



靶向铁死亡增强胶质母细胞瘤的辐射敏感性*

蒋希忠¹⁾ 乔诗宇¹⁾ 姜 瞳²⁾ 阎 英^{2)**} 徐 莹²⁾ 吴 彤²⁾

(¹⁾ 中国医科大学北部战区总医院研究生培养基地, 沈阳 110016; ²⁾ 北部战区总医院放射治疗科, 沈阳 110016)

摘要 胶质母细胞瘤是一种高度恶性的脑肿瘤, 具有快速生长、广泛浸润、高致死率的特点。放射治疗是利用电离辐射杀伤肿瘤细胞作为治疗胶质母细胞瘤的重要手段。由于胶质瘤患者五年生存率极低, 因此迫切需要一些新的有效治疗策略。近年来, 铁死亡作为一种新型的调节性细胞死亡方式, 在胶质母细胞瘤的治疗中发挥了重要作用。已有研究揭示了铁死亡的关键过程, 包括细胞内铁蓄积、活性氧产生、脂质过氧化、谷胱甘肽过氧化物酶4和胱氨酸-谷氨酸反向转运体活性抑制。研究表明, 辐射可以通过产生活性氧、抑制抗氧化系统信号轴、耗竭谷胱甘肽、上调酰基辅酶A合成酶长链家族成员4以及诱导自噬来触发铁死亡。在放射治疗中可通过诱导铁超载、破坏抗氧化系统和线粒体功能等途径靶向铁死亡来增强胶质母细胞瘤的辐射敏感性。靶向铁死亡的辐射增敏治疗策略在胶质瘤的治疗中具有重要的潜在价值。本文综述了铁死亡及其发生机制, 分析辐射诱导铁死亡的分子机理, 介绍了调控铁死亡在提高胶质母细胞瘤放疗敏感性方面的应用和挑战, 可为改善胶质母细胞瘤的治疗现状提供参考。

关键词 胶质母细胞瘤, 辐射, 铁死亡, 辐射增敏

中图分类号 R739.41, R815.2

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0342

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤之一, 表现为弥漫性、浸润性生长和对各种联合治疗的抵抗。胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是胶质瘤中最常见、恶性程度最高、预后最差的一种类型。尽管目前的临床治疗包括手术切除、放疗、替莫唑胺化疗、新型分子靶向治疗和免疫治疗, GBM患者的中位生存期仅为1年左右^[1-2]。放射治疗是GBM的重要治疗方式之一, 其依赖于电离辐射来根除肿瘤细胞, 约60%~70%患者在治疗过程中需接受放射治疗作为术后放疗或新辅助放疗^[3]。然而, 在放疗的过程中, 由于DNA修复的激活和细胞凋亡的抑制所产生的放疗抵抗阻碍了恶性胶质母细胞瘤的治疗效果^[4]。铁死亡由Dixon等^[5]于2012年首次提出, 它是一种由过度脂质过氧化诱导的铁依赖性细胞死亡方式。虽然铁死亡在肿瘤治疗中的应用还处于探索阶段, 但是它作为一种新型的细胞死亡形式, 为肿瘤治疗提供了一个全新的思路。促进肿瘤细胞铁死亡的发生, 可作为辐射增敏的途径之一来增强电离辐射对肿瘤细胞的杀伤效果, 为胶质母细胞瘤的患者带来更多的治疗选

择。本文将综合现有研究对辐射诱导铁死亡的作用机制以及靶向铁死亡提高脑胶质瘤的放疗敏感性的策略进行全面、系统的综述。

1 铁死亡及其发生机制

根据细胞死亡命名委员会的最新建议, 将细胞死亡分为意外细胞死亡和调节性细胞死亡两种类型, 主要区别在于后者可通过物理或化学药物等手段进行干预调节。近年来, 铁死亡作为一种新出现的调节性细胞死亡模式, 引起了学者们广泛的兴趣。发生铁死亡的细胞在形态学、生化和遗传学上与细胞凋亡、坏死和自噬等其他调节性细胞死亡类型不同^[6]。细胞发生铁死亡的过程包括细胞内铁蓄积、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生、脂质过氧化、谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 和胱氨酸-谷氨

* 中国博士后科学基金 (2023M734296) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 17790997711, E-mail: yanyingdoctor@sina.com

收稿日期: 2023-08-29, 接受日期: 2023-11-27

酸反向转运体 (cystine/glutamate antiporter system, SystemXc-) 活性抑制^[5]。在形态学上具有特征性的超微结构变化, 如线粒体膜密度变大, 线粒体体积缩小, 同时内嵴的结构消失, 外膜出现破裂, 但细胞核体积没有明显的变化, 核内的染色体结构也不会消失^[7]。研究显示, 可通过多条途径调控肿瘤细胞铁死亡, 包括抗氧化系统、多不饱和脂肪酸的合成及氧化、铁代谢等。

1.1 抗氧化系统

面对复杂多变的肿瘤微环境, 细胞也会建立适当的防御铁死亡机制, 最具特色的抗氧化防御体系是 SystemXc-/谷胱甘肽 (glutathione, GSH) / GPX4 轴。SystemXc-作为一种跨膜蛋白, 由轻链溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 和重链溶质载体家族 3 成员 2 (recombinant solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 组成, SLC7A11 是 SystemXc-的主要功能亚基, 可调节细胞外半胱氨酸进入细胞和细胞内谷氨酸出细胞, 还可以刺激谷胱甘肽的生成, 维持细胞正常的脂肪酸代谢^[8]。SystemXc-介导胱氨酸的摄取合成 GSH 来维持细胞内 GSH 的含量, GSH 是许多抗氧化酶 (包括 GPX4) 的辅助因子。GPX4 最初是一种通过生化纯化发现的硒蛋白, 是催化哺乳动物细胞中脂质过氧化物减少从而降低毒性的主要酶^[9]。铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 对 GPX4 活性抑制引起的铁死亡具有保护作用。在研究中发现, FSP1 利用 NAD(P)H 催化泛醌 (又称辅酶 Q10) 的再生, 而还原型辅酶 Q10 通过捕获介导脂质过氧化的过氧自由基抑制铁死亡^[10]。二氢乳清酸脱氢酶 (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) 是一种定位于线粒体内膜中的酶。DHODH 与线粒体 GPX4 (独立于胞质 GPX4 或 FSP1) 平行运行, 通过将泛醌还原为泛醇 (COQH2) 来抑制线粒体内膜中的铁死亡^[11]。胞质和线粒体中的 GPX4、质膜上的 FSP1 和线粒体中的 DHODH 三者构成针对铁死亡的抗氧化保护系统。

1.2 磷脂过氧化

含有多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 的磷脂过氧化和 ROS 的产生构成铁死亡的核心事件。芬顿反应产生的 ROS 与细胞膜或细胞器膜上的 PUFA 相互作用, 生成有毒的磷脂氢过氧化物, 无限制的磷脂过氧化是铁死亡的标志^[12]。有研究表明, 一些重要的酶类导致脂质过

氧化的发生, 比如酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 和脂氧合酶 (lipoxygenases, LOXs) 等。ACSL4 作为关键的脂质代谢酶和 LPCAT3 激活游离的长链多不饱和脂肪酸, 特别是花生四烯酸与辅酶 a 连接, 从而促进多不饱和脂肪酸的酯化成磷脂, 并最终促进磷脂过氧化物 (PLOOHs) 的生成^[13]。

1.3 铁代谢

铁是细胞执行各种生物功能所需的基本微量元素。在人体内, 铁分布和含量的异常可能会扰乱人体生理功能^[14]。铁的吸收是由铁盐通过肠道中的铁还原酶被还原为 Fe^{2+} , Fe^{2+} 通过刷状缘进入肠上皮细胞。 Fe^{2+} 被氧化成 Fe^{3+} 通过结合转铁蛋白在血液中运输^[15], 然后通过细胞膜上的转铁蛋白受体进入细胞定位在细胞核内并还原为 Fe^{2+} , 最终在二价金属离子转运体的介导下释放到细胞质中。铁蛋白是将过量的 Fe^{2+} 转化为 Fe^{3+} 的重要组成部分, 是获取铁元素并在不同细胞类型之间进行分配的重要载体^[16]。核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 可以根据细胞内铁的含量调节铁蛋白自噬从而维持细胞内铁的平衡^[17]。如果大量的 Fe^{2+} 在细胞质中集聚形成不稳定的铁池, 细胞内不稳定铁的部分异常增加, 便会触发芬顿反应诱导 ROS 的形成进而导致铁死亡的发生^[18]。体外研究显示, 去铁胺 (铁螯合剂) 可以阻断细胞铁死亡的产生^[19]。血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HMOX1) 还通过催化血红素降解释放铁来调节铁死亡, 从而致铁过载并诱导脂质过氧化^[20]。HMOX1 的过表达增加细胞内铁含量, 并使肿瘤细胞通过 Nrf2/HMOX1 轴对铁死亡途径敏感^[21]。许多导致铁死亡反应的过程通过改变细胞不稳定铁的含量来改变细胞对铁死亡的敏感性。

2 辐射与铁死亡

放射治疗使用高能电离辐射通过光电效应和康普顿效应直接导致 DNA 损伤。除此之外, 电离辐射还可以通过间接效应分解细胞内的水分子并刺激氧化酶产生过氧自由基, 进而造成细胞损伤^[22]。随着研究的深入, 已经发现电离辐射除广泛诱导细胞凋亡外还诱导铁死亡。辐射诱导铁死亡的机制从以下几个方面阐述 (图1)。

2.1 电离辐射诱导ROS形成导致铁死亡

暴露在辐射中的肿瘤细胞会在细胞内增加大量ROS, 包括超氧阴离子、羟自由基和过氧化氢^[23]。电离辐射诱导的ROS主要通过破坏细胞中的DNA、脂质和蛋白质等物质来促进肿瘤细胞的死亡。当辐射诱导的ROS水平超过自身抗氧化能力时, 肿瘤细胞会发生多种细胞死亡, 例如细胞凋亡、自噬、铁死亡等。电离辐射和铁死亡都与ROS有关, ROS可以视为辐射和铁死亡之间的桥梁。电离辐射提高了癌细胞内ROS水平, 并且呈现剂量和次数依赖性^[24]。辐射诱导的ROS可以从PUFA中去除电子形成脂肪酸自由基 (polyunsaturated fatty acids, PUFA \cdot), PUFA \cdot 与分子氧迅速反应生成脂质过氧基 (PUFA-OO \cdot) 并通过芬顿反应形成脂质氢过氧化物 (PUFA-OOH), 导致膜脂质的脂质过氧化, 最终导致铁死亡。

2.2 电离辐射上调关键酶ACSL4的表达导致铁死亡

ACSL4是脂质代谢的重要调节因子, 作为铁死亡的特异性生物标志物和驱动因素, 通过改变细胞内脂质的组成来影响细胞对铁死亡的敏感性^[25]。

活化ACSL4可催化含PUFA的磷脂重塑, 并促进脂质过氧化物的积累, 从而导致铁死亡^[26]。有研究显示, 辐射不仅诱导ROS的产生还上调ACSL4的表达^[27], 促进脂质过氧化物的生成, 从而与ROS一起驱动细胞内的脂质过氧化, 促进铁死亡的发生^[28]。

2.3 电离辐射通过耗竭GSH促进铁死亡

SLC7A11可促进GSH合成并减少PL-OOH的产生, 从而减少铁死亡的发生。辐射会激活ATM抑制SLC7A11的表达从而导致GSH耗竭并促进铁死亡^[29-30]。然而有趣的是, 也有文献记载, 低剂量 (6 Gy 24 h或者8 Gy 4~12 h) 辐射会诱导乳腺癌细胞、肺癌细胞SLC7A11和GPX4的表达抑制铁死亡形成辐射抵抗, 而辐射诱导铁死亡发生在48 h时之后^[27, 30]。而高剂量电离辐射 (20 Gy和50 Gy) 后24 h脂质过氧化会增加^[31], 这表明辐射引起的氧化应激是一把双刃剑, 可双向调节铁死亡, 辐射之后的细胞最终产生抗性实现稳态还是走向铁死亡取决于细胞内因辐射导致的膜脂质损伤的程度和持续时间。

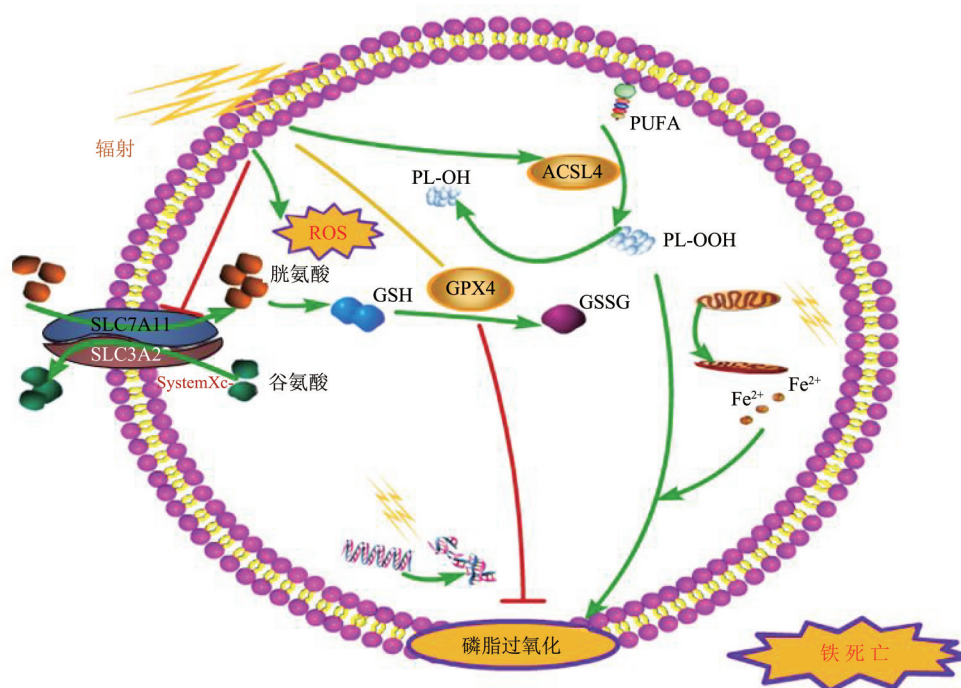


Fig. 1 Mechanisms of radiation-induced ferroptosis

图1 辐射诱导铁死亡的机制

辐射通过诱导产生ROS、上调ACSL4、耗竭GSH以及诱导线粒体自噬触发铁死亡。ROS: 活性氧; ACSL4: 酰基辅酶A合成酶长链家族成员4; GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4; SLC7A11: 轻链溶质载体家族7成员11; SLC3A2: 重链溶质载体家族3成员2; SytemXc: 胱氨酸-谷氨酸反向转运体; GSH: 谷胱甘肽; PUFA: 多不饱和脂肪酸; PL-OOH: 脂质氢过氧化物。

2.4 电离辐射诱导自噬依赖性铁死亡

自噬在 20 世纪 50 年代首次被提出, 在清除细胞内废物和受损细胞器以维持细胞稳态方面扮演着重要角色^[32]。有研究显示, 辐射会诱导自噬过度激活, 通过 NCOA4 介导的铁蛋白自噬释放出更多的铁离子, 进而触发芬顿反应导致细胞铁死亡^[33]。不仅如此, 辐射还会诱导线粒体发生自噬通过增加细胞内游离脂肪酸促进铁死亡^[34]。

3 靶向铁死亡的胶质母细胞瘤辐射增敏治疗

神经胶质母细胞瘤是中枢系统最常见的原发性恶性肿瘤, 化疗药物因为血脑屏障很难到达肿瘤部位并维持有效浓度而产生耐药性。辐射因其所导致的 DNA 损伤修复、细胞周期再分布、缺氧肿瘤微环境、代谢重编程和自噬等而产生辐射抗性^[4]。增强肿瘤细胞对放射治疗的敏感性至关重要。已有研究表明, 与正常细胞相比, 肿瘤细胞更容易受到铁死亡的影响^[35]。因此可以从以下几个方面通过靶向铁死亡使胶质母细胞瘤对辐射敏感 (图 2)。

3.1 诱导胶质母细胞瘤细胞铁超载增强电离辐射作用

胶质母细胞瘤表现出铁摄取增加和高游离铁水平, Ivanov 等^[36]通过添加含有铁离子的饮用水联合放射治疗, 可以提高胶质母细胞瘤荷瘤小鼠的抑瘤效果。进一步研究发现, 长期饮用含矿物铁的引用水可以促进肿瘤细胞铁死亡, 在联合放射治疗时, 诱导铁死亡协同凋亡以最大程度抑制胶质母细胞瘤的生长, 而添加铁螯合剂后, 因为阻断了放疗诱导的铁死亡, 反而减弱了放疗的抑瘤效果^[37]。在铁死亡激活剂 (Erastin 和 RSL3) 的作用下铁蛋白自噬降解释放游离 Fe²⁺促进铁死亡^[38]。在胶质母细胞瘤中, 敲低 coatomer 蛋白复合物亚基 zeta 1 (COPZ1) 会增加 NCOA4 的表达, 导致铁蛋白的自噬降解和细胞内铁水平升高, 从而导致脂质过氧化和铁死亡^[39]。多功能纳米材料如氧化铁纳米颗粒可以增加细胞内亚铁离子水平催化芬顿反应诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[40]。胶质母细胞瘤细胞对铁浓度敏感, 浓度微小的变化便会引起反应, 因此铁过载诱导胶质母细胞瘤铁死亡联合放疗可能是一种很有前景的癌症疗法。

3.2 抑制胶质母细胞瘤细胞 SystemXc-/GPX4 途径促进铁死亡达到辐射增敏作用

GSH 和 GPX4 组成内重要的抗氧化体系, 其电

离辐射损伤的防护作用已经被广泛研究。一些研究发现, 辐射诱导 GPX4 表达作为细胞免受铁死亡的适应性反应, 增加肿瘤细胞的辐射抗性^[27]。癌细胞通过负向调节铁死亡使其产生对癌症治疗的耐药性, 因此破坏这种耐药机制可能会使肿瘤细胞重新对辐射敏感^[4]。将铁死亡激活剂 (FIN) 和辐射联合应用提高肿瘤细胞的辐射敏感性, 是改善放射治疗效果的潜在策略。靶向 SLC7A11 的 I 类 FIN (Erastin、柳氮磺吡啶等)、靶向 GPX4 的 II 类 FIN (RSL3) 和消耗辅酶 Q, 以及抑制 GPX4 的 III 类 FIN, 这些诱导剂均在体外实验中增强了肿瘤细胞的脂质过氧化, 使肿瘤细胞对辐射敏感。已有研究表明, 使用辐射和铁死亡激活剂 Erastin 或者柳氮磺吡啶的组合可以通过抑制 SystemXc-和 GSH 的合成协同杀伤神经胶质瘤细胞^[41]。

3.3 其他

有文献报道, 肿瘤缺氧状态增强了胶质母细胞瘤的辐射抗性, 改善肿瘤缺氧状态能促进辐射诱导的铁死亡提高辐射敏感性^[42]。同时, 随着线粒体在铁死亡中的作用日益凸显, 通过线粒体介导铁死亡调控通路分为 GPX4 依赖性和 GPX4 非依赖性 (DHODH-COQH2 轴)。单独抑制 DHODH 足以诱导肿瘤细胞的脂质过氧化和铁死亡, 而两种线粒体通路的联合失活强烈诱导线粒体功能障碍和铁死亡^[43]。不仅如此, 线粒体也是活性氧产生的主要

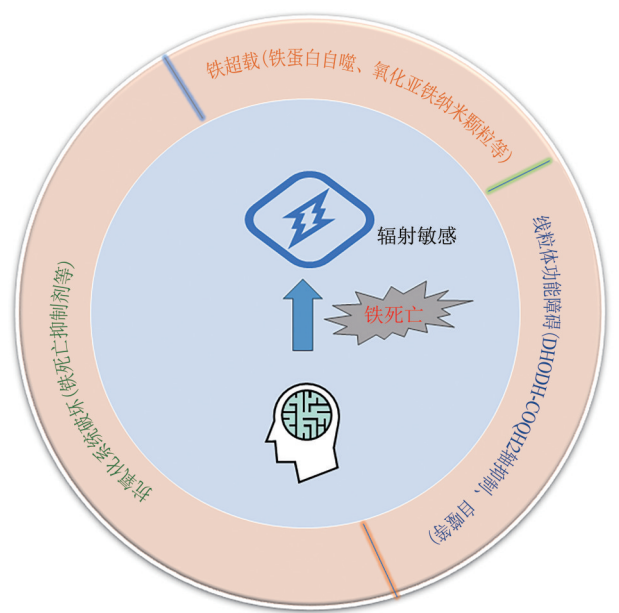


Fig. 2 Radiosensitization mechanisms targeting ferroptosis
图2 靶向铁死亡的辐射增敏机制

通过调节铁代谢、抗氧化系统和线粒体功能等来诱导铁死亡, 可以使肿瘤细胞对辐射敏感。

来源^[44], 过量 ROS 会损害脂质、核酸和蛋白质, 促进氧化应激触发铁死亡。线粒体自噬和铁死亡之间也有着密不可分的关系。线粒体自噬提供额外的不稳定铁的来源, 促进细胞铁死亡^[45]。通过引起线粒体功能障碍诱导自噬依赖性铁死亡提高胶质母细胞瘤的辐射敏感性是一种潜在的治疗策略。

4 结论与展望

放射治疗是临床恶性胶质母细胞瘤的重要治疗手段, 然而, 由于辐射抗性的存在显著降低了放射治疗的抑瘤效果。铁死亡作为一种新发现的细胞死亡模式, 深入研究辐射诱导铁死亡的机制以及靶向铁死亡途径提高肿瘤对放疗的敏感性, 可能有助于开发其在难治性胶质母细胞瘤中的临床价值。辐射通过产生 ROS、上调 ACSL4、耗竭 GSH 以及诱导线粒体自噬来触发铁死亡。而通过调节铁代谢、脂质代谢、抗氧化系统和线粒体功能等来诱导铁死亡, 可以使肿瘤细胞对辐射敏感。由于药物毒性大和靶向性不足的问题, 目前铁死亡激活剂还没有在临床中得到广泛应用。或许在未来, 设计带有小分子低毒性的铁死亡激活剂的纳米囊泡定向运输到中枢联合颅脑胶质瘤的放射治疗会是一种很有潜力的治疗方式。相信随着铁死亡在胶质母细胞瘤放射治疗中研究的深入, 可以探索出更多通过靶向铁死亡达到辐射增敏的潜在应用价值。

参 考 文 献

- [1] Stupp R, Mason W P, Van Den Bent M J, *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, **352**(10): 987-996
- [2] Xu H, Zhang Y, Li L, *et al.* The nanoprodug of polytemozolomide combines with MGMT siRNA to enhance the effect of temozolomide in glioma. *Drug Deliv*, 2023, **30**(1): 1-13
- [3] Zeng L, Zheng W, Liu X, *et al.* SDC1-TGM2-FLOT1-BHMT complex determines radiosensitivity of glioblastoma by influencing the fusion of autophagosomes with lysosomes. *Theranostics*, 2023, **13**(11): 3725-3743
- [4] Wu Y, Song Y, Wang R, *et al.* Molecular mechanisms of tumor resistance to radiotherapy. *Mol Cancer*, 2023, **22**(1): 96
- [5] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, **149**(5): 1060-1072
- [6] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S A, *et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*, 2018, **25**(3): 486-541
- [7] Chen X, Kang R, Kroemer G, *et al.* Organelle-specific regulation of ferroptosis. *Cell Death Differ*, 2021, **28**(10): 2843-2856
- [8] Liu Y, Wu K, Fu Y, *et al.* Slc7a11 stimulates glutathione synthesis to preserve fatty acid metabolism in primary hepatocytes. *Redox Rep*, 2023, **28**(1): 2260646
- [9] Wen W, Xu Y, Qian W, *et al.* PUFAs add fuel to Crohn's disease-associated AIEC-induced enteritis by exacerbating intestinal epithelial lipid peroxidation. *Gut Microbes*, 2023, **15**(2): 2265578
- [10] Doll S, Freitas F P, Shah R, *et al.* FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*, 2019, **575**(7784): 693-698
- [11] Mao C, Liu X, Zhang Y, *et al.* DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. *Nature*, 2021, **593**(7860): 586-590
- [12] Florean C, Song S, Dicato M, *et al.* Redox biology of regulated cell death in cancer: a focus on necroptosis and ferroptosis. *Free Radic Biol Med*, 2019, **134**: 177-189
- [13] Orlando U D, Garona J, Ripoll G V, *et al.* The functional interaction between Acyl-CoA synthetase 4, 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 controls tumor growth: a novel therapeutic target. *PLoS One*, 2012, **7**(7): e40794
- [14] Li D, Li Y. The interaction between ferroptosis and lipid metabolism in cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, **5**(1): 108
- [15] Yang Q, Liu W, Zhang S, *et al.* The cardinal roles of ferroportin and its partners in controlling cellular iron in and out. *Life Sci*, 2020, **258**: 118-135
- [16] Coates T D. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radic Biol Med*, 2014, **72**: 23-40
- [17] Kuno S, Fujita H, Tanaka Y K, *et al.* Iron-induced NCOA4 condensation regulates ferritin fate and iron homeostasis. *EMBO Rep*, 2022, **23**(5): e54278
- [18] Zhou B, Liu J, Kang R, *et al.* Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death. *Semin Cancer Biol*, 2020, **66**: 89-100
- [19] Costa I, Barbosa D J, Benfeito S, *et al.* Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases. *Pharmacol Ther*, 2023, **244**: 108-373
- [20] Liu R, Yang J, Li Y, *et al.* Heme oxygenase-1: the roles of both good and evil in neurodegenerative diseases. *J Neurochem*, 2023, **167**(3): 347-361
- [21] Koeberle S C, Kipp A P, Stuppner H, *et al.* Ferroptosis-modulating small molecules for targeting drug-resistant cancer: challenges and opportunities in manipulating redox signaling. *Med Res Rev*, 2023, **43**(3): 614-682
- [22] Santivasi W L, Xia F. Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair. *Antioxid Redox Signal*, 2014, **21**(2): 251-259
- [23] Zou Z, Chang H, Li H, *et al.* Induction of reactive oxygen species: an emerging approach for cancer therapy. *Apoptosis*, 2017, **22**(11): 1321-1335
- [24] Yang P, Li J, Zhang T, *et al.* Ionizing radiation-induced mitophagy promotes ferroptosis by increasing intracellular free fatty acids. *Cell Death Differ*, 2023, **30**(11): 2432-2445
- [25] Doll S, Proneth B, Tyurina Y Y, *et al.* ACSL4 dictates ferroptosis

- sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*, 2017, **13**(1): 91-98
- [26] Zhang H L, Hu B X, Li Z L, *et al*. PKC β II phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis. *Nat Cell Biol*, 2022, **24**(1): 88-98
- [27] Lei G, Zhang Y, Koppula P, *et al*. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression. *Cell Res*, 2020, **30**(2): 146-162
- [28] Su J, Bian C, Zheng Z, *et al*. Cooperation effects of radiation and ferroptosis on tumor suppression and radiation injury. *Front Cell Dev Biol*, 2022, **10**: 951116
- [29] Lang X, Green M D, Wang W, *et al*. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis via synergistic repression of SLC7A11. *Cancer Discov*, 2019, **9**(12): 1673-1685
- [30] Liu R, Liu L, Bian Y, *et al*. The dual regulation effects of ESR1/NEDD4L on SLC7A11 in breast cancer under ionizing radiation. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 772380
- [31] Adjemian S, Oltean T, Martens S, *et al*. Ionizing radiation results in a mixture of cellular outcomes including mitotic catastrophe, senescence, methuosis, and iron-dependent cell death. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(11): 1003
- [32] Klionsky D J, Emr S D. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science*, 2000, **290**(5497): 1717-1721
- [33] Zhou H, Zhou Y L, Mao J A, *et al*. NCOA4-mediated ferritinophagy is involved in ionizing radiation-induced ferroptosis of intestinal epithelial cells. *Redox Biol*, 2022, **55**: 102413
- [34] Yang P, Li J, Zhang T, *et al*. Ionizing radiation-induced mitophagy promotes ferroptosis by increasing intracellular free fatty acids. *Cell Death Differ*, 2023, **30**(11): 2432-2445
- [35] Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis to iron out cancer. *Cancer Cell*, 2019, **35**(6): 830-849
- [36] Ivanov S D, Semenov A L, Mikhelson V M, *et al*. Effects of iron ion additional introduction in radiation therapy of tumor-bearing animals. *Radiats Biol Radioecol*, 2013, **53**(3): 296-303
- [37] Ivanov S D, Semenov A L, Kovan'ko E G, *et al*. Effects of iron ions and iron chelation on the efficiency of experimental radiotherapy of animals with gliomas. *Bull Exp Biol Med*, 2015, **158**(6): 800-803
- [38] Hou W, Xie Y, Song X, *et al*. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*, 2016, **12**(8): 1425-1428
- [39] Zhang Y, Kong Y, Ma Y, *et al*. Loss of COPZ1 induces NCOA4 mediated autophagy and ferroptosis in glioblastoma cell lines. *Oncogene*, 2021, **40**(8): 1425-1439
- [40] Yu K, Chen Y, Zhang L, *et al*. Cancer-erythrocyte membrane-mimicking Fe(3)O(4)nanoparticles and DHJS for ferroptosis/immunotherapy synergism in tumors. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, **15**(38): 44689-44710
- [41] Ye L F, Chaudhary K R, Zandkarimi F, *et al*. Radiation-induced lipid peroxidation triggers ferroptosis and synergizes with ferroptosis inducers. *ACS Chem Biol*, 2020, **15**(2): 469-484
- [42] Huang W, He Y, Yang S, *et al*. CA9 knockdown enhanced ionizing radiation-induced ferroptosis and radiosensitivity of hypoxic glioma cells. *Int J Radiat Biol*, 2023, **99**(12): 1908-1924
- [43] Zhang S, Kang L, Dai X, *et al*. Manganese induces tumor cell ferroptosis through type-I IFN dependent inhibition of mitochondrial dihydroorotate dehydrogenase. *Free Radic Biol Med*, 2022, **193**(Pt 1): 202-212
- [44] Murphy M P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*, 2009, **417**(1): 1-13
- [45] Yu F, Zhang Q, Liu H, *et al*. Dynamic O-GlcNAcylation coordinates ferritinophagy and mitophagy to activate ferroptosis. *Cell Discov*, 2022, **8**(1): 40

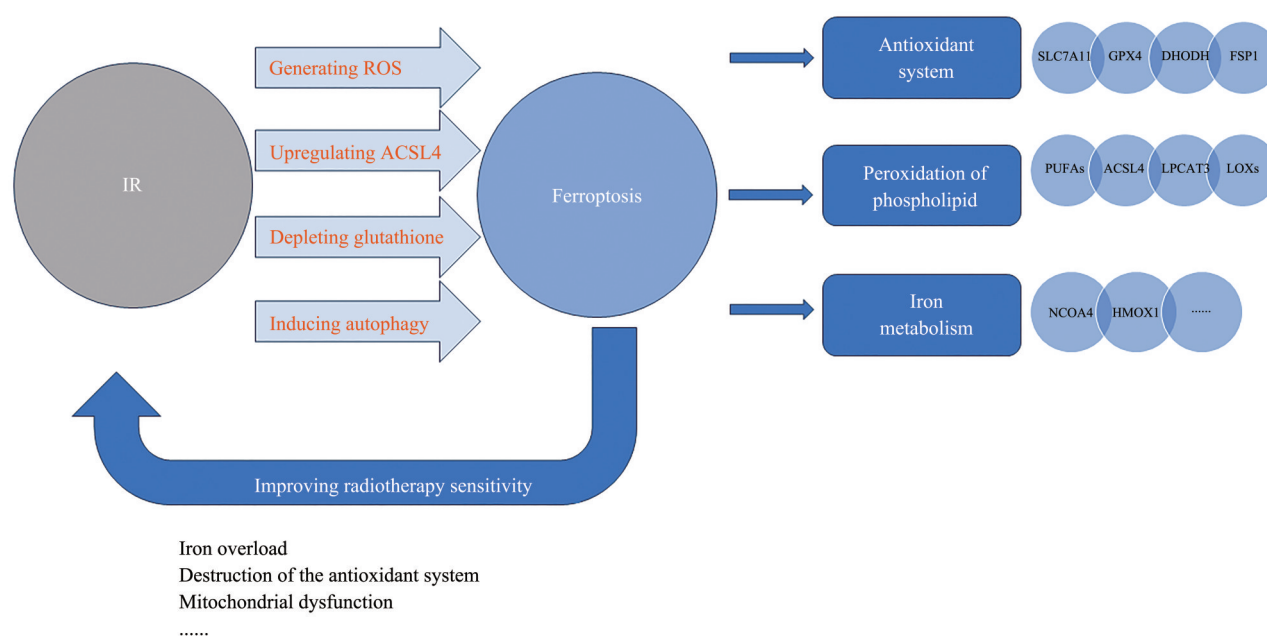
Targeting Ferroptosis to Enhance Radiosensitivity of Glioblastoma*

JIANG Xi-Zhong¹⁾, QIAO Shi-Yu¹⁾, JIANG Tong²⁾, YAN Ying^{2)**}, XU Ying²⁾, WU Tong²⁾

¹⁾Graduate Training Base of General Hospital of Northern Theater Command, China Medical University, Shenyang 110016, China;

²⁾Department of Radiation Oncology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China)

Graphical abstract



Abstract Glioblastoma (GBM), one of the most common malignant tumors in the central nervous system (CNS), is characterized by diffuse and invasive growth as well as resistance to various combination therapies. GBM is the most prevalent type with the highest degree of malignancy and the worst prognosis. While current clinical treatments include surgical resection, radiotherapy, temozolomide chemotherapy, novel molecular targeted therapy, and immunotherapy, the median survival time of GBM patients is only about one year. Radiotherapy is one of the important treatment modalities for GBM, which relies on ionizing radiation to eradicate tumor cells. Approximately 60% to 70% of patients need to receive radiotherapy as postoperative radiotherapy or neoadjuvant radiotherapy during the treatment process. However, during radiotherapy, the radioresistant effect caused by DNA repair activation and cell apoptosis inhibition impedes the therapeutic effect of malignant glioblastoma. Ferroptosis was first proposed by Dr. Brent R. Stockwell in 2012. It is an iron-dependent mode of cell death induced by excessive lipid peroxidation. Although the application of ferroptosis in tumor therapy is still in the

* This work was supported by a grant from China Postdoctoral Science Foundation (2023M734296).

** Corresponding author.

Tel: 86-17790997711, E-mail: yanyingdoctor@sina.com

Received: August 29, 2023 Accepted: November 27, 2023

exploratory stage, it provides a completely new idea for tumor therapy as a novel form of cell death. Ferroptosis has played a significant role in the treatment of GBM. Specifically, research has revealed the key processes of ferroptosis occurrence, including intracellular iron accumulation, reactive oxygen species (ROS) generation, lipid peroxidation, and a decrease in the activity of the antioxidant system. Among them, glutathione peroxidase 4 (GPX4) in the cytoplasm and mitochondria, ferroptosis suppressor protein 1 (FSP1) on the plasma membrane, and dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) in the mitochondria constitute an antioxidant protection system against ferroptosis. In iron metabolism, nuclear receptor coactivator 4 (NCOA4) can mediate ferritin autophagy to regulate intracellular iron balance based on intracellular iron content. Heme oxygenase 1 (HMOX1) catalyzes heme degradation to release iron and regulate ferroptosis. Radiation can trigger ferroptosis by generating ROS, inhibiting the signaling axis of the antioxidant system, depleting glutathione, upregulating acyl-CoA synthase long chain family member 4 (ACSL4), and inducing autophagy. Interestingly, some articles have documented that exposure to low doses of radiation (6 Gy for 24 h or 8 Gy for 4–12 h) can induce the expression of SLC7A11 and GPX4 in breast cancer and lung cancer cells, leading to radiation resistance, while radiation-induced ferroptosis occurs after 48 h. In contrast, high doses of ionizing radiation (20 Gy and 50 Gy) increase lipid peroxidation after 24 h. This suggests that radiation-induced oxidative stress is a double-edged sword that can regulate ferroptosis in both directions, and the ultimate fate of cells after radiation exposure—developing resistance and achieving homeostasis or undergoing ferroptosis—depends on the degree and duration of membrane lipid damage caused by the radiation dose. In addition, during the process of radiotherapy, methods such as inducing iron overload, damaging the antioxidant system, and disrupting mitochondrial function are used to target ferroptosis, thereby enhancing the radiosensitivity of glioblastoma. By promoting the occurrence of ferroptosis in tumor cells as a strategy to improve radiotherapy sensitivity, we can enhance the killing effect of ionizing radiation on tumor cells, thus providing more treatment options for patients with glioblastoma. In this paper, we reviewed ferroptosis and its mechanism, analyzed the molecular mechanism of radiation-induced ferroptosis, and discussed the effective strategies to regulate ferroptosis in enhancing the sensitivity of radiotherapy, with a view to providing an important reference value for improving the current status of glioblastoma treatment.

Key words glioblastoma, irradiation, ferroptosis, radiosensitization

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0342