos.

Se han desarrollado, elaborados sistemas reguladores para mantener los niveles de hierro en concentraciones suficientes pero seguras en las células. Esta homeostasis del metabolismo del hierro se logra mediante la coordinación de la absorción, utilización, reciclaje, almacenamiento y exportación del hierro.⁽¹³⁾

Aunque los mecanismos exactos a través de los cuales funciona el hierro celular para facilitar la ferroptosis siguen sin estar claros, la homeostasis del hierro celular se reconoce como un factor regulador clave en la ferroptosis. Por lo tanto, cualquier cambio en la importación o exportación, almacenamiento o rotación de hierro tiene el potencial de afectar la sensibilidad a la ferroptosis.

La acumulación de hierro en el medio intracelular desempeña una función esencial en el proceso de peroxidación lipídica de las membranas celulares.⁽¹⁴⁾

Aunque el mecanismo exacto que lo describe permanece desconocido, no existe duda de la

función fundamental del metabolismo del hierro en el proceso de ferroptosis, debido a que: compuestos quelantes de hierro bloquean el proceso de ferroptosis; al incrementar los iones Fe^{2+} y Fe^{3+} en el medio intracelular⁽¹⁵⁾ inducen en este proceso, un suplemento exógeno de hierro aumenta la sensibilidad de las células hacia los inductores de la ferroptosis como la erastina;⁽⁶⁾ el exceso de hierro hemo y no hemo puede inducir directamente el proceso de ferroptosis;⁽¹⁶⁾ varias enzimas que contienen hierro como las ALOXs, NOXs y CYP son responsables de la producción de peróxidos de lípidos y además la producción de ROS por medio de la reacción de Fenton, promueven la peroxidación lipídica.⁽⁶⁾

Por lo tanto, múltiples reguladores involucrados en los procesos de almacenamiento, transporte y utilización de hierro pueden generar un aumento o disminución de la sensibilidad de las células al proceso de ferroptosis. Compuestos quelantes como la deferoxamina, el deferasirox, la deferiprona y el dexrazoxano hacen uso de su función como ligandos quelantes para inhibir el proceso de ferroptosis.

Muchos de estos compuestos ya cuentan con la aprobación de entidades reguladoras de medicamentos para su utilización en tratamientos de pacientes con sobredosis de hierro y como protectores del corazón ante los efectos cardiotoxicos de las antraciclina.⁽¹⁴⁾

Inhibidores e inductores

El glutatión (GSH) tiene una función importante en la supervivencia celular al circular entre la forma reducida u oxidada para funcionar como donante o aceptor de electrones. Esta función es fundamental, ya que participa en procesos como el plegamiento de proteínas y la defensa antioxidante.

En el contexto de la ferroptosis, el glutatión tiene una función importante para mantener la actividad de GPX4 y, como tal, la regulación de la homeostasis del glutatión dentro de las células puede influir en la sensibilidad a la ferroptosis. La ferroptosis se puede inducir con la inhibición directa de GPX4 en algunos contextos.⁽¹⁷⁾

Como miembro de la familia GPX, GPX4 comparte la función básica común de reducir los peróxidos donde se utiliza glutatión u otros compuestos que contienen tiol,⁽¹⁸⁾ y es único en la inhibición directa de hidroperóxidos de fosfolípidos en membranas y lipoproteínas; por lo tanto, es el único GPX esencial para el desarrollo.⁽¹⁹⁾ La GPX4 es una de las principales enzimas intracelulares implicadas en la hidrolización de peróxidos de lípidos, asegura así la reparación de las membranas celulares perturbadas por peróxido de lípidos.

En un paso de contrarregulación, la inhibición de GPX4 y el agotamiento de GSH inducen la activación de 12/15 lipoxigenasas (12/15-LOX), que están involucradas en la peroxidación de lípidos.^(20,21) Una vez que se activan 12/15-LOX, pueden atacar directamente la membrana mitocondrial que inducen la peroxidación lipídica local en las neuronas.^(21,22) Por tanto, aunque la visión actual de la ferroptosis favorece la idea de que la acumulación de peróxido de lípidos en la membrana plasmática conduce a la rotura celular,⁽⁷⁾ también se ha demostrado que los peróxidos de lípidos se acumulan en la membrana mitocondrial durante la ferroptosis.

Dado la función central de la autooxidación en la ejecución de la ferroptosis, las moléculas pequeñas que impactan directamente en el inicio y/o propagación de la reacción en cadena de radicales, también pueden contribuir a la inducción de ferroptosis.

Como los agentes que mejoran la disponibilidad de, o administran, hierro con actividad

redox, o que reaccionan con el hierro (u otros donantes de electrones endógenos) para producir radicales iniciadores, pueden inducir y/o sensibilizar a las células a la ferroptosis.^(23,24) De hecho, el tratamiento con hidroperóxidos lipofílicos (de origen natural o sintético) o PUFA que producen fácilmente hidroperóxidos, como los ácidos linoleico y araquidónico, y los ácidos linolénico y α -eleostearico conjugados más potentes (α -ESA), se sabe que sensibiliza las células a la ferroptosis.

Un ejemplo interesante del primero es el endoperóxido FINO2, porque además de contribuir al inicio de la autooxidación mediado por hierro, también hay evidencia de que afecta la función de GPX4, lo que sugiere un mecanismo multifacético.⁽²⁵⁾

Asimismo, los agentes que inducen la expresión de LOX pueden producir niveles de hidroperóxido celular más altos, que harían que las células sean más sensibles a la ferroptosis.

La desactivación del mecanismo por el cual los fosfolípidos peroxidados se eliminan de la membrana celular es otra estrategia para acelerar la autoiniciación, por ejemplo, la fosfolipasa A2. Se ha demostrado que los inhibidores, como RHC-80267, sensibilizan las células a la ferroptosis inducida por α -ESA.⁽²⁶⁾ Además, la inhibición de FSP1 puede sensibilizar a las células al tratamiento con inductores de ferroptosis canónicos, como RSL3 o ML210.⁽²⁷⁾

La GPX4 es una selenoproteína miembro de la familia de las glutatión peroxidasa.⁽²⁸⁾ Como se había dicho anteriormente su principal función es la de reducir especies de hidroperóxidos de lípidos a alcoholes a expensas de la oxidación del glutatión (GSH).⁽²⁹⁾ Su estructura monomérica y tamaño pequeño hacen que dentro de todas las glutatión peroxidasa sea la que pueda reducir hidroperóxidos muy complejos.⁽²⁸⁾ Debido a que el proceso de ferroptosis es ejecutado por la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), especialmente hidroperóxidos de lípidos, la GPX4 constituye el inhibidor por excelencia del proceso de ferroptosis.^(30,31) Desde que el proceso de ferroptosis fue identificado como un mecanismo de muerte celular varios compuestos han sido reconocidos como inhibidores e inductores de este. Se ha utilizado un enfoque de perfiles de metabolómica para identificar los reguladores de la ferroptosis, se pudo mostrar que los FIN de clase I (compuestos inductores de la ferroptosis) como la erastina, inducen el proceso al agotar el glutatión celular (GSH), que constituye el cofactor utilizado por la GPX4 en su acción reductora.⁽¹⁷⁾ Además de una segunda clase de compuestos inductores de la ferroptosis como el RSL3 realizan esta función inductora a partir de enlazarse a la GPX4 e inhibir la acción catalizadora.⁽¹⁷⁾

Si bien la acción de los FIN II sobre la GPX4 es de forma directa, los FIN I como la erastina lo hacen de forma diferente. Esta última inhibe el sistema Xc- que está compuesto por dos subunidades (SLC3A2 y SLC7A11).⁽³²⁾ La función esencial de la SLC7A11 es controlar el transporte de cistina y glutamato entre los medios intracelular y extracelular.⁽³³⁾ En especial la cisteína, es la forma reducida de la cistina, posee una función esencial como inhibidor del proceso de la ferroptosis ya que esta constituye el precursor inicial en el proceso de síntesis del GSH.⁽⁶⁾ Además, estudios recientes muestran que la cisteína actúa como activador de la proteína mTORC1, cuya función principal es la síntesis de un determinado número de proteínas dentro de las que se encuentra la GPX4, traza un enlace entre la cisteína y la

GPX4.^(34,35) Diversos análisis realizados muestran que la combinación de tratamientos con agentes que inhiben la acción de la mTORC1 y otros que inducen la ferroptosis como la IKE (un análogo de la erastina) suprime el crecimiento de tumores PDX (xenoinjerto derivado del paciente) de mejor manera que si fueran utilizados por separado.⁽³⁵⁾ Adicionalmente la cisteína constituye la fuente principal de átomos de azufre usados en los procesos de formación de enramados (clústeres) Fe/S. De hecho un debilitamiento genético de la acción de la NFS1 la cisteína desulfurasa, es la enzima responsable de extraer el azufre de la cisteína para su uso en la biogénesis de grupos de Fe/S, sensibiliza a los inductores de la ferroptosis in vitro e in vivo.⁽³⁶⁾

Existen varias líneas de células cancerígenas que aún bajo la inhibición de la GPX4 muestran resistencia al proceso de ferroptosis.^(37,38) Esto evidencia la existencia de un sistema que actúa paralelamente al sistema xC-/cisteína/GPX4 en la reducción de especies de peróxidos de lípidos. Específicamente la sobreexpresión de la FSP1 (proteína supresora de la ferroptosis I) en cultivos celulares muestra una protección robusta ante inductores farmacológicos y genéticos del proceso de ferroptosis.⁽²⁷⁾

El mecanismo de acción específico de esta proteína es su capacidad de regenerar la forma reducida de la coenzima Q10 (CoQ10-H2) usando la enzima NAD(P)H,⁽²⁷⁾ actuando la forma reducida de la coenzima Q10 como un excelente atrapador de radicales oxigenados.⁽³⁹⁾ Esta función antiferroptótica fue evaluada independientemente de los niveles de GSH celular, la actividad de la GPX4 y el contenido de ácidos grasos poliinsaturados oxidados, muestra que la FSP1 no interfiere en los mecanismos canónicos del proceso de ferroptosis.⁽²⁷⁾

La identificación de esta proteína constituye un paso importante ya que los tumores resistentes a terapias que utilizan la ferroptosis solo responden a la completa inactivación de la GPX4. De hecho, en ratones con xenoinjertos humanos, se comprobó que el crecimiento de los tumores H460, solo puede ser ralentizado por la eliminación concomitante de GPX4 y FSP1, mientras que, si solo se afecta la GPX4, crecen normalmente.⁽⁴⁰⁾

Otro de los biomarcadores del proceso de ferroptosis que se encuentra firmemente ligado al proceso de acumulación de especies de peróxidos de lípidos lo constituye el miembro 4 de la familia de cadena larga de acil-CoA sintetasa (ACSL4).⁽⁴¹⁾ Las evidencias de la importante función de esta proteína en el proceso de ferroptosis son numerosas.

Se demostró que el silenciamiento genético de la ACSL4 resulta en una resistencia al proceso de ferroptosis en células murinas y humanas;⁽⁴¹⁾ además, la inhibición de la ACSL4 por medio de la utilización de siRNA (short interfering RNA, por sus siglas en inglés), (ARN pequeño de interferencia o de silenciamiento), resulta en la inhibición del proceso de ferroptosis inducido por la erastina, mientras que la sobreexpresión de la ACSL4 restaura la sensibilidad del proceso de ferroptosis.⁽⁴²⁾

Los estudios realizados muestran la posibilidad de utilizar esta proteína como blanco en las terapias para el tratamiento de las enfermedades asociadas con el proceso de muerte celular por ferroptosis, las opciones reales se topan con varias limitaciones. Por ejemplo: estudios in vivo muestran que la inhibición tanto genética como farmacológica de esta proteína obstruye el proceso de ferroptosis pero además genera daños en órganos y tejidos;⁽⁴¹⁾

Sin embargo, otros estudios realizados generan confusión acerca de los efectos que ocasiona

una disminución en la expresión de la ACSL4, ya que la mayoría de los ratones deficientes de ACSL4 murieron en el útero, pero aquellos ratones de género masculino supervivientes mostraron un comportamiento normal, por otra parte las hembras deficientes de ACSL4 resultaban quedar preñadas con menor frecuencia y las que lo lograban producían camadas pequeñas con cambios morfológicos llamativos en el tejido uterino y una degeneración anormal del cuerpo.⁽⁴³⁾

Por otra parte han sido reportados medicamentos aprobados por entidades reguladoras que se enfocan en la ACSL4 para prevenir el proceso de la ferroptosis. Uno de ellos son las tiazolidinedionas (TZDs) que se encuentran disponibles como sensibilizadoras de la insulina y actúan como inhibidoras selectivas de la ACSL4.⁽⁴⁴⁾ El uso de TZDs como la rosiglitazona, la pioglitazona o la troglitazona protegen las células contra el proceso de la ferroptosis, mediada por los efectos de la RSL3 (inductor de ferroptosis).

De forma interesante se reportó que la inhibición farmacológica con pioglitazona disminuye el riesgo de padecer demencia en humanos.⁽⁴⁵⁾ A pesar de las dudas existentes alrededor de los mecanismos en los que actúa esta proteína es innegable su acción como biomarcador del proceso de la ferroptosis y se erige como un objetivo terapéutico en enfermedades asociadas con este proceso.

Existe un gen supresor de tumores que es importante para regular el crecimiento, la diferenciación y la muerte de las células. Este es el gen p53 y se encontró que células con este gen silenciado y tratadas con ROS no modificaban su actividad de forma significativa, más aún, tras la activación del gen p53 estas morían. Se conoce además que inhibe la actividad del sistema Xc y algunos de los genes activados por este factor de transporte (como SAT1) inducen peroxidación lipídica y ferroptosis inducidas por ROS.

Otros estudios han demostrado que p53 inhibe la ferroptosis en ciertos tipos de células. En algunos casos, con una inducción de p53 en conjunto con un tratamiento de erastina, las células eran insensibles al estímulo de muerte celular.⁽⁴⁶⁾ Se cree que p53 regula la ferroptosis, pero el mecanismo específico requiere investigarse con más profundidad.

Como se ha podido apreciar el proceso de la ferroptosis es regulado por complejos mecanismos metabólicos, por lo que perturbarlos en células tumorales se ha convertido en una tendencia para generar estrategias que traten esta enfermedad. Por ejemplo: los factores que favorecen el crecimiento tumoral (como la acumulación de hierro, la síntesis de ácidos grasos, el flujo autofágico mejorado y la EMT (transición epitelial-mesenquimal) aumentan la susceptibilidad a la ferroptosis en muchos tipos de cáncer, como el cáncer de páncreas, el cáncer de mama, el NSCLC y el melanoma.⁽⁴⁷⁾ Las estrategias clínicas pasan por la utilización de medicamentos que posean actividad proferroptótica como sorafenib, sulfasalazina, estatinas y artemisinina, dentro de las cuales varios tipos de estatinas parecen ser los mejores candidatos terapéuticos.⁽⁴⁸⁾

Los mejores resultados parecen ser alcanzados cuando los medicamentos con capacidad proferroptótica son utilizados de manera combinada con terapias convencionales como inmunoterapia y radioterapia. Si bien el proceso de muerte celular inducido por el proceso de la ferroptosis, radica como una herramienta esencial a la hora de tratar varios tipos de cáncer que son resistentes a las terapias convencionales, no todos los tipos de tumores son susceptibles a este. Para evaluar cuáles serían los más susceptibles por necesario reconocer

tres criterios: (niveles de hierro, expresión genética y mutaciones). Los tumores con sobreexpresión de hierro como carcinoma hepatocelular (CHC),⁽⁴⁹⁾ adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC),⁽⁵⁰⁾ cáncer de mama⁽⁵¹⁾ y el cáncer de pulmón de células no pequeñas⁽⁵²⁾ podrían ser sensibles a los efectos de agentes que promueven el proceso de ferroptosis. Por otra parte, inhibidores de la subunidad SLC7A11 podrían ser particularmente efectivos contra tumores que se caracterizan por sobre expresarlo, como el cáncer de esófago y glioblastoma multiforme.

La modulación positiva y negativa de la ferroptosis tiene un potencial terapéutico emocionante y esencialmente sin explotar: la inhibición de la ferroptosis se puede utilizar en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades degenerativas, y la inducción de la ferroptosis puede ser aplicable para las neoplasias malignas difíciles de tratar y resistentes a la terapia estándar.⁽⁵³⁾ A diferencia de otros procesos de muerte celular, la ferroptosis es un proceso muy atractivo para atacar, ya que (probablemente) solo opera cuando las condiciones patológicas son el principal impulsor de la disfunción tisular, mientras que muchas otras formas de muerte celular son secundarias como resultado de procesos necroinflamatorios.⁽⁵⁴⁾

Modelos

El uso de modelos biofísicoquímicos que permitan describir el comportamiento de una determinada enfermedad bajo disímiles condiciones, constituye una herramienta esencial a la hora de entender su funcionamiento. Los modelos enfocados al cáncer son utilizados para entender su dinámica y leyes de crecimiento tumoral. Relacionados al proceso de la ferroptosis existen algunos modelos que buscan esclarecer las bases de su funcionamiento y cómo afecta este al proceso de crecimiento tumoral.

Con el objetivo de realizar un análisis de los pasos críticos del proceso, se generó un modelo matemático que mostraba cómo la sensibilidad ante el proceso de la ferroptosis dependía de la actividad de múltiples cascadas metabólicas.⁽⁵⁵⁾ Por otra parte, también se realizaron simulaciones dinámicas moleculares para evaluar los efectos de la acumulación de diferentes tipos de especies de peróxidos de lípidos en las propiedades de las membranas, para así esclarecer la forma en la que se ejecuta la muerte celular regulada por este proceso.⁽⁷⁾

En el 2021 se desarrolló un modelo en ecuaciones diferenciales que permite relacionar el proceso de crecimiento avascular y vascular del cáncer con la ferroptosis, que evidencia el aumento de las especies de peróxidos de lípidos que inducen la muerte celular, disminuye así la complejidad del cáncer tratado como un sistema complejo.⁽⁵⁶⁾ El número de modelos que describen la dinámica de este proceso ligado al cáncer no son numerosos; sin embargo, las posibilidades que permite su utilización son varias. Por ejemplo: la confección de modelos cronoterapéuticos asociados al proceso de la ferroptosis que posibiliten evaluar los tiempos óptimos para llevar a cabo terapias más efectivas; la generación de modelos que evalúen el efecto del proceso de ferroptosis en el proceso de transición epitelialmesenquimal, así como modelos que describan el efecto de realizar terapias conjuntas son algunos de los espacios donde pueden arrojar luz este tipo de herramientas matemáticas.

Se concluye que gracias al novedoso descubrimiento de la ferroptosis como impulsor de la muerte de células tumorales para tratar el cáncer, se han podido desarrollar modelos teóricos que simulan el comportamiento de estas células y la complejidad en sistemas biológicos; así

como la posibilidad de encontrar procedimientos alternativos y menos invasivos contra esta y otras enfermedades.

Adicionalmente, los inductores e inhibidores de ferroptosis desempeñan una función primordial a la hora de predecir la influencia en la sensibilidad a la ferroptosis; por lo tanto, indagar en los mecanismos de funcionamiento de estos facilitará la forma de inducir en mayor o menor grado la muerte celular y disminuir la población de células cancerígenas.

Agradecimientos

Los autores del estudio agradecemos a los profesores Dr. A Alzola y al Dr. Germinal, *in memoriam* por el apoyo y el estímulo para llevar a cabo esta investigación. Agradecemos, además, a la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), a través de su Programa de Estancias de Investigaciones (PREI), y al Centro Peninsular en Humanidades y Ciencias Sociales, donde se desarrolló buena parte de este estudio.

Referencias bibliográficas

1. Wang H, Lin D, Yu Q, Li Z, Lenahan C, Dong Y, *et al.* A promising future of ferroptosis in tumor therapy. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:629150. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2021.629150>
2. Kim MJ, Yun GJ, Kim SE. Metabolic regulation of ferroptosis in cancer. *Biology Basel.* 2021;10(2):83. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biology10020083>
3. Magtanong L, Ko PJ, Dixon SJ. Emerging roles for lipids in non-apoptotic cell death. *Cell Death Differ.* 2016;23(7):1099-109. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2016.25>
4. Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(7):395-417. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-020-0341-y>
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
6. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
7. Agmon E, Solon J, Bassereau P, Stockwell BR. Modeling the effects of lipid peroxidation during ferroptosis on membrane properties. *Sci Rep.* 2018;8(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-23408-0>
8. van den Brink-van der Laan E, Killian JA, de Kruijff B. Nonbilayer lipids affect peripheral and integral membrane proteins via changes in the lateral pressure profile. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1666(1-2):275-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamen.2004.06.010>
9. Stockwell BR, Friedmann JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, *et al.* Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell.* 2017;171(2):273-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
10. Friedmann JP, Schneider M, Proneth B, Tyurina Y, Tyurin VA, Hammond VJ, *et al.* Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol.* 2014;16(12):1180-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb3064>

11. Masaldan S, Bush AI, Devos D, Rolland AS, Moreau C. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:221-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.033>
12. Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol.* 2008;15(3):234-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2008.02.010>
13. Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu Rev of Physiol.* 2007;69:69-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.146/annurev.physiol.69.031905.164337>
14. Chen X, Yu C, Kang R, Tang D. Iron metabolism in ferroptosis. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:590226. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2020.590226>
15. Hou W, Xie Y, Song X, Sun X, Lotze MT, Zeh HJ, *et al.* Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy.* 2016;12(8):1425-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/15548627.2016.1187366>
16. Li Q, Han X, Lan X, Gao Y, Wan J, Durham F, *et al.* Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain. *JCI Insight.* 2017;2(7):e90777. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.90777>
17. Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, *et al.* Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell.* 2014;156(1-2):317-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010>
18. Conrad M, Friedmann JP. Glutathione peroxidase 4 (Gpx4) and ferroptosis: what's so special about it? *Mol Cell Oncol.* 2015;2(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/23723556.2014.995047>
19. Yant LJ, Ran Q, Rao L, Van Remmen H, Shibatani T, Belter JG, *et al.* The selenoprotein GPX4 is essential for mouse development and protects from radiation and oxidative damage insults. *Free Radic Biol Med.* 2003;34(4):496-502. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)01360-6](http://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)01360-6)
20. Seiler A. Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent-and AIF-mediated cell death. *Cell Metab.* 2008;8(3):237-48. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.07.005>
21. Pallast S, Arai K, Wang X, Lo EH, van Leyen K. 12/15-Lipoxygenase targets neuronal mitochondria under oxidative stress. *J Neurochem.* 2009;111(3):882-9. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1741-4159.2009.06379>
22. Krainz T, Gaschler MM, Lim C, Sacher JR, Stockwell BR, Wipf P. A mitochondrial-targeted nitroxide is a potent inhibitor of ferroptosis. *ACS Cent Sci.* 2016;2(9):653-9. DOI: <http://doi.org/10.1022/acscentsci.66b00199>
23. Shen Z, Song J, Yung BC, Zhou Z, Wu A, Chen X. Emerging strategies of cancer therapy based on ferroptosis. *Adv Mater.* 2018;30(12):1704007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/adma.201704007>
24. Kim SE, Zhang L, Ma K, Riegman M, Chen F, Ingold I, *et al.* Ultrasmall nanoparticles induce ferroptosis in nutrient-deprived cancer cells and suppress tumour growth. *Nat Nanotechnol.* 2016;11(11):977-85. DOI: <http://doi.org/10.1038/nnano.2016.164>
25. Gaschler MM, Andia AA, Liu H, Csuka JM, Hurlocker B, Vaiana CA, *et al.* FINO2 initiates ferroptosis through GPX4 inactivation and iron oxidation. *Nat Chem Biol.*

- 2018;14(5):507-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41589-018-0031-6>
26. Beatty A, Singh T, Tyurina YY, Nicolas E, Maslar K, Zhou Y, *et al.* Conjugated linolenic fatty acids trigger ferroptosis in triple-negative breast cancer. *BioRxiv*. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/556084>
27. Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, *et al.* FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*. 2019;575(7784):693-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1707-0>
28. Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(5):3289-03. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>
29. Ursini F, Maiorino M, Gregolin C. Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Int J Tissue React*. 1986;8(2):99-103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nih.gov/3700006>
30. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res*. 1998 [acceso 14/11/2021];39(8):1529-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nih.gov/9717713/>
31. Brigelius-Flohé R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radic Biol Med*. 1999;27(9-10):951-65. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00173-2](http://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00173-2)
32. Shin C-S, Mishra P, Watrous JD, Carelli V, D'Aurelio M, Jain M, *et al.* The glutamate/cystine xCT antiporter antagonizes glutamine metabolism and reduces nutrient flexibility. *Nat Commun*. 2017;8(1):15074. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms15074>
33. Sato M, Onuma K, Domon M, Hasegawa S, Suzuki A, Kusumi R, *et al.* Loss of the cystine/glutamate antiporter in melanoma abrogates tumor metastasis and markedly increases survival rates of mice. *Int J Cancer*. 2020;147(11):3224-35. DOI: <http://doi.org/10.1002/ijc.33262>
34. Poltorack CD, Dixon SJ. Understanding the role of cysteine in ferroptosis: progress & paradoxes. *FEBS J*. 2022;289(2):374-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/febs.15842>
35. Zhang Y, Swanda RV, Liu X, Wang C, Lee H, Lei G, *et al.* mTORC1 couples cyst(e)ine availability with GPX4 protein synthesis and ferroptosis regulation. *Nature communications*. 2021;12(1):1-14. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21841-w>
36. Alvarez SW, Sviderskiy VO, Terzi EM, Papagiannakopoulos T, Moreira AL, Adams S, *et al.* NFS1 undergoes positive selection in lung tumours and protects cells from ferroptosis. *Nature*. 2017;551(7682):639-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature24637>
37. Viswanathan VS, Ryan MJ, Dhruv HD, Gill S, Eichhoff OM, Seashore-Ludlow B, *et al.* Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. *Nature*. 2017;547(7664):453-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature23007>
38. Hangauer MJ, Viswanathan VS, Ryan MJ, Bole D, Eaton JK, Matov A, *et al.* Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition. *Nature*. 2017;551(7679):247-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature24297>
39. Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(12):4879-83. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.87.12.4879>
40. Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, Magtanong L, Ford B, Tang PH, *et al.* The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*.

- 2019;575(7784):688-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1705-2>
41. Müller T, Dewitz C, Schmitz J, Schröder AS, Bräsen JH, Stockwell BR, *et al.* Necroptosis and ferroptosis are alternative cell death pathways that operate in acute kidney failure. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(19):3631-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-017-2547-4>
42. Yuan H, Li X, Zhang X, Kang R, Tang D. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;478(3):1338-43. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.08.124>
43. Cho YY, Kang MJ, Sone H, Suzuki T, Abe M, Igarashi M, *et al.* Abnormal uterus with polycysts, accumulation of uterine prostaglandins, and reduced fertility in mice heterozygous for acyl-CoA synthetase 4 deficiency. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;284(4):993-7. DOI: <http://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5065>
44. Kim JH, Lewin TM, Coleman RA. Expression and characterization of recombinant rat acyl-CoA synthetases 1, 4, and 5: selective inhibition by triacsin C and thiazolidinediones. *Journal of Biological Chemistry.* 2001;276(27):24667-73. DOI: <http://doi.org/10.1074/jbc.M010793200>
45. Heneka MT, Fink A, Doblhammer G. Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia: Pioglitazone in Dementia. *Ann Neurol.* 2015;78(2):284-94. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.24439>
46. Ou Y, Wang SJ, Li D, Chu B, Gu W. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(44):E6806-12. DOI: <http://doi.org/10.1073/pna.1607152113>
47. Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(5):280-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-020-00462-0>
48. Li Y, He X, Ding Y, Chen H, Sun L. Statin uses and mortality in colorectal cancer patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2019;8(6):3305-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.2151>
49. Sun X, Ou Z, Chen R, Niu X, Chen D, Kang R, *et al.* Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology.* 2016;63(1):173-84. DOI: <http://doi.org/10.1002/hep.28251>
50. Zhu S, Zhang Q, Sun X, Zeh HJ, Lotze MT, Kang R, *et al.* HSPA5 Regulates Ferroptotic Cell Death in Cancer Cells Ferroptosis in Pancreatic Cancer. *Cancer research.* 2017;77(8):2064-77. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130223>
51. Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, *et al.* ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol.* 2017;13(1):91-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.2239>
52. Poursaitidis I, Wang X, Crighton T, Labuschagne C, Mason D, Cramer SL, *et al.* Oncogene-selective sensitivity to synchronous cell death following modulation of the amino acid nutrient cystine. *Cell Rep.* 2017;18(11):2547-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.054>
53. Conrad M, Friedmann JP, Vandenabeele P, Stockwell BR. Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):348-66. DOI:

<http://doi.org/10.1038/nrd.2015.6>

54. Proneth B, Conrad M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link. Cell Death Differ. 2019;26(1):14-24. <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-018-0173-9>

55. Konstorum A, Tesfay L, Paul BT, Torti FM, Laubenbacher RC, Torti SV. Systems biology of ferroptosis: A modeling approach. Journal of Theoretical Biology. 2020;493:110222. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2020.110222>

56. Nieto-Villar JM, Mansilla R. Ferroptosis as a Biological Phase Transition I: avascular and vascular tumor growth. Physics. Biological Physics. 2021,18:35 DOI: <http://doi.org/10.48550/arXiv.2109.02476>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.