



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

**MECANISMOS INMUNES Y  
MOLECULARES DE LA FERROPTOSIS  
EN CÁNCER**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN  
INMUNOLOGÍA

LUIS EDMUNDO NOVOA MILLONES  
DAVID ZENOBIO VILCARANO BENDEZU

LIMA – PERÚ

2025



**ASESOR**

Mg. Marco Antonio Isaias Cabello Napuri

**JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

PRESIDENTE

MG.

Jose Luis Aguilar Olano

VOCAL

DR.

Johny Cesar Ponce Canchihuaman

SECRETARIA

MG.

Milagros Mariann Pinto Diaz

## **DEDICATORIA.**

A Dios que permite la existencia, a mis padres por su apoyo incondicional, a nuestros maestros por su incansable labor como guías, a nuestros pacientes a quienes nos debemos como médicos.

David Zenobio Vilcarano Bendezu

Dedico este trabajo a todos aquellos que sueñan con alcanzar sus metas, recordando que el esfuerzo, la disciplina y la pasión son las verdaderas claves del éxito. A mi familia y seres queridos, por ser mi motor en cada desafío.

Luis Edmundo Novoa Millones

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi madre Esther Bendezu

A mi compañera María Reyna.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Tesis Autofinanciada.

# LUIS EDMUNDO NOVOA MILLONES, DAVID ZENOB...

## MECANISMOS INMUNES Y MOLECULARES DE LA FERROPTOSIS EN CÁNCER

TURNITIN PARA MAESTRIAS (APROB, SUSTENTACIÓN Y REPOSITORIO)

MAESTRIAS

Universidad Peruana Cayetano Heredia

### Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::1:3255776559

Fecha de entrega

20 may 2025, 3:59 p.m. GMT-5

Fecha de descarga

20 may 2025, 4:07 p.m. GMT-5

Nombre de archivo

ECANISMOS\_INMUNES\_Y\_MOLECULARES\_DE\_LA\_FERROPTOSIS\_EN\_C\_NCER.docx

Tamaño de archivo

5.0 MB

44 Páginas

9052 Palabras

51.162 Caracteres



Página 1 of 50 - Portada

Identificador de la entrega trn:oid:::1:3255776559



Página 2 of 50 - Integritätsübersicht

Identificador de la entrega trn:oid:::1:3255776559

## 12% Ähnlichkeit insgesamt

Die Gesamtsumme aller Übereinstimmungen, einschließlich sich überschneidender Quell...

### Aus dem Bericht gefiltert

- Bibliografie
- Minimale Übereinstimmungen (weniger als 10 Wörter)

### Topquellen

12% Internetquellen

7% Publikationen

6% Eingereichte Arbeiten (Studentenarbeiten)

### Integritätsmarkierungen

1 Integritätsmarkierung zur Überprüfung

Ersetzte Zeichen

46 verdächtige Zeichen auf 15 Seiten

Buchstaben werden gegen ähnliche Zeichen aus einem anderen Alphabet

Unsere Systemalgorithmen untersuchen Dokumente umfassend auf Inkonsistenzen, die sie von einer typischen Übermittlung unterscheiden. Wenn wir etwas als ungewöhnlich einstufen, weisen wir mit einer Markierung darauf hin, dass eine Überprüfung erforderlich ist.

Eine Markierung weist nicht unbedingt auf ein Problem hin. Wir empfehlen jedoch, dass Sie Ihre Aufmerksamkeit auf diese Bereiche richten.

## ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN .....	2
3.	OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS .....	3
4.	METODOLOGÍA Y PLAN DE ANÁLISIS .....	3
5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	5
6.	PROCESAMIENTO DE DATOS .....	5
7.	RESULTADOS.....	5
8.	SÍNTESIS DE RESULTADOS .....	7
8.1.	FISIOLOGÍA Y MECANISMOS MOLECULARES DE FERROPTOSIS EN CÁNCER. 14	
8.1.1.	<i>INICIACIÓN</i> .....	14
8.1.2.	<i>REGULACIÓN</i> .....	14
8.1.3.	<i>MITOCONDRIA EN FERROPTOSIS</i> .....	17
8.2.	MECANISMOS INMUNOLÓGICOS RELACIONADOS AL CÁNCER EN FERROPTOSIS.....	18
8.2.1.	<i>FERROPTOSIS Y TEM</i> .....	18
8.2.2.	<i>FERROPTOSIS EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL</i> .....	19
8.2.3.	<i>FERROPTOSIS Y CÉLULAS T</i> .....	19
8.2.4.	<i>FERROPTOSIS Y MACRÓFAGOS</i> .....	20
8.2.5.	<i>FERROPTOSIS Y ANGIOGÉNESIS EN CÁNCER</i> .....	21
8.3.	MICROBIOMA INTESTINAL, FERROPTOSIS Y CÁNCER .....	22
8.4.	APLICACIÓN CLÍNICA ACTUAL DE LA FERROPTOSIS EN EL TRATAMIENTO ANTITUMORAL: .....	23
8.5.	CONCLUSIONES .....	27
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

## **RESUMEN**

*Introducción:* Ferroptosis es una forma de muerte celular programada no apoptótica dependiente del hierro, acumulación de lípidos oxidados y especies reactivas de oxígeno. Su regulación juega un papel importante en el ciclo celular, por lo que comprenderla es clave para el entendimiento de los distintos procesos que implican muerte y degeneración celular. Múltiples mecanismos de resistencia y supervivencia tumoral requieren de la supresión de la ferroptosis. *Objetivos:* Identificar los mecanismos inmunológicos y moleculares de la ferroptosis en cáncer. *Método:* El proceso implicó analizar los resultados de los estudios sobre los mecanismos inmunes y moleculares de la ferroptosis en cáncer en PubMed y Web of Science. *Resultados:* La revisión se realizó en base a 41 artículos, los cuales fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión. Los inductores de la ferroptosis pueden agruparse en cuatro categorías que implican principalmente la inactivación del GPX4 y el sistema Xc-. El crecimiento tumoral exige la inhibición del proceso de ferroptosis como parte sus mecanismo de progresión, resistencia y escape del control inmune. Nuevos blancos antitumorales terapéuticos se encuentran en investigación. *Conclusión:* La ferroptosis está implicada en todos los estadios del desarrollo del cáncer. Entender estos procesos podría permitirnos manipularlos farmacológicamente de forma muy precisa para beneficio clínico.

**Palabras Clave:** Ferroptosis, muerte celular, cáncer, progresión del cáncer.

## **ABSTRACT**

*Introduction:* Ferroptosis is a form of non-apoptotic programmed cell death dependent on iron, accumulation of oxidized lipids and reactive oxygen species. Its regulation plays an important role in the cell cycle, so understanding it is key to understanding the different processes that involve cell death and degeneration. Multiple mechanisms of resistance and tumor survival require the suppression of ferroptosis. *Objectives:* To identify the immune and molecular mechanisms of ferroptosis in cancer. *Method:* The process involved analyzing the results of studies on the immunological and molecular mechanisms of ferroptosis in cancer in PubMed and Web of Science. *Results:* The review was based on 41 articles, which were selected based on the inclusion and exclusion criteria. Ferroptosis inducers can be grouped into four categories that mainly involve the inactivation of GPX4 and the Xc- system. Tumor growth requires the inhibition of the ferroptosis process as part of its mechanism of progression, resistance and escape from immune control. New therapeutic antitumor targets are under investigation. *Conclusion:* Ferroptosis is involved in all stages of cancer development. Understanding these processes could allow us to manipulate them pharmacologically very precisely for clinical benefit.

**Keywords:** Ferroptosis, cell death, cancer, cancer progression.

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer se ha convertido en un reto para la salud pública en todo el mundo. Actualmente se posiciona entre las primeras 5 causas de muerte a nivel mundial.<sup>1</sup> En el 2020 se diagnosticaron 19.3 millones de nuevos casos de cáncer, de los cuales casi 10 millones murieron, y se estima que el número de casos de cáncer se incrementará a 28.4 millones en el 2040.<sup>2</sup> En función del tipo y del estadio clínico, existen un abanico de opciones terapéuticas disponibles como cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia dirigida con anticuerpos (Ac) monoclonales contra proteínas de células cancerígenas y, desde hace unos años, la inmunoterapia, representada principalmente por Ac monoclonales contra proteínas de control inmune y la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T).<sup>3</sup>

Ferroptosis es un tipo de muerte celular con mecanismos únicos y completamente diferentes. El término *ferroptosis* fue acuñado en el 2012 como una forma de muerte celular programada (MCP) dependiente de hierro al demostrar que su activación induce muerte celular en células cancerígenas de rata.<sup>4</sup> Sin embargo, la primera evidencia que relaciona ferroptosis y cáncer ocurrió en el 2015, cuando un grupo de investigadores demostró que p53 sensibiliza a las células tumorales a la ferroptosis inhibiendo la expresión de la proteína SLC7A11.<sup>5</sup> Este estudio demostró por primera vez que la regulación de la ferroptosis podría jugar un papel importante en el desarrollo y progresión del cáncer, pudiendo convertirse en una nueva diana terapéutica. Desde entonces la ferroptosis se ha convertido en un foco importante de investigación en busca de nuevas formas de combatir el cáncer.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Desde su descubrimiento, el cuerpo de evidencia relacionado a la ferroptosis y sus mecanismos en el desarrollo de un gran número de enfermedades como autoinmunes, neurodegenerativas, cardiovasculares y su papel fundamental en el desarrollo del cáncer, ha crecido exponencialmente.<sup>6, 7</sup>

Actualmente muchos investigadores dirigen sus esfuerzos a evaluar dianas moleculares y/o inmunológicas, y posibles fármacos que regulen la ferroptosis como posibles tratamientos anticancerígenos,<sup>8, 9</sup> sin embargo, los mecanismos de cómo la ferroptosis participa en la progresión y expansión del cáncer aún no han sido completamente entendidos. El mejor conocimiento de estos mecanismos probablemente permita contar con una herramienta terapéutica adicional para el tratamiento del cáncer. Recientemente, algunos investigadores han publicado revisiones de literatura sobre ferroptosis y cáncer, sin embargo el conocimiento al respecto crece dramáticamente cada año.<sup>10, 11</sup> Esto nos impulsa a recopilar y sintetizar la evidencia sobre los avances relacionados a estos mecanismos.

Esta revisión pretende examinar, mapear y sintetizar la evidencia actualmente disponible sobre los mecanismos implicados en ferroptosis y progresión del cáncer, e identificar potenciales brechas en el conocimiento de dichos mecanismos. Por tanto, podemos plantear la siguiente pregunta de investigación:

- ¿Cuáles son los mecanismos inmunes y moleculares de la ferroptosis en cáncer?

### **3. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS**

#### **Objetivo General**

- Identificar los mecanismos inmunes y moleculares de ferroptosis en cáncer.

#### **Objetivos específicos.**

- Identificar los mecanismos moleculares de ferroptosis en cáncer.
- Identificar los mecanismos inmunes de ferroptosis en cáncer.
- Identificar brechas de conocimiento en los mecanismos inmunes y moleculares de ferroptosis en cáncer.

### **4. METODOLOGÍA Y PLAN DE ANÁLISIS**

El presente estudio exploró los mecanismos inmunes y moleculares de ferroptosis en cáncer. El proceso implicó analizar los resultados de los estudios sobre los mecanismos inmunes y moleculares de ferroptosis en cáncer en PubMed y Web of Science. No pudimos acceder a Scopus por ser de acceso restringido.

Se recopilaron trabajos publicados en los últimos 10 años según la estrategia de búsqueda propuesta.

#### **PubMed**

Ferroptosis[ti] AND ((tumor\*[ti] OR neoplas\*[ti] OR cancer\*[ti] OR malignancy[ti] OR "malignant neoplasm"[ti]) OR "cancer progression"[ti] OR metastasi\*[ti] OR "cancer metastasi\*" [ti] OR "epithelial–mesenchymal transition"[ti] OR EMT[tiab]) NOT (therap\*[ti] OR treat\*[ti])

#### **Web of Science**

((TS=(ferroptosis)) AND TS=((tumor\*[ti] OR neoplas\*[ti] OR cancer\* OR malignan\*[ti] OR "cancer progression"[ti] OR metastasi\*[ti] OR "cancer

metastasi\*[ti] OR "epithelial–mesenchymal transition"[ti] OR EMT[ti]) NOT (therap\*[ti] OR treat\*[ti]))

#### **4.1. Selección de estudios**

La selección de los estudios se realizó utilizando la aplicación Rayyan<sup>12</sup> según los criterios de inclusión y exclusión.

#### **4.2. Criterios de inclusión de artículos**

- Artículos de investigación básica sobre mecanismos moleculares de ferroptosis y cáncer.
- Artículos de investigación básica sobre mecanismos inmunes de ferroptosis y cáncer.
- Artículos de investigación básica sobre mecanismos celulares de ferroptosis y cáncer.
- Artículos de revisión y scoping reviews realizados por investigadores expertos y que aporten nuevos conocimientos en ferroptosis y cáncer.

#### **4.3. Criterios de exclusión**

- Artículos cuyo contenido no es principalmente ferroptosis, mencionan a la ferroptosis como parte de su contenido, pero su objetivo no es discernir o investigar sobre el tema.
- Artículos editoriales, perspectivas, cartas al editor y disertaciones.

## **5. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

- La búsqueda, recolección y procesamiento de la información se realizará respetando en todo momento los principios de conducta responsable en investigación.
- No se requiere aprobación de un comité de ética pues esta revisión no trabajará con humanos.

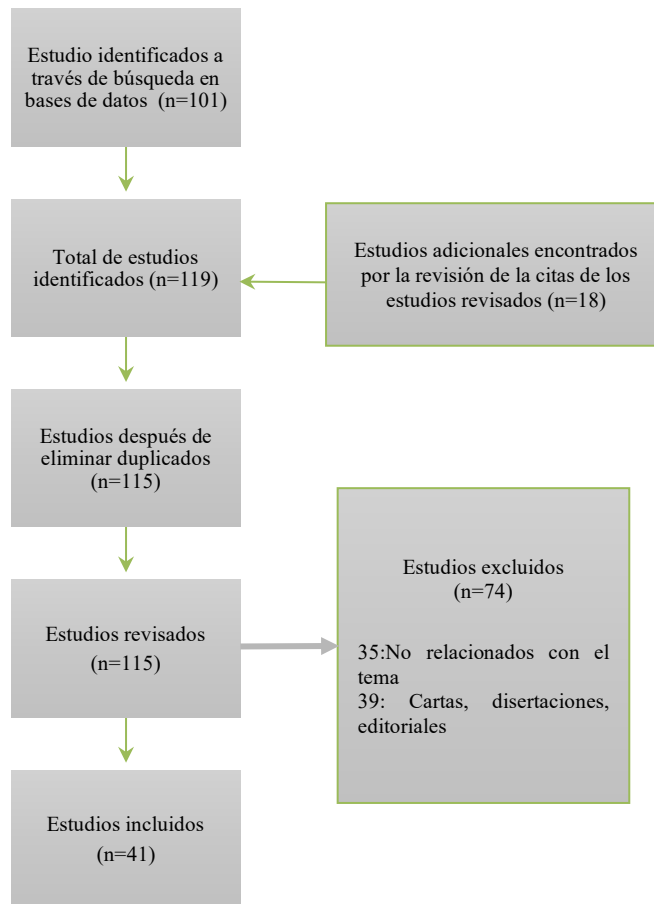
## **6. PROCESAMIENTO DE DATOS**

Se revisaron cuidadosamente los resúmenes de los artículos disponibles para determinar su calidad e idoneidad, se examinó el objetivo, el diseño de la investigación, los resultados y las conclusiones de cada uno de ellos. Los artículos seleccionados se revisaron y analizaron para poder extraer la información relevante, sintetizar y redactar el documento final.

Nuestro protocolo fue redactado utilizando la estructura sugerida por las guías PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) y el manual del instituto Joanna Briggs 2015 para la realización de Scoping Reviews.<sup>13</sup>

## **7. RESULTADOS**

Al final del proceso de búsqueda y revisión, la lista final de artículos consistió en estudios experimentales, revisiones, revisiones de alcance y revisiones sistemáticas. Los artículos fueron examinados cuidadosamente. Se consideraron para revisión un total de 41 artículos (Fig. 1).



**Figura 1.** Flujograma de selección de estudios

## 8. SÍNTESIS DE RESULTADOS

**Tabla 1. Estudios seleccionados según criterios de inclusión y exclusión.**

	Estudio	Objetivo	Diseño	Resumen de hallazgos
1	Jiang L, Kon N, Li T, Wang SJ, et al. <sup>5</sup>	Identificar nuevos genes diana de p53 generando una línea celular inducible por p53 controlada por tetraciclina para el análisis de microarrays.	Experimental	P53 regula el metabolismo de cistina reduciendo su captación al reprimir la expresión de la proteína SLC7A11, un componente clave del antiportador system Xc <sup>-</sup> .
2	Feng S, Tang D, Wang Y, Li X, Bao H, Tang C, et al. <sup>6</sup>	Analizar el rol de la ferroptosis en los orígenes y el progreso de las enfermedades humanas.	Revisión	Ferroptosis se asocia con enfermedades degenerativas, carcinogénesis, accidente cerebrovascular, hemorragia intracerebral, lesión cerebral traumática, lesión por isquemia-reperfusión y degeneración renal. Además, ferroptosis suprime el crecimiento de tumores y puede aprovecharse para la terapia contra el cáncer.
3	Zhao L, Zhou X, Xie F, Zhang L, Yan H, Huang J, et al. <sup>7</sup>	Analizar los mecanismos moleculares de ferroptosis, su regulación metabólica y su interacción con las vías de señalización clásicas implicadas en la supervivencia celular.	Revisión	Ferroptosis podría ser un blanco potencial para superar los mecanismos de resistencia de múltiples terapias anti cáncer. La combinación de inmunoterapia, nanofármacos y terapia inductora de ferroptosis son prometedoras para el tratamiento anti cáncer.
4	Wang CK, Chen TJ, Tan GYT, Chang FP, Sridharan S, Yu CHA, et al. <sup>8</sup>	Investigar la función de MEX3A en la tumorigénesis de cáncer de ovario.	Experimental	MEX3A favorece la progresión tumoral al suprimir la ferroptosis mediante la degradación de p53.
5	Zeng L, Liu X, Geng C, Gao X, Liu L. <sup>10</sup>	Investigar la relación entre ferroptosis y desarrollo de cáncer.	Revisión	La peroxidación lipídica es la característica principal de la ferroptosis. Existen 5 sistemas de defensa implicados en la protección antioxidante celular y que pueden ser dianas

				terapéuticas anti cáncer.
6	Zhang R, Chen J, Wang S, Zhang W, Zheng Q, Cai R. <sup>11</sup>	Investigar la ferroptosis y su relación con la progresión tumoral, incluyendo la transición epitelial mesenquimal (TEM), angiogénesis, invasión y metástasis.	Revisión	Ferroptosis está implicada en todos los procesos de progresión tumoral, desde la iniciación hasta la metástasis. Su regulación farmacológica podría incrementar la sensibilidad de las neoplasias a los tratamientos actualmente disponibles.
7	Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, Patel M, Shchepinov MS, Stockwell BR. <sup>14</sup>	Investigar el mecanismo de peroxidación lipídica durante la ferroptosis.	Experimental	La peroxidación lipídica es mediada por lipoxigenasas. La inhibición del sitio catalítico de GPX4 previene la eliminación de peróxidos lipídicos.
8	Zou Y, Li H, Graham ET, Deik AA, Eaton JK, Wang W, et al. <sup>15</sup>	Investigar la relación entre la oxidorreductasa del citocromo P450 y ferroptosis.	Experimental	La oxidorreductasa del citocromo P450 es un mediador de la ferroptosis y posible diana terapéutica antitumoral.
9	Xie Y, Zhu S, Song X, Sun X, Fan Y, Liu J, et al. <sup>16</sup>	Investigar la relación entre ferroptosis, dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) y p53 en cáncer colorrectal humano.	Experimental	P53 inhibe la ferroptosis mediante el bloqueo de la actividad de DPP4 de forma independiente de la transcripción. Se demuestra el rol pleiotrópico de P53 en la regulación de ferroptosis.
10	Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JPF, Doll S, Croix CS, et al. <sup>17</sup>	Investigar el rol de la fosfatidiletanolamina (FE) adrélica y araquidónica (AdA/AA) oxidadas en la regulación de la ferroptosis.	Experimental	La supresión de la esterificación de AA y AdA en FE actúa como una vía de rescate anti - ferroptótica. La LOX puede oxidar directamente AA y AdA.
11	Xu T, Ding W, Ji X, Ao X, Liu Y, Yu W, et al. <sup>18</sup>	Investigar los mecanismos moleculares, de iniciación, vías de señalización y organelos implicadas en la regulación de ferroptosis.	Revisión	Cada tipo de cáncer tiene sensibilidad diferente a la ferroptosis, su inhibición e inducción. Diferentes moléculas diana pueden ser activadas o inhibidas para regular la ferroptosis según el tipo de cáncer.
12	Chen X, Yu C, Kang R,	Investigar los últimos avances en el	Revisión	La presencia de Fe <sup>2+</sup> libre en el citosol es fundamental para

	Tang D. <sup>20</sup>	modelo teórico de ferroptosis y los quelantes de hierro como tratamiento de las enfermedades relacionadas a ferroptosis.		que ocurra la ferroptosis.
13	Gao M, Monian P, Pan Q, Zhang W, Xiang J, Jiang X. <sup>21</sup>	Investigar la ferroptosis como una forma de muerte celular autofágica.	Experimental	Ferroptosis ocurre por ferritinofagia mediada por NCOA-4.
14	Ang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, Cheah JH, Clemons PA, Shamji AF, et al. <sup>22</sup>	Verificar si los compuestos RSL3, ML162, DPI10 funcionan como compuestos inductores de ferroptosis (FIN) y buscar una vía común de todos estos FIN.	Experimental	Se identificó a GPX4 como un regulador central de la ferroptosis, además se pudo inducir ferroptosis en células de un tumor xenoinjerto de ratón, sugiriendo que la inducción de la ferroptosis es una blanco terapéutico viable en la terapia contra el cáncer.
15	Lee J, You JH, Kim MS, Roh JL. <sup>23</sup>	Examinar el potencial terapéutico de la reprogramación epigenética de EMT para promover la ferroptosis en células de cáncer de cabeza y cuello (HNC)	Experimental	La reprogramación epigenética de la EMT contribuye a promover la ferroptosis en las células tumorales de cáncer de cabeza y cuello.
16	Chiang SK, Chen SE, Chang LC. <sup>24</sup>	Revisar y resumir el conocimiento actual sobre los mecanismos reguladores de la Hemo oxigenasa - 1 (HO-1) en la ferroptosis.	Revisión	La HO - 1, tiene un potencial empleo terapéutico como tratamiento inductor de ferroptosis en el cáncer.
17	Jiang Y, Mao C, Yang R, Yan B, Shi Y, Liu X, Lai W, et al. <sup>25</sup>	Investigar el impacto potencial de la helicasa linfoide-específica (LSH), sobre la ferroptosis y el cáncer pulmonar.	Experimental	Descubrieron que LSH es un oncogén regulador de la ferroptosis en el cáncer de pulmón. LSH aumenta epigenéticamente la expresión de genes metabólicos que disminuyen la ferroptosis. Además, EGLN1 es esencial para la inducción de la expresión de LSH al contrarrestar el reclutamiento de HIF-1 $\alpha$ en lugar del de c-Myc.

18	Zou Y, Palte MJ, Deik AA, Li H, Eaton JK, Wang W. <sup>26</sup>	Caracterizar los mecanismos implicados en la dependencia a GPX4 del carcinoma de células claras.	Experimental	Se identificó y caracterizó la susceptibilidad a la ferroptosis de las células del carcinoma de células claras.
19	Sun X, Ou Z, Chen R, Niu X, Chen D, Kang R, Tang D. <sup>27</sup>	Describir el rol del factor 2 relacionado a los eritrocitos (Nrf2) como antioxidante protector contra la ferroptosis en el carcinoma hepatocelular (HCC).	Experimental	la vía p62-Keap1-NRF2 regula positivamente la expresión de múltiples genes incluyendo NQO1, HO-1, y FTH1, los cuales juegan un rol central en la protección frente a la ferroptosis en las células del HCC.
20	Lin X, Yang H, Zhang H, Zhou L, Guo Z. <sup>28</sup>	Examinar el efecto del etanol sobre la expresión del gen del miembro 11 de la familia 7 (SLC7A11) de transportadores de solutos.	Experimental	El etanol regula positivamente la expresión de SLC7A11, mediante la inhibición de la inhibición de la actividad de unión al ADN del represor transcripcional OCT-1.
21	Luo M, Wu L, Zhang K, Wang H, Zhang T, Gutierrez, et al. <sup>29</sup>	Describir el rol de miR-137 en la regulación de la ferroptosis, en células de Melanoma..	Experimental	Descubrieron que el miR-137 suprime la ferroptosis al regular negativamente la expresión del transportador de Gln - SLC1A5.
22	Gu Y, Wu S, Fan J, Meng Z, Gao G, Liu T, et al. <sup>30</sup>	Determinar el rol de CYLD, en la regulación de la ferroptosis en células de cáncer de próstata.	Experimental	Se demostró la pobre expresión de CYLD en células de cáncer pancreático (en relación a sus contrapartes normales) Además, se probó que CYLD suprime la proliferación celular e incrementa la sensibilidad a la ferroptosis en células de cáncer de próstata, vía YAP/ACSL4.
23	Liu Y, Lu S, Wu LL, Yang L, Yang L, Wang J. <sup>31</sup>	Revisión general de la ferroptosis y el papel único de la mitocondria en la ferroptosis de células tumorales.	Revisión	Considerando el rol principal de las mitocondrias en el metabolismo de las células tumorales, es posible que la modificación controlada y dirigida de las vías mitocondriales energéticas, pueda modificar el microambiente tumoral y desencadenar ferroptosis.
24	Liang D, Feng Y, Zandkarimi F, Wang H,	Identificar genes supresores de ferroptosis diferentes a GPX4 y FSP1,	Experimental	Se identificó a MBOAT2 y a lyso-PL acetiltransferasa (LPLAT) como genes supresores de la ferroptosis.

	Zhang Z, Kim J, Cai Y, Gu W, Stockwell BR, Jiang X. <sup>32</sup>	mediante la técnica CRISPR.		
25	Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, Sun B, et al. <sup>33</sup>	Revisar la literatura disponible sobre ferroptosis, y proponer posibles blancos con aplicación clínica terapéutica.	Revisión	El descubrimiento de la ferroptosis ha abierto una nueva plataforma en el campo de la investigación de las enfermedades, su importancia clínica en la aparición, desarrollo y tratamiento de enfermedades va surgiendo gradualmente
26	Wu J, Minikes AM, Gao M, Bian H, Li Y, Stockwell BR, et al. <sup>38</sup>	Describir las interacciones celulares implicadas en la regulación de la ferroptosis.	Experimental	Las células vecinas pueden tener un impacto significativo en la regulación de la ferroptosis a través del eje de señalización cadherina-Merlin-Hippo-YAP.
27	Ebrahimi N, Adelian S, Shakerian S, Afshinpour M. <sup>39</sup>	Revisar la relación de la TEM y la ferroptosis, como parte del desarrollo y crecimiento del cáncer.	Revisión	Las células cancerosas que realizan el proceso de EMT son vulnerables a la muerte celular mediante ferroptosis.
28	Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD. <sup>41</sup>	Estudiar si la ferroptosis interviene en la actividad antitumoral de la inmunoterapia contra el cáncer	Experimental	Se encontró que las células T CD8 + activadas por inmunoterapia promueven la peroxidación lipídica de las células tumorales y sensibilizan a los tumores a la ferroptosis a través del IFN $\gamma$ .
29	Zhang HL, Hu BX, Li ZL, Du T, Shan JL, Ye ZP, Peng XD, et al. <sup>42</sup>	Describir la actividad de ACSL4 (Acyl-CoA Synthetase Long-Chain Family Member 4) como regulador positivo de la ferroptosis.	Experimental	PKC $\beta$ II detecta los peróxidos lipídicos iniciales y amplifica la peroxidación lipídica vinculada a la ferroptosis a través de la fosforilación y la activación de ACSL4. El análisis lipídico muestra que ACSL4 activado cataliza la biosíntesis de lípidos que contienen ácidos grasos poliinsaturados y promueve la acumulación de productos de peroxidación lipídica, conduciendo a ferroptosis.
30	Ma X, Xiao L, Liu L, Ye L,	Evaluar el efecto de inhibir CD36 en	Experimental	La eliminación de CD36 en las células T-CD8+ en

	Su P, Bi E, Wang Q, Yang M, Qian J, Yi Q. <sup>46</sup>	Linfocitos T-CD8+, sobre la ferroptosis de estas células en el microambiente tumoral.		combinación con anticuerpos antiPD-1 logró mejores efectos antitumorales que cualquiera de ellos por separado, lo que sugiere que la focalización de CD36 y ferroptosis puede ser una estrategia eficaz para mejorar la eficacia antitumoral de la inmunoterapia basada en células T.
31	Wiernicki B, Maschalidi S, Pinney J, Adjemian S, Vanden Berghe T, Ravichandran KS, Vandenabeele P. <sup>47</sup>	Evaluar el papel de la ferroptosis en la inducción de la muerte celular inmunogénica (IDC), examinaron la capacidad de las células ferroptóticas para modular la respuesta antitumoral específica utilizando varios entornos de vacunación profiláctica y terapéutica in vivo.	Experimental	Ferroptosis no es un tipo de muerte celular inmunogénica. Las células tumorales ferroptóticas funcionan como estimulantes de la muerte celular inmunogénica mediada por apoptosis.
32	Yang Y, Wang Y, Guo L, Gao W, Tang TL. <sup>48</sup>	Aclarar la interacción entre macrófagos y ferroptosis, integrando la aplicación de ciertas relaciones en el tratamiento de enfermedades, principalmente el cáncer.	Revisión	Los macrófagos son células que forman parte del metabolismo del hierro, sirviendo como medios de reciclaje y depósito. El hierro es parte esencial del mecanismo de ferroptosis, la evidencia demuestra una estrecha relación entre las distintas vías metabólicas del hierro y la actividad macrofágica.
33	Marques L, Negre-Salvayre A, Costa L, Canonne-Hergaux F. <sup>50</sup>	Investigar el efecto de la polarización Mox por LDL oxidado (oxLDL) sobre el metabolismo del hierro en macrófagos, en ausencia o presencia de estímulos proinflamatorios.	Experimental	Un microambiente rico en oxLDL y citocinas proinflamatorias promueve la retención de hierro y acúmulo de lípidos, en los macrófagos, este fenotipo celular específico favorece la formación de lesiones vasculares e inestabilidad de la placa aterosclerótica.
34	Zhou Y, Que KT, Zhang Z, Yi ZJ, Zhao PX, You Y, et al. <sup>51</sup>	Describir la respuesta macrofágica frente a la sobrecarga de hierro.	Experimental	La acetilación de p53 inducida por ROS juega un papel importante en la polarización M1, en presencia de sobrecarga de hierro los macrófagos tienden a diferenciarse en macrófagos M1.

35	Wen Q, Liu J, Kang R, Zhou B, Tang D. <sup>53</sup>	Demostrar que las proteínas de la casilla 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1) funcionan como DAMPS asociados a ferroptosis.	Experimental	La autofagia participa en la regulación de la liberación de HMGB1 y la respuesta inflamatoria posterior, a través del control de la acetilación de HMGB1 durante la ferroptosis.
36	Cui W, Guo M, Liu D, Xiao P, Yang C, Huang H, Liang C, Et al. <sup>57</sup>	Analizar la relación entre los metabolitos de la microbiota intestinal con el desarrollo de cáncer colo rectal (CCR), vía inhibición de la ferroptosis.	Experimental	El eje IDA-AHR-ALDH1A3 es un blanco prometedor para el tratamiento del CCR relacionado con la ferroptosis.
37	Alvarez SW, Sviderskiy VO, Terzi EM. <sup>58</sup>	Comprender las diferencias en los requerimientos de las vías metabólicas entre las células de cáncer de mama en un tumor (in vivo) o en un cultivo de tejidos (in vitro),	Experimental	La supresión NFS1 incrementa de forma exponencial la liberación de las reservas de hierro intracelular, esto abre paso a la hipótesis de estimular esta vía en células tumorales, con el fin de hacerlas más susceptibles a la ferroptosis.
38	Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC. <sup>59</sup>	identificar mecanismos supresores de ferroptosis, independientes de GPX4, en células tumorales.	Experimental	La proteína supresora de ferroptosis 1 (FSP1) es un supresor de la ferroptosis independiente de GPX4, y su persistencia se vincula a la resistencia tumoral a la ferroptosis.
39	Müller T, Dewitz C, Schmitz J, Schröder AS, et al. <sup>60</sup>	Describir la interdependencia de la necroptosis y ferroptosis en la inducción de falla renal aguda.	Experimental	ACSL4 es un marcador predictor de la muerte celular ferroptoica y necroptoica en falla renal aguda, y puede utilizarse con fines diagnósticos y terapéuticos.
40	Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D. <sup>62</sup>	Investigar los mecanismos moleculares de ferroptosis y describir su interacción con la vías de señalización tumoral.	Revisión	Ferroptosis afecta la eficacia de la radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia. La eficacia de estos tratamientos podría mejorar con la regulación farmacológica de ferroptosis dirigida por tipo de cáncer.
41	Zhu S, Zhang Q, Sun X, Zeh HJ, Lotze MT, Kang R, et al. <sup>63</sup>	Investigar la interacción entre la proteína 5 de choque de calor de 70 kDa (HSPA5) y la ferroptosis.	Experimental	HSPA5 se une a GPX4 y lo protege de la degradación proteica. El resultado final es resistencia a la ferroptosis.

## 8.1. Fisiología y mecanismos moleculares de ferroptosis en cáncer.

### 8.1.1. *Iniciación*

El metabolismo del hierro es un proceso fundamental para la ferroptosis. El hierro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) parece ser clave en este mecanismo al activar varias enzimas dependientes de hierro como lipoxigenasas (LOX), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasas (NOX) y citocromo P450 (CYP), que promueven la peroxidación lipídica y posterior muerte celular por estrés oxidativo.<sup>4,14,15,16,17</sup> Además, el  $\text{Fe}^{2+}$  también promueve la peroxidación lipídica de ácidos grasos poli-insaturados (PUFAs) a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) mediante la reacción de Fenton.<sup>18,19</sup> Sin embargo, estos procesos no son suficientes para inducir ferroptosis. El antiportador system  $X_c^-$  se encarga de intercambiar cistina/glutamato en un ratio 1:1. La cistina es clave para la síntesis de cisteína, y ésta para la de glutatión (GSH). El GSH es un cofactor de la glutatión peroxidasa 4 (GPX4) y juntos son clave para inhibir la peroxidación lipídica mediada por ROS.<sup>4</sup> El balance entre estos mecanismos inhibidores e inductores de la peroxidación lipídica regulan la ferroptosis. De esta manera, es fundamental la presencia de  $\text{Fe}^{2+}$  libre en el citosol para que ocurra.<sup>20</sup> La ferritina previene la ferroptosis al reducir el hierro libre disponible,<sup>18</sup> mientras que la ferritinofagia<sup>21</sup> y el bloqueo farmacológico del antiportador system  $X_c^-$  por erastina<sup>4</sup> o de la GPX4 por RSL3 (RAS-selective lethal 3)<sup>22</sup> la inducen (Fig.2).

### 8.1.2. *Regulación*

El complejo proceso de la ferroptosis implica un gran arsenal de moléculas participando de forma orquestada en diferentes procesos. La iniciación está cargo de

aquellas involucrados en el metabolismo de la cisteína, GSH, PUFAs y el hierro, sin embargo existe otro arsenal involucrado en la regulación de este tipo de MCP como P53, Nrf2 o HO-1.

#### *A. Vías reguladoras de ferroptosis*

##### *Promotoras*

**P53** es un gen supresor tumoral hartamente conocido. Su inactivación es el evento crucial en el inicio de la mayoría de cánceres humanos. Su papel en la ferroptosis se demostró por primera vez en el 2015 cuando se demostró que inhibe la expresión de SLC7A11 provocando depleción del GSH y muerte celular ferroptótica.<sup>5</sup> Más tarde se demostró que P53 también inhibe epigenéticamente la expresión de SLC7A11.<sup>23</sup> Sin embargo parece ser que P53 también regula de forma negativa la ferroptosis al favorecer la acumulación nuclear de DPP4 y, por tanto, inhibir la peroxidación lipídica inducida por DPP4.<sup>16</sup>

**HO-1** es una enzima implicada en el metabolismo del hierro. Existe evidencia de que podría tener un rol dual en la activación de la ferroptosis, es decir actuar como inductor o inhibidor en diferentes escenarios biológicos.<sup>24</sup>

**Los factores inducibles por hipoxia (HIF)** son claves para la angiogénesis, formación y progresión tumoral, y varios estudios han demostrado que promueven la ferroptosis.<sup>25,26</sup>

##### *Inhibidoras*

**Nrf2** es un factor de transcripción cuya activación promueve el almacenaje de hierro, regula negativamente la ferroptosis y promueve la

progresión del cáncer.<sup>27</sup> Este factor también favorece la expresión de SLC7A11 y por tanto la inhibición de la ferroptosis.<sup>28</sup>

**miR-137** es un micro-ARN que inhibe la ferroptosis al reducir la expresión del transportador de glutamina SLC1A5, resultando en una reducción en la captación de glutamina.<sup>29</sup>

La **CYLD** es una enzima desubiquitinasa que actúa como supresor tumoral en una gran variedad de cánceres. Hace poco se demostró que promueve la ferroptosis en cáncer de próstata a través de la activación de la vía de señalización Hippo/YAP.<sup>30</sup>

Otras vías implicadas en la inhibición de la ferroptosis son **FSP1-CoQ10** (Ferroptosis suppressor protein 1 - coenzyme Q10), **GCH1-BH4** (guanosine 5'-triphosphate (GTP) cyclohydrolase-1 (GCH1) tetrahydrobiopterin - dihydrofolate reductase) y el sistema mitocondrial **DHODH-CoQH2** (Figura 2).<sup>31</sup>

Finalmente, en el 2023, Liang, et al., demostraron que las hormonas sexuales, estrógenos y andrógenos, inhiben la ferroptosis de células tumorales a través del incremento de la expresión de MBOAT1/2 (Membrane-bound O-acyltransferases1/2), lo que cual resulta en remodelación del perfil de los fosfolípidos de membrana.<sup>32</sup>

### *B. Compuestos inductores de ferroptosis (FIN)*

Los inductores de la ferroptosis pueden describirse en 4 categorías (clases):<sup>33</sup>

- **Clase 1:** Incluye a los promotores clásicos como la erastina, que induce ferroptosis mediante la inhibición directa del sistema Xc-, lo que resulta en una reducción de los niveles de GSH.

- **Clase 2:** Implica la inhibición directa de GPX4, promoviendo la lipoperoxidación, desencadenando ferroptosis. En esta clase se incluyen a RSL3 y PD17.
- **Clase 3:** Representada por FIN56, induce ferroptosis mediante dos mecanismos: el primero comprende la degradación de GPX4 y el segundo la depleción endógena de COQ10 mediante la unión de FIN56 a la enzima escualeno sintasa.
- **Clase 4:** Incluye a FINO2, un peróxido orgánico, con gran similitud a la artemisina. Induce ferroptosis mediante la oxidación del hierro libre y la inactivación de GPX4.

**Tabla 2. Inductores de ferroptosis<sup>33</sup>**

<b>Inductores</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Drogas o moléculas</b>
<b>Clase 1</b>	Inhibición del sistema Xc- y bloqueo del importe de cisteína.	Erastina, Sorafenib, Sulfasalazinas.
<b>Clase 2</b>	Inhibición de GPX4	RSL3, DP17, DPI 10
<b>Clase 3</b>	Degradación de GPX4 y depleción de CoQ10	FIN56.
<b>Clase 4</b>	Oxidación directa del Fe <sup>2+</sup> libre, inactivación indirecta de GPX4	FINO2

### 8.1.3. Mitocondria en ferroptosis

La mitocondria es un organelo fundamental para la producción de energía, metabolismo del hierro y regulación de muchas formas de muerte celular regulada, incluyendo ferroptosis. Se ha demostrado que funciones como el metabolismo del hierro, fosforilación oxidativa, el ciclo del ácido tricarboxílico y el potencial de

membrana mitocondrial participan en la regulación tanto negativa como positiva de la ferroptosis.<sup>31</sup>

## **8.2. Mecanismos inmunológicos relacionados al cáncer en ferroptosis**

### *8.2.1. Ferroptosis y TEM*

La TEM es el proceso mediante el cual las células epiteliales adquieren un fenotipo mesenquimal y ocurre en 3 escenarios: el desarrollo embriológico, la cicatrización de heridas y regeneración tisular, y en la metástasis del cáncer.<sup>34</sup> Durante este proceso se activan e inactivan una serie de factores de transcripción que alteran la estructura y función de las células epiteliales, las mismas que pierden sus uniones gap, uniones estrechas, alteran sus uniones a la membrana basal y cambian su polaridad apico-basal a una fronto-posterior.<sup>34</sup> Estos cambios permiten a las células cancerígenas poder migrar, invadir tejidos adyacentes y penetrar en los vasos sanguíneos y linfáticos (intravasación).<sup>35</sup> Finalmente pueden instalarse en sitios distantes dando como resultado metástasis.

Los principales factores de transcripción que promueven la TEM son SNAI-1/2, TWIST-1/2, and ZEB-1/2.<sup>36</sup> A su vez, el TGF- $\beta$  interactúa con estos factores para regular la transcripción de genes asociados a la TEM.<sup>37</sup> E-caderina es una de las proteínas reprimidas por estos factores y tiene función represora de la TEM y de la ferroptosis.<sup>38</sup> Sin embargo, el incremento de la expresión de los factores de transcripción mencionados, incrementa la sensibilidad de las células a la ferroptosis.<sup>23</sup> Estos mecanismos han permitido postular que la ferroptosis y la TEM podrían ser parte de un mecanismo de retroalimentación positiva.<sup>11,39</sup>

### 8.2.2. *Ferroptosis en el microambiente tumoral*

El microambiente tumoral (MAT) hace referencia al conjunto de células, moléculas y matriz extracelular donde los tumores o células madre tumorales existen, se renuevan y expanden. Esta compuesto por células endoteliales, fibroblastos asociados al cáncer, células inmunes células inflamatorias, matriz extracelular y moléculas de señalización.<sup>40</sup> Las interacciones entre todos estos componentes no solo determina el desarrollo y progresión del cáncer sino que pueden ser blancos terapéuticos que permiten regular su crecimiento. Es así que, en el 2019 se demostró por primera vez que los linfocitos T-CD8<sup>+</sup> podían activar ferroptosis en las células tumorales.<sup>41</sup>

### 8.2.3. *Ferroptosis y células T*

El sistema inmunitario es fundamental para el control del crecimiento de células cancerígenas. Los LTC son las células efectoras más importantes capaces de eliminar células tumorales. Ellos promueven la ferroptosis tumoral a través del IFN- $\gamma$  regulando negativamente la expresión de 2 subunidades que conforman el antiportador system X<sub>c</sub><sup>-</sup>, SLC3A2 y SLC7A11.<sup>41</sup> Además IFN- $\gamma$  también regula positivamente la expresión de ACSL4, la cual se activa gracias a la PKC $\beta$ II que actúa como un sensor de peróxidos lipídicos, constituyéndose en una asa de regulación positiva (vía PKC $\beta$ II-ACSL4) que promueve la ferroptosis.<sup>42</sup> Además se ha demostrado que el bloqueo de punto de control inmune con anti PDL-1 potencia la ferroptosis gracias a este mecanismo.<sup>41</sup> Sin embargo, los LTC suelen ser más susceptibles de sufrir ferroptosis espontánea debido a diversas alteraciones en el microambiente tumoral (MAT) provocados por las células tumorales.<sup>43</sup> Estos

mecanismos podrían favorecer la evasión tumoral del sistema inmune y su posterior progresión.

Por otro lado, se sabe que el MAT es rico en colesterol y que sus concentraciones se elevan conforme el tumor progresa. Estas concentraciones elevadas de colesterol se han relacionado con un MAT supresor de la actividad de los LTC por una mayor expresión de CD36.<sup>44</sup> CD36 es una glicoproteína de membrana presente en los LTC, en otras células inmunes y también en algunas células epiteliales, y está implicado en la inmunidad, metabolismo, angiogénesis y comportamiento tumoral.<sup>45</sup> CD36 tiene la capacidad de aumentar la captación de ácidos grasos en los LTC, inducir ferroptosis por peroxidación lipídica y atenuar su capacidad antitumoral.<sup>44,46</sup>

La muerte celular ferroptótica también altera la función presentadora de antígenos de las células presentadoras de antígenos (CPA). Los cuerpos ferroptóticos cargados de gotitas de lípidos atenúan las funciones de las CPA tras su endocitosis.<sup>47</sup> Esto tiene consecuencias negativas directas en la activación de la inmunidad adaptativa anti-tumoral y por tanto en la activación de los LTC.

#### 8.2.4. *Ferroptosis y macrófagos*

Los macrófagos son una de las principales células del sistema inmune. Tienen 4 funciones principales: fagocitosis, secreción de citocinas, producción de ROS y eliminación de restos de células apoptóticas mediante un proceso llamado efferocitosis.<sup>48</sup> Existen 2 fenotipos, los M1 y los M2. Los primeros son los clásicamente conocidos implicados en procesos inflamatorios y actividad anti - tumoral, mientras los M2 muestran un fenotipo anti - inflamatorio, suelen abundar en el MAT y tienen propiedades pro - tumorales. Estos últimos se han clasificado en

4 subtipos: M2a, M2b, M2c y M2d en función del set de citocinas secretadas ante diferentes estímulos. Los M2d son los macrófagos asociados a tumores o TAM por sus siglas en inglés, y son inducidos por agonistas de TLR a través del receptor de adenosina.<sup>49</sup>

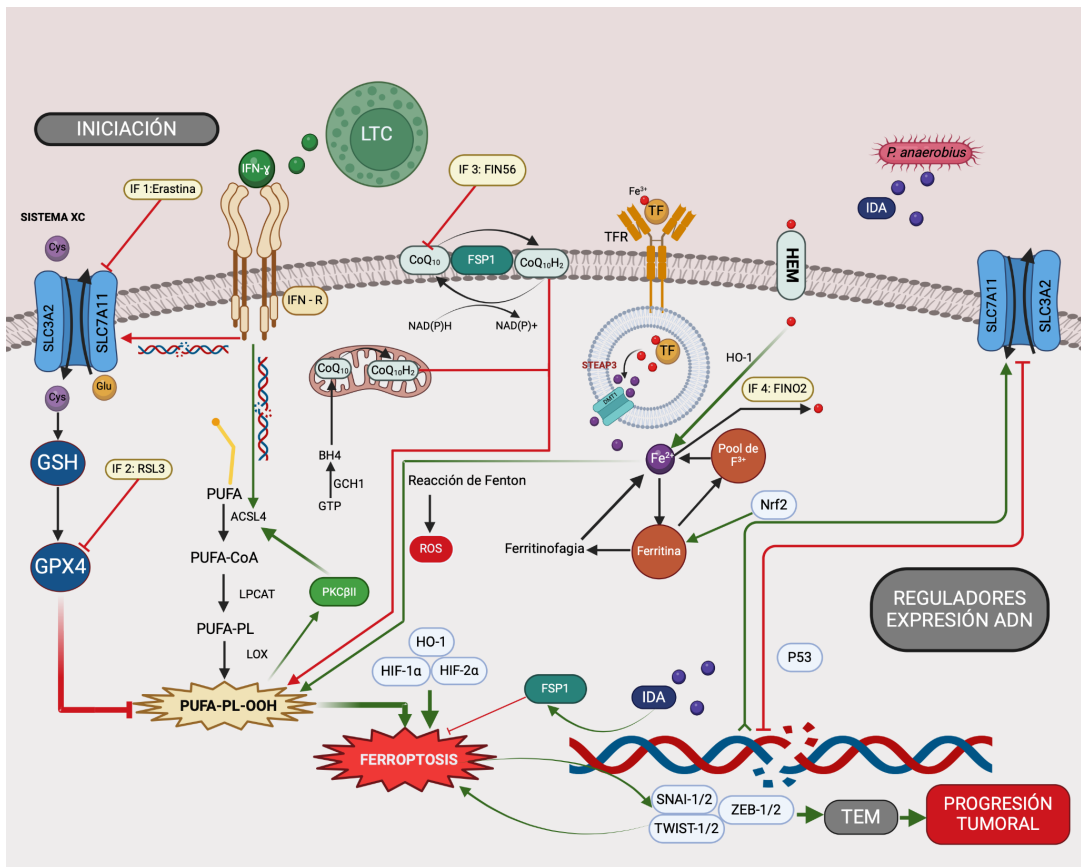
Es harto conocido que la mayor parte del hierro necesario para todos nuestros procesos biológicos proviene del reciclaje de los glóbulos rojos por los macrófagos. Comparados con los M2, los M1 expresan genes que les permiten almacenar mayores cantidades de hierro,<sup>50</sup> y se ha demostrado que la sobrecarga de hierro en estas células promueve la polarización M1, el tipo de macrófagos con actividad antitumoral.<sup>51,52</sup> Adicionalmente se ha demostrado que las células ferroptóticas pueden liberar un DAMP (Damage-associated molecular pattern molecules) llamado HMGB1 (High Mobility Group Box 1) que inicia el reclutamiento y activación de los macrófagos.<sup>53</sup> Estas complejas interacciones entre los macrófagos y la ferroptosis demuestran la importancia de este proceso en la progresión del cáncer y abren un abanico de posibles dianas terapéuticas que podrían optimizar el control del cáncer.

#### 8.2.5. *Ferroptosis y angiogénesis en cáncer*

Satisfacer las necesidades de oxígeno y nutrientes es especialmente importante para el crecimiento y metástasis del cáncer.<sup>54</sup> La hipoxia induce angiogénesis mediante los factores inducibles por hipoxia HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$ .<sup>55</sup> Estos factores parecen incrementar la susceptibilidad a la ferroptosis en varios tipos de cáncer.<sup>25,26</sup> Sin embargo, en general se ha observado que los factores que inducen angiogénesis habitualmente inhiben la ferroptosis, y esta, a su vez, parece estar implicada en diferentes pasos de la invasión y metástasis del cáncer.<sup>11</sup>

### 8.3. Microbioma intestinal, ferroptosis y cáncer

El cáncer de colon es uno de los más prevalentes a nivel mundial. Desde hace algunos años se ha postulado que la microbiota intestinal podría jugar un papel importante en su desarrollo, pues se ha encontrado *Peptostreptococcus anaerobius* (*P. anaerobius*) particularmente abundante en la microbiota fecal y mucosa de pacientes con cáncer colorrectal (CCR).<sup>56</sup> Un estudio demostró que el ácido trans-3-indol-acrílico (IDA), un metabolito derivado de *P. anaerobius*, promueve la carcinogénesis y progresión del CRC al regular positivamente la expresión de FSP1 e inhibir la ferroptosis.<sup>57</sup>



Created in <https://BioRender.com>

**Figura 2. Mecanismos moleculares e inmunes en ferroptosis y progresión tumoral.** Se muestra de forma esquemática el complejo proceso de regulación e inhibición de la ferroptosis. Los principales inhibidores de ROS y peróxidos lipídicos son el sistema Xc-, GPX4, FSP1 y la vía mitocondrial GCH1-BH4. Los inductores

de la ferroptosis actúan principalmente mediante la supresión del sistema Xc- y GSH/GPX4. Los linfocitos T pueden inducir ferroptosis mediante la regulación positiva de la expresión de ACSL4 y negativa de SLC7A11. A nivel genético el P53 tiene efecto inductor de la ferroptosis al reducir la expresión de la subunidad SCL7A11, mientras Nrf2 tiene el efecto contrario al aumentar la expresión de dicha subunidad. Además Nrf2 favorece el almacenaje de hierro, resultando también en inhibición de ferroptosis. Los factores de transcripción SNAI 1/2, TWIST 1/2 y ZEB 1/2 favorecen la TEM y son activados por ferroptosis. El metabolito de *P. anaerobius*, IDA inhibe la ferroptosis aumentando la expresión de FSP1. Flechas verdes indican inducción/regulación positiva. Flechas rojas indican inhibición/regulación negativa. PL-PUFA-OOH: Fosfolípidos con Ácidos Grasos Poliinsaturados Peroxidados. PUFA: Ácidos Grasos Poliinsaturados. PUFA-PL, Fosfolípidos con Ácidos Grasos Poliinsaturados; NRF2, Nuclear Factor erythroid 2-Related Factor 2; IF, inductor de ferroptosis; Cys, cistina. Glu: glutamato; STEAP3, Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3; LOX, Lipoxigenasa; LPCAT, Lysophosphatidylcholine Acyltransferase; ACSL4, Acyl-CoA Synthetase Long-Chain Family Member 4; FSP1, Ferroptosis Suppressor Protein 1; GCH1, GTP cyclization hydrolase 1; BH4, tetrahydrobiopterin; IDA, ácido trans-3-indol-acrílico.

#### **8.4. Aplicación clínica actual de la ferroptosis en el tratamiento antitumoral:**

La iniciación de la ferroptosis viene dada por tres vías metabólicas: La vía canónica de la GPX4, el metabolismo lipídico y el metabolismo del hierro.<sup>3</sup> El desarrollo tumoral implica alteraciones en estas vías iniciadoras de la ferroptosis mediante la alteración del equilibrio entre inductores e inhibidores de la ferroptosis. Aún más, el

desarrollo de resistencia a la terapia antitumoral convencional (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida) involucra también alteraciones adquiridas en la sensibilidad a la muerte celular mediada por ferroptosis.<sup>62</sup>

Las estrategias clínicas actuales centradas en la manipulación de la ferroptosis, pasan principalmente por la utilización de fármacos que posean actividad proferroptótica, pudiendo agruparse en: Inhibidores del sistema Xc-, inhibidores de la GPX4, Inhibidores de la síntesis de GSH, promotores de la peroxidación lipídica y promotores del incremento del hierro lábil intracelular. Los estudios realizados con estas moléculas reportan mejores resultados cuando se combinan con tratamientos convencionales.<sup>62</sup>

La evidencia disponible sugiere 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 de forma más efectiva el crecimiento de tumores PDX (xenoinjerto derivado del paciente).<sup>58</sup>

La identificación de la FSP1 constituye un paso importante en la generación de tratamientos inductores de la ferroptosis, mostrándonos que para utilizar terapias inductoras de ferroptosis es esencial la supresión total de la FSP1. 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.<sup>59</sup>

ACSL4 también se ha estudiado como posible blanco para terapias asociadas a muerte celular induciendo ferroptosis. Sin embargo, 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. Los efectos de la inhibición de esta proteína en estudios en ratones muestran efectos diferentes ligados al sexo.<sup>60</sup>

Las tiazolidinedionas (TZDs) son medicamentos actualmente aprobados para la utilización en humanos, y tienen mecanismos que implican al sistema ACSL4, y previenen el proceso de ferroptosis. Se encuentran disponibles como sensibilizadoras de la insulina y actúan como inhibidoras selectivas de la ACSL4. 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.<sup>61</sup>

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. A diferencia de otros procesos de muerte celular, la ferroptosis es un proceso muy atractivo para atacar, ya que, probablemente, sólo 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 necro inflamatorios.<sup>63</sup>

**Tabla 2: Promotores de la ferroptosis en el tratamiento del cáncer:**<sup>10, 11, 16, 48, 47,</sup>

53

Mecanismo Proferroptico	Sustancia (Fármaco)	Tumor
Inhibidores Del Sistema Xc-	Erastina	Carcinoma cervical (xenoinjerto), cáncer de mama triple negativo ( <i>in vitro</i> ),
	Erastina perazinada	Linfoma (en ratones)
	Imidazol cetona erastina (IKE)	Xenoinjertos
	Sorafenib	Carcinoma hepatocelular, melanoma, carcinoma pulmonar ( <i>in vitro</i> )
	Sulfasalazina	Fibrosarcoma ( <i>in vitro</i> ), linfoma ( <i>in vitro</i> )
	Siramesine	Cáncer de mama ( <i>in vitro</i> )
Inhibidores De La GPX4.	RSL3	Tumores con RAS mutado, fibrosarcoma (en ratones)
	Witaferina A	Neuroblastoma ( <i>in vitro</i> )
	FIN56	Glioblastoma ( <i>in vitro</i> )
	FINO2	Selectivo para células cancerígenas
	Dihidroartemisinina	Carcinomas de cabeza y cuello ( <i>in vitro</i> )
	Altretamina	Cáncer de ovario
Inhibidores De La Síntesis De GSH.	Sulfoximina de butionina (bso)	Cáncer colorrectal ( <i>in vitro</i> ), cáncer pancreático ( <i>in vitro</i> ), cáncer renal ( <i>in vitro</i> ).
	Artemisina	Carcinoma pancreático ductal.
	Cisplatino	Cultivos celulares
Promotores De La Peroxidación Lipídica	BAY-87-2243	Melanoma ( <i>in vitro</i> )
	Erianina	Cáncer pulmonar ( <i>in vitro</i> )
	Estatinas (sinvastatina, cerivastatina)	Células cancerígenas resistentes al tratamiento convencional.
Alteración del metabolismo del hierro	Nanomedicina	Fibrosarcoma, carcinoma renal.

## 8.5. Conclusiones

La ferroptosis está implicada en todos los estadios del desarrollo del cáncer, esto es, TEM, invasión, intravasación, extravasación y metástasis, así como en un proceso clave para la progresión y mantenimiento tumoral, la angiogénesis. Además participa de la regulación inmune, de forma tal que, la inducción de ferroptosis por células tumorales en los LTC produce supresión de su capacidad citotóxica, y las células ferroptóticas activan los macrófagos M1, cuya polarización es promovida por la sobrecarga de hierro. Entender de forma detallada estos procesos podría permitirnos manipularlos farmacológicamente de forma muy precisa, y trasladar estos conocimientos al uso clínico, aplicando de forma eficiente la medicina traslacional, podría resultar en una mejora significativa en morbilidad y mortalidad por cáncer.

La regulación de esta forma de MCP tiene pequeñas pero significativas variaciones moleculares, bioquímicas e inmunes en cada tipo tumoral que aún no se conocen de forma detallada. Algunos genes tienen función reguladora dual en función de la estirpe tumoral, es decir, podrían promover o inhibir la ferroptosis en función del MAT. La investigación básica relacionada a los detalles moleculares, inmunológicos y bioquímicos de la ferroptosis en cada línea celular tumoral nos permitirá ampliar el conocimiento al respecto y poder trazar un mapa molecular, bioquímico e inmunológico específico por estirpe tumoral que nos permita identificar dianas susceptibles de regulación farmacológica y, por tanto, de control tumoral. Por ahora tenemos 4 clases de inductores de ferroptosis que podrían ser parte de los protocolos de tratamiento antitumoral, pero que sin embargo requieren mayor investigación. La investigación relacionada a todos estos aspectos de la ferroptosis será fundamental en los próximos años.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Deo SVS, Sharma J, Kumar S. GLOBOCAN 2020 Report on Global Cancer Burden: Challenges and Opportunities for Surgical Oncologists. *Ann Surg Oncol* 2022;29(11):6497-500.
3. Singh S, Khasbage S, Kaur RJ, Sidhu JK, Bhandari B. Chimeric antigen receptor T cell: A cancer immunotherapy. *Indian J Pharmacol*. 2022;54(3):226-33.
4. 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.
5. Jiang L, Kon N, Li T, Wang SJ, Su T, Hibshoosh H, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature* 2015;520(7545):57-62.
6. Feng S, Tang D, Wang Y, Li X, Bao H, Tang C, et al. The mechanism of ferroptosis and its related diseases. *Mol Biomed* 2023;4(1):33.
7. Zhao L, Zhou X, Xie F, Zhang L, Yan H, Huang J, et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy. *Cancer Commun Lond Engl* 2022;42(2):88-116.
8. Wang CK, Chen TJ, Tan GYT, Chang FP, Sridharan S, Yu CHA, et al. MEX3A Mediates p53 Degradation to Suppress Ferroptosis and Facilitate Ovarian Cancer Tumorigenesis. *Cancer Res* 2023;83(2):251-63.
9. Asif K, Adeel M, Rahman MM, Caligiuri I, Perin T, Cemazar M, et al. Iron nitroprusside as a chemodynamic agent and inducer of ferroptosis for ovarian cancer therapy. *J Mater Chem B* 2023;11(14):3124-35.

10. Zeng L, Liu X, Geng C, Gao X, Liu L. Ferroptosis in cancer (Review). *Oncol Lett* 2024;28(1):304.
11. Zhang R, Chen J, Wang S, Zhang W, Zheng Q, Cai R. Ferroptosis in Cancer Progression. *Cells* 2023;12(14):1820.
12. Rayyan | Overview [Internet]. [citado 21 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://new.rayyan.ai/reviews/1158848/overview>
13. Reviewers' Manual. Methodology for JBI Scoping Reviews. Australia: The Joanna Briggs Institute; 2015. 24 p.
14. Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, Patel M, Shchepinov MS, Stockwell BR. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(34):E4966-75.
15. Zou Y, Li H, Graham ET, Deik AA, Eaton JK, Wang W, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2020;16(3):302-9.
16. Xie Y, Zhu S, Song X, Sun X, Fan Y, Liu J, et al. The Tumor Suppressor p53 Limits Ferroptosis by Blocking DPP4 Activity. *Cell Rep* 2017;20(7):1692-704.
17. Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JPF, Doll S, Croix CS, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2017;13(1):81-90.
18. Xu T, Ding W, Ji X, Ao X, Liu Y, Yu W, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy. *J Cell Mol Med* 2019;23(8):4900-12.
19. Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicol Lett* 1995;82-83:969-74.

20. Chen X, Yu C, Kang R, Tang D. Iron Metabolism in Ferroptosis. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8:590226.
21. Gao M, Monian P, Pan Q, Zhang W, Xiang J, Jiang X. Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell Res* 2016;26(9):1021-32.
22. 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.
23. Lee J, You JH, Kim MS, Roh JL. Epigenetic reprogramming of epithelial-mesenchymal transition promotes ferroptosis of head and neck cancer. *Redox Biol* 2020;37:101697.
24. Chiang SK, Chen SE, Chang LC. A Dual Role of Heme Oxygenase-1 in Cancer Cells. *Int J Mol Sci* 2018;20(1):39.
25. Jiang Y, Mao C, Yang R, Yan B, Shi Y, Liu X, et al. EGLN1/c-Myc Induced Lymphoid-Specific Helicase Inhibits Ferroptosis through Lipid Metabolic Gene Expression Changes. *Theranostics* 2017;7(13):3293-305.
26. Zou Y, Palte MJ, Deik AA, Li H, Eaton JK, Wang W, et al. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis. *Nat Commun* 2019;10(1):1617.
27. 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.
28. Lin X, Yang H, Zhang H, Zhou L, Guo Z. A novel transcription mechanism activated by ethanol: induction of Slc7a11 gene expression via inhibition of the

- DNA-binding activity of transcriptional repressor octamer-binding transcription factor 1 (OCT-1). *J Biol Chem* 2013;288(21):14815-23.
29. Luo M, Wu L, Zhang K, Wang H, Zhang T, Gutierrez L, et al. miR-137 regulates ferroptosis by targeting glutamine transporter SLC1A5 in melanoma. *Cell Death Differ* 2018;25(8):1457-72.
30. Gu Y, Wu S, Fan J, Meng Z, Gao G, Liu T, et al. CYLD regulates cell ferroptosis through Hippo/YAP signaling in prostate cancer progression. *Cell Death Dis* 2024;15(1):79.
31. Liu Y, Lu S, Wu LL, Yang L, Yang L, Wang J. The diversified role of mitochondria in ferroptosis in cancer. *Cell Death Dis* 2023;14(8):519.
32. Liang D, Feng Y, Zandkarimi F, Wang H, Zhang Z, Kim J, et al. Ferroptosis surveillance independent of GPX4 and differentially regulated by sex hormones. *Cell* 2023;186(13):2748-2764.e22.
33. Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis* 2020;11(2):88.
34. Nieto MA, Huang RYJ, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell* 2016;166(1):21-45.
35. Yang J, Antin P, Berx G, Blanpain C, Brabletz T, Bronner M, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial–mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020;21(6):341-52.
36. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15(3):178-96.

37. Loh CY, Chai JY, Tang TF, Wong WF, Sethi G, Shanmugam MK, et al. The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges. *Cells* 2019;8(10):1118.
38. Wu J, Minikes AM, Gao M, Bian H, Li Y, Stockwell BR, et al. Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via NF2-YAP signalling. *Nature* 2019;572(7769):402-6.
39. Ebrahimi N, Adelian S, Shakerian S, Afshinpour M, Chaleshtori SR, Rostami N, et al. Crosstalk between ferroptosis and the epithelial-mesenchymal transition: Implications for inflammation and cancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2022;64:33-45.
40. Arneth B. Tumor Microenvironment. *Med Kaunas Lith* 2019;56(1):15.
41. Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD, Johnson JK, et al. CD8<sup>+</sup> T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature* 2019;569(7755):270-4.
42. Zhang HL, Hu BX, Li ZL, Du T, Shan JL, Ye ZP, et al. PKC $\beta$ II phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis. *Nat Cell Biol* 2022;24(1):88-98.
43. Drijvers JM, Gillis JE, Muijlwijk T, Nguyen TH, Gaudio EF, Harris IS, et al. Pharmacologic Screening Identifies Metabolic Vulnerabilities of CD8<sup>+</sup> T Cells. *Cancer Immunol Res* 2021;9(2):184-99.
44. Ma X, Bi E, Lu Y, Su P, Huang C, Liu L, et al. Cholesterol Induces CD8<sup>+</sup> T Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment. *Cell Metab* 2019;30(1):143-156.e5.
45. Silverstein RL, Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. *Sci Signal* 2009;2(72):re3.

46. Ma X, Xiao L, Liu L, Ye L, Su P, Bi E, et al. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8<sup>+</sup> T cell effector function and impairs their antitumor ability. *Cell Metab* 2021;33(5):1001-1012.e5.
47. Wiernicki B, Maschalidi S, Pinney J, Adjemian S, Vanden Berghe T, Ravichandran KS, et al. Cancer cells dying from ferroptosis impede dendritic cell-mediated anti-tumor immunity. *Nat Commun* 2022;13(1):3676.
48. Yang Y, Wang Y, Guo L, Gao W, Tang TL, Yan M. Interaction between macrophages and ferroptosis. *Cell Death Dis* 2022;13(4):355.
49. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol* 2018;233(9):6425-40.
50. Marques L, Negre-Salvayre A, Costa L, Canonne-Hergaux F. Iron gene expression profile in atherogenic Mox macrophages. *Biochim Biophys Acta* 2016;1862(6):1137-46.
51. Zhou Y, Que KT, Zhang Z, Yi ZJ, Zhao PX, You Y, et al. Iron overloaded polarizes macrophage to proinflammation phenotype through ROS/acetyl-p53 pathway. *Cancer Med* 2018;7(8):4012-22.
52. Handa P, Thomas S, Morgan-Stevenson V, Maliken BD, Gochanour E, Boukhar S, et al. Iron alters macrophage polarization status and leads to steatohepatitis and fibrogenesis. *J Leukoc Biol* 2019;105(5):1015-26.
53. Wen Q, Liu J, Kang R, Zhou B, Tang D. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;510(2):278-83.
54. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011;473(7347):298-307.

55. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2020;77(9):1745-70.
56. Long X, Wong CC, Tong L, Chu ESH, Ho Szeto C, Go MYY, et al. *Peptostreptococcus anaerobius* promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity. *Nat Microbiol* 2019;4(12):2319-30.
57. Cui W, Guo M, Liu D, Xiao P, Yang C, Huang H, et al. Gut microbial metabolite facilitates colorectal cancer development via ferroptosis inhibition. *Nat Cell Biol* 2024;26(1):124-37.
58. 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.
59. 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.
60. 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 CMLS* 2017;74(19):3631-45.
61. 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. *J Biol Chem* 2001;276(27):24667-73.
62. 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.
63. Zhu S, Zhang Q, Sun X, Zeh HJ, Lotze MT, Kang R, et al. HSPA5 Regulates Ferroptotic Cell Death in Cancer Cells. *Cancer Res* 2017;77(8):2064-77.