

## FERROPTOSIS

por CARLOS ULISES CÁRDENAS VELA

GRADO EN BIOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

ULISESCARDENAS@UMA.ES

*Palabras clave: ferroptosis, ROS, inflamación, cáncer*

**Resumen:** La ferroptosis es una muerte celular programada, oxidativa y dependiente de hierro que ha sido recientemente descrita. A pesar del poco tiempo en el que se lleva estudiando, se han hecho grandes hallazgos sobre su regulación y sus implicaciones fisiopatológicas tanto en cáncer como en procesos inflamatorios. En este artículo se abordarán dichas cuestiones.

**Abstract:** *Ferroptosis is an oxidative and iron-dependent programmed cell death that has been recently described. Despite the little time it has been being studied for, great findings on its regulation and pathophysiological implications on both cancer and inflammatory processes have been made. These issues will be addressed in this article.*

### ¿Qué es la ferroptosis?

El hierro es un micronutriente esencial para todos los organismos; pero su exceso activa una serie de mecanismos que pueden llevar a la muerte celular. Se entiende como ferroptosis al proceso de muerte celular programada dependiente de hierro causada por un aumento en la peroxidación de los lípidos (se provocan daños en la membrana).

Al tratarse de una muerte celular programada, y no accidental, está mediada por una serie de mecanismos y vías de señalización. Existen dos formas principales por las que se puede inducir la ferroptosis: la vía extrínseca y la vía intrínseca<sup>[6]</sup>. La vía extrínseca se activa por regulación de transportadores mientras que la vía intrínseca se activa directamente por el bloqueo de la expresión de ciertas enzimas antioxidantes.

### Marcas distintivas de la ferroptosis

Desde que se acuñó el término ferroptosis en el año 2012, se han ido conociendo una serie de características que pueden indicar que se está dando un proceso de ferroptosis, tanto de tipo morfológico como bioquímico, genético o inmunológico<sup>[7]</sup>.

#### *Características morfológicas*

Las características morfológicas de una célula ferroptótica son similares a las de una célula en necrosis en muchos aspectos: pérdida de la integridad de la membrana celular, hinchamiento del citoplasma (oncosis) y de los orgánulos, y condensación de la cromatina.

La ferroptosis también puede acarrear desprendimiento de las células y un aumento en el número de autofagosomas. Además, la ferroptosis en una célula se puede extender rápidamente a otras células adyacentes. También se producen cambios morfológicos en las mitocondrias como un aumento en la densidad de sus membranas, la reducción o pérdida de las crestas y ruptura de la membrana externa.

#### *Características bioquímicas*

Las dos características bioquímicas fundamentales que definen a la ferroptosis es la acumulación de hierro y la peroxidación lipídica. La ferroptosis depende de los radicales libres de oxígeno (ROS) que se asocian a estas marcas.

Los mecanismos de la ferroptosis inhiben los sistemas antioxidantes conforme aumenta la concentración de hierro y con ello se incrementan los daños oxidativos. No está claro por qué el hierro, y no otros metales como el zinc, tiene la capacidad de inducir ferroptosis.

La peroxidación lipídica está provocada por la presencia de ROS y afecta principalmente a los lípidos insaturados de la membrana celular. A pesar de que la mitocondria sufre grandes cambios en este proceso, no se ha encontrado peroxidación de la cardiolipina (lípidos exclusivos de las membranas mitocondriales y bacterianas).

#### *Características genéticas*

La sobreexpresión de algunos genes se considera un marcador de la ferroptosis como los genes de la prostaglandín-endoperóxido sintasa 2 (PTGS2/COX2), el miembro 4 de la familia de las acil-CoA sintetasa de cadena larga (ACSL4) y, genes relacionados con la regulación de la actividad oxidante y limitar el daño de la membrana ante la

peroxidación. Según el equilibrio entre señales pro-oxidativas y anti-oxidativas la célula entra o no en ferroptosis ante un estímulo.

**Características inmunológicas**

La situación inmunológica de un humano que está sufriendo algún tipo de proceso ferroptótico dependerá de si está afectando a leucocitos o no. En caso de que las células estén afectando a leucocitos, habrá una pérdida de la función inmunitaria favoreciendo las infecciones víricas o parasíticas.

En caso de que se vean afectadas otras células, se activaran procesos inflamatorios donde participan macrófagos por la liberación de señales DAMP (*damage-associated molecular pattern*).

**Inducción de la ferroptosis**

Los distintos factores que inducen ferroptosis afectan directa o indirectamente a la enzima glutatión peroxidasa por diferentes vías con un descenso en su capacidad antioxidante. Con ello aumenta la concentración de ROS, resultando en una muerte celular oxidativa<sup>[4]</sup>.

**Supresión del sistema Xc-**

El sistema Xc- es un heterodímero que conforma un antiportador. Este antiportador introduce cistina y expulsa glutamato de la célula. Esta cistina se reduce a cisteína en el interior celular y se dirige a la síntesis de glutatión (GSH). Una de las funciones más importantes del GSH contrarrestar la actividad de las glutatión peroxidadas (GPXs).

El gen P53 puede inhibir el sistema Xc- (reduce la expresión de uno de sus monómeros) con lo que se reduce la entrada de cistina e inactivando a las GPXs.

Así, se acumulan lípidos peroxidados que provocan la ferroptosis.

**Supresión de GPX4**

La GPX4 es la enzima del tipo GPX más importante en los procesos de ferroptosis regulándola negativamente. La GPX4 reduce los peróxidos de lípidos en el alcohol correspondiente oxidando el GSH.

Compuestos como RSL3, DP17 o DPI10 afectan directamente a GPX4 induciendo ferroptosis. También se regula la expresión génica, así, cuanto menor producción de GPX4 haya, más susceptible a ferroptosis será una célula. Además, es muy importante para su función una selenocisteína de su centro activo, así que solo se producirá GPX4 funcional cuando haya disponible selenocisteín-tRNA. La inhibición de la vía del mevalonato (MVA) reduce la síntesis de selenocisteín-tRNA y con ello induce a ferroptosis.

**La proteína supresora de ferroptosis 1 (FSP1)**

Se trata de una proteína que cuando es miristoilada es reclutada al citoplasma, donde actúa reduciendo a la ubiquinona-10 (COQ10), que actúa como anti-oxidante. Además, se relaciona con la vía MVA que tiene como producto a la COQ10 oxidada.

**Metabolismo del hierro**

El metabolismo del hierro en las células guarda un equilibrio homeostático importante donde se recicla el hierro en sus formas Fe<sup>3+</sup> y Fe<sup>2+</sup>. El Fe<sup>3+</sup> se une a la transferrina (TF) de las membranas celulares, este complejo se endocita y se reduce a Fe<sup>2+</sup>. Este hierro se almacena en un pool inestable (LIP). En principio el exceso de Fe<sup>2+</sup> se puede oxidar por la ferroportina (FPN) y ser expulsado de la célula; pero, en caso de que este reciclaje no se dé adecuadamente, podrá ocurrir la reacción de Fenton y entrar en ferroptosis (Figura 1).

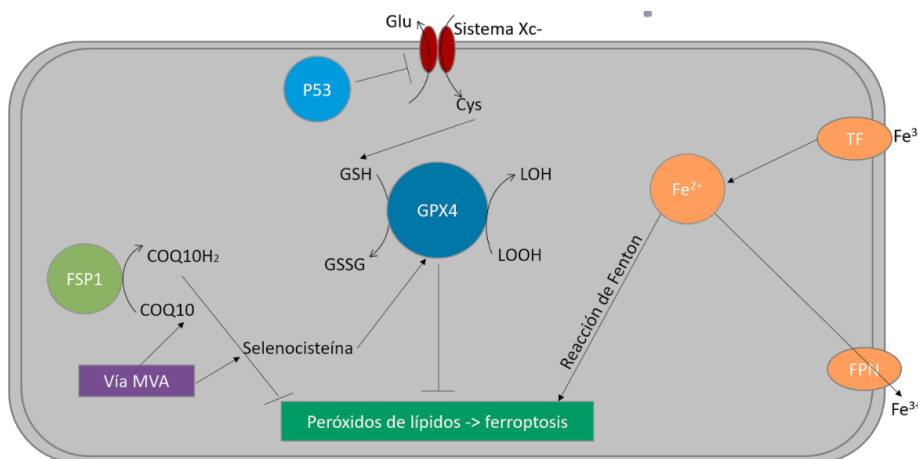


Figura 1. Principales vías de inducción de la ferroptosis. Realizado por Carlos Ulises Cárdenas Vela.

## Ferroptosis en la salud y la enfermedad

Desde que los microorganismos adoptaron vías metabólicas aeróbicas, el hierro se convirtió en un catalizador fundamental de estas reacciones. Como resultado de estas reacciones es inevitable la aparición de ROS, por lo que las vías de inducción de la ferroptosis nos indican un posible origen evolutivo de la misma. Con ello, han ido apareciendo en la historia de la evolución varios sistemas de regulación que han protegido a las células de la ferroptosis<sup>[3]</sup>.

Durante mucho tiempo se pensó que las ROS y los peróxidos de lípidos eran solo productos secundarios tóxicos del metabolismo; pero ahora se sabe que cumplen importantes funciones fisiológicas. Del mismo modo, se puede pensar que la ferroptosis pueda haber sido adaptada para ser beneficiosa en los organismos.

### Ferroptosis e inflamación

Se ha observado que los procesos de ferroptosis pueden ser tanto proinflamatorios como antiinfla-

matorios<sup>[5]</sup>. Esto implica que es posible utilizar la ferroptosis como una potencial terapia ante enfermedades de tipo inflamatoria; pero para ello habrá que comprender bien las diferencias moleculares que diferencian una ferroptosis proinflamatoria de una antiinflamatoria y que hasta ahora no están del todo claras.

La ferroptosis puede provocar inflamación porque es un tipo de muerte celular inmunogénica. A diferencia de la apoptosis, la ferroptosis no es una muerte celular silenciosa, las células ferroptóticas liberan citoquinas y DAMPs que dejan al medio extracelular en un estado proinflamatorio. Además, la ferroptosis también estimula el metabolismo del ácido araquidónico (AA) a nivel transcelular liberando muchos intermediarios lipídicos oxidados (Figura 2).

En las células cutáneas parece ser que ocurre lo contrario. Moléculas como la ceramida reducen el número de selenoproteínas como las GPXs (aumentan las ROS) y cuando no aparecen, ocurren enfermedades inflamatorias cutáneas.

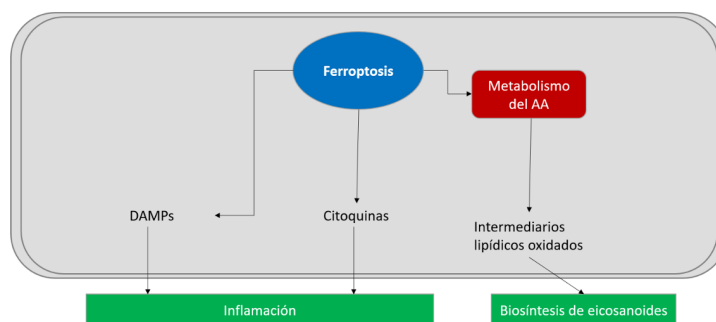


Figura 2. Ferroptosis e inflamación. Realizado por Carlos Ulises Cárdenas Vela.

### Ferroptosis y cáncer

Es razonable pensar que la ferroptosis tiene fisiológicamente una función antitumoral; pues muchos supresores de tumores han mostrado capacidad para sensibilizar las células tumorales ante estímulos ferroptóticos<sup>[3]</sup>.

El futuro de la ferroptosis además es prometedor a nivel de tratamientos contra el cáncer; pero dada la heterogeneidad tumoral se debería combinar con otras terapias para que tenga una respuesta terapéutica *in vivo* suficiente como para acabar con el tumor sin que haya peligro de recurrencia y/o metástasis<sup>[2]</sup>. Además, la combinación con otras terapias reduce los potenciales efectos secundarios tóxicos.

Una ventaja que tiene la ferroptosis sobre terapias como la quimioterapia o la termoterapia (basadas en apoptosis y necrosis) es que se dirige más efectivamente a las células cancerosas. Las células tumorales gracias a que requieren mayor aporte de hierro por su rápido metabolismo son más susceptibles a peroxi-

dación catalizada por hierro. El único inconveniente que existe para esta terapia es sus malas propiedades farmacológicas, las moléculas pro-ferroptóticas son poco solubles en agua y tienen una vida corta en sangre; por lo que deberán desarrollarse tecnologías que permitan superar esta problemática si se quiere utilizar como terapia.

### Ensayos para medir la respuesta ferroptótica

Existen muchos métodos que permiten medir la respuesta ferroptótica de forma sencilla *in vitro*, pero es complicado medirla *in vivo*.

Para medir la cantidad de hierro se puede usar técnicas como indicadores fluorescentes (Ferrum 430, Ferrum 560 y Ursa 520-R permiten cuantificar Fe<sup>3+</sup>, el Phen Green SK permite cuantificar Fe<sup>2+</sup> y otros iones) o anticuerpos para moléculas de membrana

relacionadas con el metabolismo del hierro (inmuno-histoquímica).

Detectar la presencia de peróxidos de lípidos es posible cuantificándolos directamente, cuantificando sus aldehídos y cuantificando antioxidantes. Para ello se pueden usar reactivos fluorescentes que interaccionan con los compuestos a cuantificar, usar espectrometría de masas o inmunohistoquímica.

### A modo de conclusión

Es evidente que todavía quedan muchas cuestiones que aclarar sobre la ferroptosis, pero su papel fundamental en tantos organismos vivos es una muestra de su gran potencial terapéutico, y en especial en el cáncer. El hecho de que posiblemente sea una de las primeras muertes celulares programadas que aparecieran en la historia de la vida con la oxigenación de la atmósfera, no hace más que mostrar que probablemente tenga relación con otros numerosos procesos biológicos y que su comprensión nos acercará a un mejor entendimiento de la fisiología celular.

## Referencias

- [1] Chen, X., Yu, C., Kang, R., & Tang, D. (2020). Iron metabolism in ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 590226.
- [2] Dong, Y. B., Guan, Q., & Zhou, L. L. (2021). Ferroptosis in cancer therapeutics: A materials chemistry perspective. *Journal of Materials Chemistry B*.
- [3] Jiang, X., Stockwell, B. R., & Conrad, M. (2021). Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22(4), 266-282.
- [4] Li, J., Cao, F., Yin, H. L., Huang, Z. J., Lin, Z. T., Mao, N., Sun, B. & Wang, G. (2020). Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death & Disease*, 11(2), 1-13.
- [5] Sun, Y., Chen, P., Zhai, B., Zhang, M., Xiang, Y., Fang, J., Xu, S., Gao, Y., Chen, X. Sui, X. & Li, G. (2020). The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110108.
- [6] Tang, D., & Kroemer, G. (2020). *Ferroptosis*. *Current Biology*, 30(21), R1292-R1297.
- [7] Tang, D., Chen, X., Kang, R., & Kroemer, G. (2021). Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Research*, 31(2), 107-125.