

# Ferroptoz; Mekanizmaları ve kanser metabolizmasındaki rolü

## FERROPTOSIS; MECHANISMS AND ITS ROLE IN CANCER METABOLISM

 Nuseybe AKBAL<sup>1,3</sup>,  Duygu KIRKIK<sup>2,3</sup>,  Sevgi KALKANLI TAŞ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

Ferroptoz yakın zamanda tanımlanmış, demire bağlı membran lipid peroksidasyonu ile karakterize, apoptotik olmayan bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Morfolojik olarak, artmış mitokondriyal membran yoğunluklarına sahip normalden küçük mitokondrilerin varlığı, mitokondri kristallarının azalması veya kaybolması ve dış mitokondriyal membranın yırtılması ile karakterize edilmektedir. Ferroptozun düzenlenmesindeki hatalar; pek çok hastalığın yanı sıra onkolojik hastalıklarda da rol oynamaktadır. Bu mekanizmaların anlaşılması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önem taşımaktadır. Bu derlemede, ferroptozun metabolizması, aktivasyon ve inhibisyon mekanizmaları ile kanser metabolizmasındaki önemi incelenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ferroptozis, hücre ölümü, immünoterapi, membran oksidasyonu

### ABSTRACT

Ferroptosis is a recently described non-apoptotic mechanism of cell death characterized by iron-dependent membrane lipid peroxidation. Morphologically, it is characterized by the presence of abnormally small mitochondria with increased mitochondrial membrane densities, reduction or disappearance of mitochondrial cristae and rupture of the outer mitochondrial membrane. Among others, in oncological diseases defects in the regulation of ferroptosis are implicated. Understanding these mechanisms is important for the development of new therapeutic strategies. This review examines the metabolism, activation and inhibition mechanisms of ferroptosis and its importance in cancer metabolism.

**Keywords:** Ferroptosis, cell death, immunotherapy, membrane oxidation

## Nuseybe AKBAL

İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü, Türkiye

E-posta: nuseybeakbal@gmail.com

 [orcid.org/ 0009-0005-5950-8225](https://orcid.org/0009-0005-5950-8225)

Hücre ölümü; hücrenin yaşamsal döngüsünün doğal, önemli ve kaçınılmaz bir parçasıdır (1-2). Çok hücreli organizmaların gelişmesinde ve sağlığında temel bir rol oynamaktadır (2). Ferroptoz, hücre morfolojisi ve işlevi açısından nekroz, apoptoz ve otofajiden farklıdır. Sitoplazma ve organellerin şişmesi ile hücre zarının yırtılması gibi nekrozun tipik morfolojik özelliklerine sahip olmadığı gibi; hücre büzülmesi, kromatin yoğunlaşması, apoptotik cisimciklerin oluşumu ve hücre iskeletinin çözülmesi gibi apoptozun özelliklerine de sahip değildir (1).

Ferroptoz, redoks-aktif demir gerektiren apoptotik olmayan bir hücre ölüm mekanizmasıdır (3). Serbest hücre içi demir/demir içeren enzimlerin, oksijen ve çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içeren lipidlerle reaksiyona girmesini takiben yüksek miktarlarda membran lipid peroksidleri oluşturması ferroptoz gelişmesinde rol oynamaktadır (4). Önce Dolma ve arkadaşları, RAS ekspresyon eden kanser hücreleri üzerinde seçici olarak öldürücü etkiye sahip yeni bir bileşik olan erastini keşfetmişlerdir (5). Bununla birlikte bu hücre ölümü şeklinde, nükleer morfolojik değişiklikler, DNA parçalanması ve kaspaz aktivasyonu olmadığını ve bu sürecin kaspaz inhibitörleri tarafından tersine çevrilemediği gösterilmiştir (1). Daha sonra Yang ve arkadaşları, bu hücre ölümü modelinin demir şelatlama ajanları tarafından inhibe edilebileceğini ortaya koymuş ve bu hücre ölümü modeline neden olabilecek başka bir bileşik olan RSL3'ü bulmuşlardır (1-6).

Dixon ve arkadaşları ise ilk olarak 2012 yılında, lipid serbest oksijen radikalleri (reactive oxygen species-ROS) birikimi ile karakterize edilen, demire bağlı olarak gösterdikleri apoptotik olmayan bu hücre ölümü mekanizması için ferroptoz kavramını resmi olarak önermişlerdir (1-7).

Ferroptoz kavramı, onkogenik RAS mutasyonlarını barındıran kanser hücrelerinde seçici olarak hücre ölümünü indükleyen küçük moleküllerin taranması sırasında ortaya atılmıştır (7). Ferroptozu karşı hücrel "duyarlılık" ise belirli bir uyarının ferroptoz mekanizması yoluyla plazma zarının yırtılmasına neden olma olasılığı demektir ve lipid metabolizması, demir homeostazi, redoks düzenlenmesi ile ilgili süreçleri kontrol eden moleküller/yollar tarafından düzenlenmektedir (8).

Günümüzde, ferroptozun mutasyon geçirmiş RAS aktivasyonundan bağımsız olarak normal hücrelerde veya dokularda da meydana gelebileceği ve indüksiyonunda oksidatif-antioksidan dengenin bozulmasının rol oynadığı ortaya konmuştur. Son çalışmalar, ferroptozun birçok hastalığın oluşumunda ve gelişiminde önemli bir düzenleyici rol oynadığını göstermiş ve bu da ilgili hastalıkların tedavisi ve prognozunun iyileştirilmesine yönelik araştırmalar için ferroptozu odak noktası haline getirmiştir (1).

Nörodegeneratif hastalıklar, akut böbrek hasarı, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çok sayıda patolojik olayla sıkı ilişkileri olan ferroptozun incelenmesi, yalnızca alta yatan hastalık mekanizmalarına ilişkin anlayışımızı genişletmekle kalmayıp aynı zamanda etkili tedaviler için yeni stratejiler geliştirilmesine imkan sunmaktadır (9). Ferroptoz ve bağışıklık arasındaki etkileşim, keşfedilmesinden bu yana, önemli bir ilgi konusu olmuştur. Literatürde giderek artan çalışmalar ile ferroptozun antitümör bağışıklığın düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığı ve immünoterapide potansiyel stratejiler sağlayabileceği düşüncesi güçlenmektedir. İmmün kontrol noktası inhibitörü tedavisi, kanser hücrelerini ferroptozu karşı daha duyarlı hale getirebilirken, ferroptoz da çeşitli immün hücrelerin işlevine doğrudan müdahale ederek tümör immün kaçışına katkıda bulunabilmektedir (10).

Onkolojik tedaviler de dahil pek çok hastalığın tedavi yönetiminde yeni planlara ışık tutabileceği düşünüldüğünden, ferroptotik hücre ölümü pek çok araştırmacı tarafından incelenmektedir. Bu derlemede ferroptozun temel özellikleri ile aktivasyon ve inhibisyon mekanizmalarından bahsedildikten sonra kanser metabolizmasındaki rolü anlatılmaktadır.

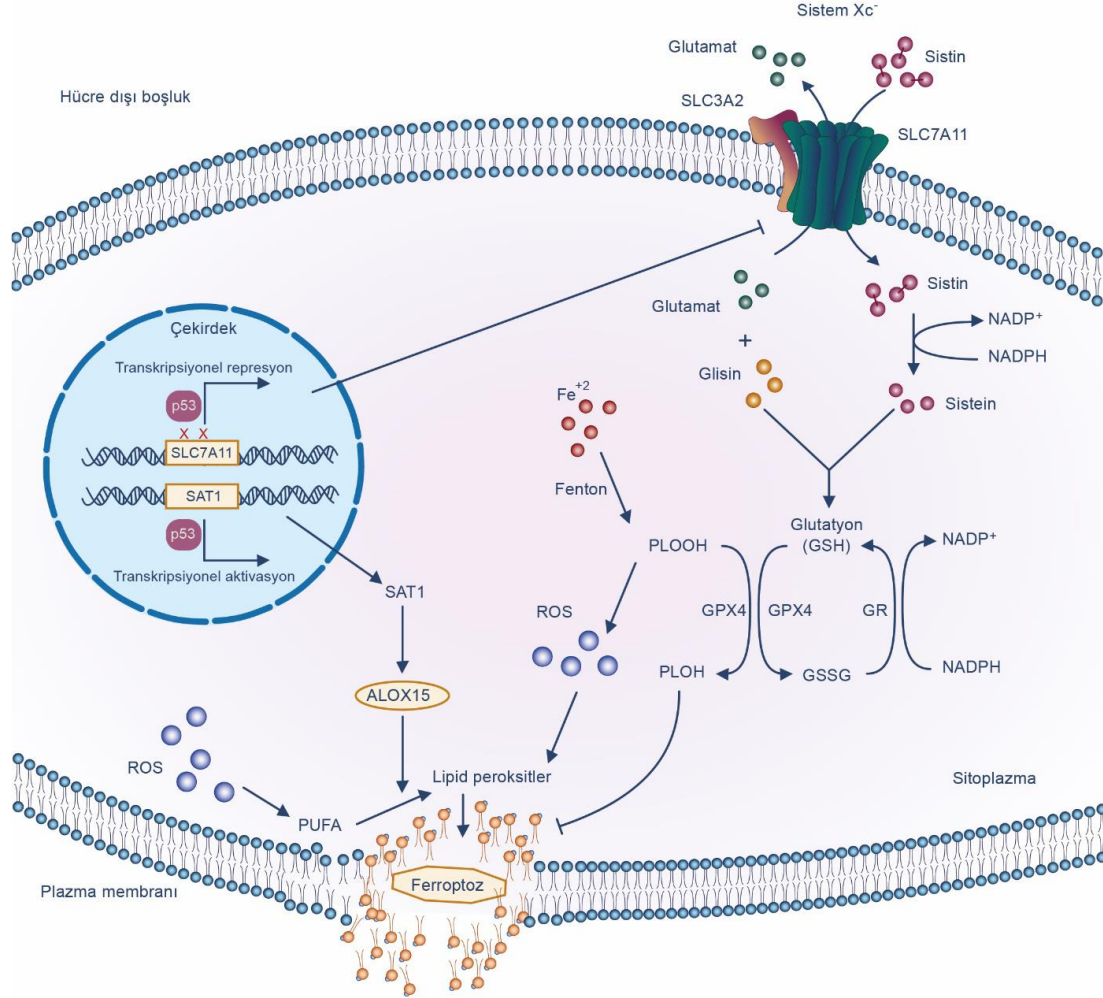
### Ferroptozun Temel Özellikleri

Ferroptoz pek çok gen tarafından düzenlenen bir süreçtir ve mekanizmasında esas olarak demir homeostazi ile lipid peroksidasyon metabolizmasındaki genetik değişiklikler rol oynamaktadır (1). Ferroptoz geçiren hücrelerde morfolojik değişiklikler olarak, mitokondriyal hacmin azalması, çift katmanlı membran yoğunluğunun artması ve mitokondriyal kristallerin azalması veya kaybolması görülmektedir. (11). Bununla birlikte hücre zarı sağlamdır, çekirdek normal boyuttadır ve kromatin

konsantrasyonu yoktur (1). Ferroptozda biyokimyasal olarak ise, hücre içi glutatyon (GSH) tükenmesi ve glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) aktivitesinde azalma mevcuttur (1,6). Ayrıca hücre içi demir artışı ve bunu takip

eden, Fe<sup>2+</sup>'nin Fenton reaksiyonuna benzer bir şekilde ROS seviyesini yükselttiği görülmektedir. Bu da geri dönüşü olmayan lipid peroksidasyonuna ve ferroptozu açmaktadır (12). (Şekil 1)

Şekil.1:



Şekil 1: Demir bağımlı lipid peroksidasyonunun yol açtığı bir tür düzenlenmiş hücre ölümü olan ferroptozda rol oynayan moleküler mekanizmalar ve p53'ün ferroptoz regülasyonundaki rolü gösterilmiştir. Sistin/glutamat antiporteri sisteminin bir parçası olan SLC7A11 (SLC3A2 ile birlikte), sistin'i hücre içine alırken, glutamatu hücreden dışarı göndermekten sorumludur. Sistin daha sonra glutatyon (GSH) sentezinin öncüsü olan sisteine indirgenir.

GSH, glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) ile birlikte lipid hidroperoksitleri (PLOOH) nötralize eden ve bunların ferrihidroperoksitlerine (PLOH) dönüşmesini önleyen önemli bir antioksidandır. Tümör baskılayıcı p53, SLC7A11'i transkripsiyonel olarak baskılayarak ferroptozu etkileyebilir, böylece sistin alımını sınırlar ve GSH sentezini azaltır. p53 ayrıca lipid

peroksidasyonunu ve ferroptozu teşvik edebilen SAT1 (spermidin/spermin N1-asetiltransferaz 1) ekspresyonunu aktive eder. Demir ( $Fe^{2+}$ ), lipid peroksidasyonuna katkıda bulunan reaktif oksijen türleri (ROS) üreten Fenton reaksiyonunda önemli bir rol oynar. Aşırı ROS ve lipid peroksitler hücrenin antioksidan savunmalarını bastırarak ferroptozu yol açabilir. Plazma membranındaki çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) peroksidasyona karşı özellikle hassastır. ALOX15 (araşidonat 15-lipoksijenaz) enzimi, PUFA'lardan lipid peroksitlerin oluşumuna katkıda bulunur ve ferroptozun ilerlemesine sebep olur.

Ferroptozu giden hücrede serbest radikaller ile membran lipidlerinde oluşan lipid peroksitler, GPX4 katalizli indirgeme reaksiyonu ile metabolize edilemezler (1-13). PUFA içeren fosfolipidler oksitlenmeye yatkınlıkları nedeniyle, lipoksijenazlar (LOX'lar), NADPHsitokrom P450 redüktaz (POR), ROS veya demire bağlı Fenton reaksiyonu yolu ile reaksiyona girerek lipid hidroperoksitlere (PL-OOH) dönüştürülebilirler ve bu da membran yırtılmasına, nihai hücre olarak da ölümüne, diğer bir deyişle ferroptozu yol açmaktadır (14).

#### Sistein/GSH/GPX4 eksenini

Ferroptoz normal şartlar altında membran lipid peroksitlerinin toksik seviyelere ulaşmasını önleyen birleşik enzim-metabolit sistemlerinin aktivitesi ile inhibe edilmektedir (3). Sistein/GSH/GPX4 eksenini, lipid peroksitlerin oluşumunu inhibe ederek ferroptoz oluşumunun temel düzenleyicisi olarak çok önemli bir rol oynamaktadır (10) ve GSH'yi oksitlenmiş glutatyona (GSSG) dönüştürerek sitotoksik lipid peroksitleri (L-OOH) alkollere (L-OH) indirgemektedir (1). Hücrel redoks dengesinin korunması ve hücreye sisteinin sağlanmasında sistin ve glutamatın yer değiştirmesi çok büyük önem taşımaktadır (2). Sistem Xc-, çift tabakalı fosfolipid membranlarda yaygın olarak dağılmış bir amino asit antitransporteridir (1). Hücrelerdeki önemli bir antioksidan sistemin parçası olarak görev yapmaktadır ve SLC7A11 ve SLC3A2 olmak üzere iki alt birimden oluşan bir heterodimerdir (1). SLC7A11, bu taşıyıcı sisteminin ana işlevsel bileşenidir ve sistin ile glutamatın taşınmasında görevlidir (2). (Şekil 1)

Sistein, GPX4 için bir kofaktör görevi gören temel bir antioksidan olan glutatyonun sentezinde öncül

moleküldür (2). Sistin ve glutamat, 1:1 oranında sistem Xc- tarafından hücre içine/dışına **değiş tokuş edilir ve hücre içine alınan sistin hücrelerde sisteine indirgenir** (1).

Sistein, GSH sentezinde rol oynayan bir aminoasittir. GSH da glutatyon peroksidazların etkisi altında ROS ve reaktif nitrojen oluşumunu azaltır (1). GPX4 çeşitli dokularda örneğin, sitozol, mitokondri ve çekirdekte bulunabilmektedir (15). Bununla birlikte, elde edilen kanıtlar öncelikli rolünün özellikle sitozol içinde ferroptozu inhibe etmek olduğunu göstermektedir (16). Yapılan çalışmalarda GPX4 ekspresyonu aşağı regüle edilen hücrelerin ferroptozu daha duyarlı olduğunu, GPX4 ekspresyonunun yukarı regülasyonunun ise ferroptozu inhibe ettiği bulunmuştur (6). Lipid hidroperoksitler oksidatif stres altında, hücre zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonu yoluyla üretilen moleküllerdir (17). GPX4, lipids hidroperoksitleri doğrudan indirgeyebilmekte ve detoksifiye edebilme özelliğine sahip bir enzimdir ki bu da ona, hücreleri oksidatif stres kaynaklı lipid peroksidasyonundan koruma yeteneği sağlamaktadır (2). Ferroptoz ekstrasik veya intrinsik/enzim ilişkili olmak üzere iki ana yol üzerinden gerçekleşebilmektedir. Ekstrasik yol, SLC7A11 inhibisyonu ile aktive edilirken, intrinsik yol ise GPX4'ün inhibisyonundan kaynaklanmaktadır (2). Ana moleküler mekanizma ve sinyal düzenlemesi öncelikle kanser hücrelerinde sırasıyla SLC7A11'i inhibe eden erastin ve GPX4'ü inhibe eden RSL3 gibi küçük moleküllerin aydınlatılmasıyla tanımlanmıştır (2-18).

#### Demir Metabolizması

Demir vücutta önemli bir eser elementtir. Vücuttaki anormal demir dağılımı ve içeriği normal fizyolojik süreçleri etkileyebilmektedir (1). Bağırsak emilimi veya eritrosit yıkımı ile oluşan  $Fe^{+2}$ , seruloplazmin tarafından  $Fe^{+3}$ 'e oksitlenmekte,  $Fe^{+3}$  de hücre zarındaki transferrine (TF) bağlanarak TF- $Fe^{+3}$  oluşturmaktadır ve bu kompleks, membran proteini TF reseptörü 1 (TFR1) aracılığıyla endositoz için ayrı bir kompleks oluşturur (2).  $Fe^{+3}$  daha sonra STEAP3 (metaloredüktaz ailesi üyesi) tarafından  $Fe^{+2}$ 'ye indirgenir (19).  $Fe^{+2}$  ise DMT1 (çift yönlü metal taşıyıcısı) veya ZIP8/14 aracılığı ile kararsız demir havuzunda ve ferritinde depolanmakta, fazla  $Fe^{+2}$ , ferroportin (FPN) tarafından  $Fe^{+3}$ 'e oksitlenmektedir (2).

İnternal demirin bu dönüşümü, hücrelerdeki demir homeostazını sıkı bir şekilde kontrol etmektedir. FRC'nin (TFR 1'i kodlayan gen) baskılanması erastin kaynaklı ferroptozu inhibe edebilirken, hem oksijenaz-1 (HO-1) enzimi demir takviyesi yaparak erastin kaynaklı ferroptozu hızlandırabilmektedir (1). Isı şok proteini beta-1'in (HSPB1), TFRC aracılı demir alımını inhibe ettiği, bu nedenle aşırı eksprese edilen HSPB1'in de ferroptozu önemli ölçüde inhibe edebileceği gösterilmiştir (1-19).

#### Hücre Membran Yırılması

Hücre ölümü mekanizmalarının birçok formunda, plazma membranının yırtılması terminal olaydır. Nekroptoz ve piroptoz gibi kimi hücre ölümlerinde bu süreçte, karışık soy kinaz alanı benzeri psödokinaz (MLKL), gasdermin D ve ninjurin 1 gibi gözenek oluşturucu proteinler tarafından plazma zarının permeabilizasyonunun bozulması rol oynar (3). Ancak kaspazlar gibi geleneksel hücre ölüm araçları ferroptoz için gerekli değildir (20). Bunun yerine, 4- hidroksinonenal (4HNE) ve malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin birikmesi neticesinde hücre zarı yapısı ve işlevi bozulmasının ardından hücre ölümü meydana gelmektedir (18).

Ferroptozun başlatılması, antioksidan mekanizmaları içeren bir hücre ölümü engelleyici sisteminin bloke edilmesiyle gerçekleşir ve bu özelliği onu, klasik hücre ölümü indükleyicileri ile aktive edilen diğer hücre ölümünü mekanizmalarından ayırmaktadır (2).

#### Ferroptozun Aktivasyon ve İnhibisyon Mekanizmaları

##### Ferroptozun Aktivasyonu

Ferroptozu aktive eden moleküller dört başlıkta inceleyebilir;

**a. Birinci kategori;** Sistem Xc-'nin inhibisyonu ve sistin importunun engellenmesini içermektedir. Sistem Xc-'yi doğrudan inhibe ederek GSH seviyelerini düşürerek ferroptozu indükleyen erastin bu grupta bulunmaktadır (21). Ayrıca P53, SLC7A11 ekspresyonunu aşağı doğru regüle ederek sistinin sistem Xc- ile alımını inhibe edebilir (22).

**b. İkinci kategori;** GPX4'e bağlanarak aktivitesini inhibe eden RSL3 (11) ve DPI7'yi (1) içermektedir.

**c. Üçüncü kategori;** FIN56'yı içermektedir. FIN56 ferroptozu iki şekilde indüklemektedir. İlk olarak FIN56, GPX4'ün sentezini içeren mevalonat yolunu inhibe ederken (23), ikinci olarak ise, skualen sentaz enzimine bağlanarak bir antioksidan olan koenzim Q10'un (COQ10) tükenmesine yol açar (1). Bu mekanizma ayrıca, FIN56 ile indüklenmiş olan ferroptozu karşı hücre duyarlılığını da arttırmaktadır.

**d. Dördüncü kategoride;** kararsız demirin doğrudan oksidasyonu ve GPX4'ün inaktivasyonunun birlikte etkisi ile ferroptozu neden olan bir organik peroksittir olan FINO2 bulunmaktadır (23).

Yukarıdakilere ek olarak bazı ilaçlar (örneğin; sorafenib ve sulfasalazin) ile henüz geliştirilmemiş bileşiklerin (örneğin; ML210 ve ML162) SLC7A11 veya GPX4 aktivitesini inhibe ettiği, böylece lipid peroksidasyonunu indükleyerek ferroptozu tetiklediği bulunmuştur (2).

#### Ferroptozun İnhibisyonu

Ferroptoz mekanizması üzerine araştırmaların derinleşmesiyle birlikte, demir şelatörlerinin yanı sıra ferrostatin-1 (1-2), liproksstatin-1 (1-2) ve E vitamini (1-14) gibi birçok spesifik ferroptoz inhibitörü bulunmuştur. Ferrostatin-1 ve liproksstatin-1, antioksidanlar olarak hareket ederek lipid hidroperoksitlerin birikimini yavaşlatmaktadırlar (2). Koenzim Q10 (CoQ) ve K vitamini indirgeyen NAD(P)H ve FAD bağımlı bir oksidoredüktaz olan Ferroptoz baskılayıcı protein 1 (FSP1), GPX4'e paralel olarak plazma membran lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir (3-10).

#### Ferroptozun Kanser Metabolizmasındaki Rolü

İmmün sistem, kanserli hücrelerin tanınmasında ve ortadan kaldırılmasında kritik bir rol oynayarak tümör büyümesinin gözetimi ve kontrolüne katkıda bulunmaktadır (2). Yapılan çalışmalar, ferroptotik yanıtların tümör bağışıklığında çok yönlü bir role sahip olduğunu ve tümörün evresine, modeline ve tedavi bağlamına bağlı olarak değişen sonuçlar doğurduğunu göstermektedir (10).

Ferroptozun tümör fizyopatolojisindeki hayati rolleri göz önüne alındığında, kanserin baskılanması için

ferroptoz temelli terapötik mekanizmaların incelenmesi güncel araştırmalar için bir ilgi odağı olmuştur. Yapılan çalışmalarda ferroptozun, bir antitümör tedavi seçeneği olarak kanser hücrelerin eliminasyonunda kullanılan immünoterapi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (24).

Ferroptozun immünotimülator veya immünosupresif etkileri, duruma bağlı olarak hem faydalı hem de zararlı sonuçlar doğurmaktadır. Bazı durumlarda ferroptoz patojenlere veya tümör hücrelerine karşı immün sistemin savunmasına katkıda bulunabilirken, diğer durumlarda kronik enflamasyonu, doku hasarını veya otoimmün yanıtları teşvik edebilmektedir (2). Örneğin, tümör mikroçevresindeki tehlike sinyalleri (DAMP'lar) immün sistem hücrelerinin işlevini etkileyebilmekte ve tümörün immün yanıtta kaçışına zemin hazırlayabilmektedir (10). Ayrıca; enflamasyon, patojenlere ve doku hasarına karşı immün yanıtın çok önemli bir parçası olsa da, tümör mikroçevresindeki kronik enflamasyon, tümörün ilerlemesi için uygun bir ortam sağlamaktadır (2).

Ferroptotik hücre ölümü ve immünoterapiler arasındaki ilişki çok yönlüdür. İmmünoterapi ile aktive edilen sitotoksik T lenfositlerinin salgıladığı IFN-gama hücre ferroptozunu indüklemekte iken, ferroptotik immün sistem hücrelerinin yanıtlarında meydana gelen hatalar ise aksine tümör metastazına zemin hazırlayabilmekte ve antitümör yanıtları olumsuz etkilemektedir (10). Yapılan çalışmalarda, P53'ün SLC7A11 ekspresyonunu aşağı doğru regüle ederek sistinin sistem Xc- tarafından alınımı engelleyebildiğini, böylece GPX4 aktivitesini etkilediğini ve antioksidan kapasitede azalma, ROS birikimi ve ferroptozu neden olduğunu bulmuştur (25). Buna ek olarak, P53-SAT1-ALOX15 (araşidonat lipoksijenaz 15) yolu da ferroptozun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. SAT1, P53'ün transkripsiyonel bir hedefidir ve poliamin katabolizması için önemli bir hız sınırlayıcı enzimdir (1). SAT1'in aktivasyonu, ROS tarafından indüklenen lipid peroksidasyonunu ve ferroptozu indükler, bu da ALOX-15'in ekspresyon seviyesi ile yakından ilişkilidir. (Şekil 1)

Jiang ve arkadaşları, susturulmuş P53 genlerine sahip H1299 hücrelerinin aktivitesinin ROS ile muamele edildiğinde değişmeden kaldığını, ancak, P53

aktivasyonundan sonra ROS ile muamele edildiğinde hücrelerin %90'ı öldüğünü bulmuşlardır (26). Bu da P53 aktivasyonunun bu hücrelerin antioksidan kapasitesini azalttığını düşündürmektedir.

Bu sonuçlar, P53'ün kanser hücrelerinde ferroptoz oluşumunu etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak bununla birlikte Xie ve arkadaşları P53 ekspresyonunun kolorektal kanser hücrelerinde ferroptozun inhibisyonunda rol oynadığını göstermişlerdir (27).

Melanom üzerine yapılan bir çalışmada, miR-137'nin melanom hücrelerinde glutamin taşıyıcı SLC1A5 üzerinde doğrudan etki ederek ferroptozu negatif olarak düzenlediği, miR-137'nin yıkılmasının ise ferroptozu teşvik ettiği bulunmuştur (28). Diğer çalışmalarda, mitokondriyal kompleks I'in inhibe edilmesinin mitotik bağımlı ROS seviyelerinde bir artışı tetiklediğini ve bunun da sonuçta melanom hücrelerinde ferroptozu yol açtığını bulmuştur (Tablo 1) (1).

**Tablo 1: Ferroptoz ve çeşitli kanser mekanizmaları arasındaki ilişkiler**

KANSER TÜRÜ	MEKANİZMA
Beyin Kanseri	Bazı beyin kanseri hücreleri, hücre dışı GSH'nin $\gamma$ -glutamiltransferaz1(GGT1) aracılı katabolizması yoluyla sistem Xc- aracılı sistin transportu ihtiyacının üstesinden gelmektedir.
Kolorektal Kanser	OTUD1 eksikliği, T hücrelerinin toplanmasının kısıtlanması ile kolon kanseri gelişimine zemin hazırlamaktadır.
Malign Melanom	Mitokondriyal kompleks I'in inhibe edilmesinin ile artan ROS seviyeleri melanom hücrelerinde ferroptozu açmaktadır.
Over Kanseri	Demir metabolizmasındaki değişikliklerin neticesinde, yüksek dereceli seröz over kanseri hücrelerinde aşırı demir birikmesinin ferroptozu zemin hazırladığı gösterilmiştir.
Meme Kanseri	Üçlü negatif meme kanseri hücrelerinde, selenyumun hücre içine alınmasında rol oynayan LRP8 reseptörlerinin nakavtı hücreleri ferroptozu indükleyicilerine karşı hassaslaştırmaktadır.
Akciğer Kanseri	NFS1'in yukarı regülasyonunun ise primer akciğer tümör hücrelerinin in vitro büyümesini desteklediği gösterilmiştir
Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom	Berrak hücreli renal karsinom hücrelerinin lipid peroksidasyonunu ve hücre ölümünü önleyebilmesinin büyük ölçüde GSH/GPX yoluna bağlı olması neticesinde, bu hücrelerin GSH sentezinin inhibisyonu ile ferroptozu gidişlerinin indüklenebildiği ve tümör büyümesinin inhibe edilebildiği gösterilmiştir.

Öte yandan, lenf düğümlerinden geçen metastatik melanom hücreleri erastin ile indüklenen ferroptozu karşı daha fazla direnç gösterebildiği gösterilmiş olup, bu da ferroptozu direncinin kazanılmasında immün sisteminin etkili olduğunu düşündürmektedir (10). Ferroptozu giden immün sistem hücreleri, diğer immünojenik hücre ölümünde görülen DAMP'ların yanı sıra, OTUD1 tarafından düzenlenen HSP70 ve HSP90'ı da salgılayarak

immünojenik hücre ölümünü indüklemektedir (29). OTUD1 eksikliğinde, T hücrelerinin toplanmasının kısıtlanması ile kolon kanseri gelişmesine zemin hazırladığı gösterilmiştir (Tablo 1) (10).

Eling ve arkadaşları artesunatin (ART) ROS üretimini indükleyerek pankreatik duktal adenokarsinom hücre hatlarında ferroptozu aktive ettiğini bulmuşlardır (1-30).

Ayrıca, Cotylenin A (CN-A) ve feniletik izotiyosiyanat (PEITC) kombinasyonu ROS üretimini ves ferroptozu indüklemekte, böylece çeşitli pankreas kanseri hücrelerinin (Örn, MIAPaCa-2 ve PANC-1) proliferasyonunu inhibe etmektedir (1). Yapılan çalışmalarda, daha etkili bir kombinasyon olan Piperlongumine (PL), CN- A ve sulfasalazininin MIAPaCa-2 ve PANC-1 pankreas kanseri hücre hatlarında ferroptozu önemli ölçüde teşvik ettiği bulunmuştur (31).

Bazı beyin kanseri hücreleri, hücre dışı GSH'nin  $\gamma$ -glutamiltansferaz 1 (GGT1) aracılı katabolizması yoluyla sistem Xc- aracılı sistin transportu ihtiyacının üstesinden gelebilmektedir (Tablo 1) (3). Bununla birlikte nadir görülen bir böbrek kanserinde (kromofob renal hücreli karsinom), GGT1 işlevinin yokluğu bu hücreleri normal dokulara göre hayatta kalmak için hücre dışı sistine son derece bağımlı hale getirmektedir (3). Berrak hücreli renal karsinom hücreleri de, GSH sentezi için gerekli olan glutamin ve sistinin tükenmesine karşı oldukça hassastır ve bu hücrelerin lipid peroksidasyonunu ve hücre ölümünü önleyebilmesi büyük ölçüde GSH/GPX yoluna bağlıdır (32). Bu sebeple berrak hücreli renal karsinom hücrelerinde GSH sentezinin inhibisyonunun ferroptozu indükleyebildiği ve tümörlerin büyümesini inhibe edebildiği bulunmuştur (Tablo 1).

Çalışmalardan elde edilen bu bilgiler bize, hücreler arasındaki protein ekspresyonu farklılıklarının sistinden yoksun olma gibi pro-ferroptotik uyarılara karşı nasıl benzersiz hassasiyetlere yol açabileceğini göstermiştir. Selenyum, LDL reseptörü ile ilişkili protein 8 (LRP8) gibi hücre yüzeyi reseptörleri tarafından bağlanan ve endositozu yapılan karaciğer tarafından salgılanan, selenyum içeren taşıyıcı protein selenoprotein P'nin endositozu yoluyla hücreye girebilir. Üçlü negatif meme kanseri hücrelerinde, LRP8 nakavtı, hücreleri ferroptoz indükleyicilerine karşı hassaslaştırmaktadır (Tablo 1) (3).

Yüksek oranda diferansiye akciğer adenokarsinomlarında, demir-kükürt kümesi biyosentetik enzimi (NFS1) bol miktarda eksprese edilir. Bu enzim, demir-kükürt kümesinin ekspresyon seviyesini sürdürülmesini sağlamaktadır. NFS1'in baskılanmasının tek başına ferroptozu indüklemekte yeterli olmamasının yanı sıra, hücreler büyük miktarlarda ROS ürettiğinde

NFS1'in inhibisyonuyla indüklenen demir açlığı ferroptozu teşvik etmektedir (1). NFS1'in yukarı regülasyonun ise primer akciğer tümör hücrelerinin in vitro büyümesini desteklediği gösterilmiştir (33).

Over kanseri hücrelerinin yüksek konsantrasyonlarda ART'ye maruz kalması, ROS'a bağlı DNA hasarına neden olarak, genellikle ferroptoz ile ilişkili bir süreç olan hücre bölünmesindeki G2/M fazının durmasına yol açmaktadır (34). Malign over tümörlerinin en yaygın alt tipi olan yüksek dereceli seröz over kanseri hücrelerinde demir metabolizmasının önemli ölçüde değiştiği, demir alımı ve tutulmasının arttığı gösterilmiştir. Basuli ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmada, yüksek dereceli seröz over kanseri hücrelerinde aşırı demir birikiminin ferroptozu zemin hazırladığını belirtmişlerdir (35).

Güncel çalışmalar, CD8+T lenfositlerin aracılık ettiği antitümör immünitede ferroptozun rolünü ortaya çıkarmıştır. Yapılan araştırmalarda CD8+T hücrelerinin immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedaviden sonra aktive olabileceği ve tümör hücrelerinde ferroptozu teşvik edebileceği ortaya konmuştur (36). CD8+T lenfositler tarafından üretilen IFN-gama tümör hücresi membranındaki reseptörler tarafından algılanır. Bunun neticesinde transkripsiyon faktörü STAT1'in ekspresyonu artar ve sistem Xc- ekspresyonu daha da azalarak GSH/GPX4 ekseninin supresyonu meydana gelmektedir (10). Böylece tümör hücreleri ferroptozu daha duyarlı hale gelmektedir. Bununla birlikte, intrinsik ferroptoz direnci olan veya ferroptoz inhibitörleri ile önceden tedavi edilen tümör hücrelerinin immün kontrol noktası blokajına karşı duyarsız olduğu bildirilmiştir (36). Yapılan diğer çalışmalarda ise, immünoterapi ile aktive olan CD8 T hücreleri tarafından salınan IFN-gama ile radyoterapi ile aktive edilmiş ataksi talenjektazi mutant geninin birleştirilmesi ile SLC7A11 inhibe edilmiş, böylece hücrel lipid peroksidasyonun ardından ferroptozun arttığı gösterilmiştir (37).

Kanser hücrelerinin metabolizmasındaki değişikliklerin ve immün sistem ile ilişkilerinin anlaşılması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde çok büyük önem taşımaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalar hala devam etmektedir ve bizlere yeni ufuklar açmaktadır.



## SONUÇ

Bir programlanmış hücre ölümü olan ferroptoz, keşfinden bu yana pek çok araştırmacı için ilgis odağı olmuş, mekanizması aydınlatılmaya çalışılmış ve çeşitli hastalıklarla olan ilişkisi bilim insanları tarafından incelenmiştir. Ferroptoz ve kanser metabolizmaları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da bu araştırmalar arasında yerini almıştır. Ferroptozun immün yanıtlar üzerindeki etkisinin, terapötik müdahaleler için fırsatlar sunabileceği düşünülmektedir. Anti-tümör immün yanıtları arttırabileceği veya patolojik İmmün yanıtları baskılayabileceği düşünüldüğünden ferroptozu düzenleyen mekanizmaları hedef alan stratejilerin immünoterapilerle birleştirilmesi fikri, hala daha yeni araştırmalarla incelenmeli ve değerlendirilmelidir. Keşfedilmemiş pek çok alanı olsa da, ferroptoz mekanizmasını ve çeşitli hastalıklardaki rolünü incelemek ve böylece etkili tedaviler önermek için çalışmak gelişime açık, umut vaat eden bir araştırma sahası olarak güncelliğini korumaktadır.

## KAYNAKLAR

- Li J, Cao F, Yin H liang, Huang Z jian, Lin Z tao, Mao N, vd. Ferroptosis: past, present and future. C. 11, Cell Death and Disease. Springer Nature; 2020.
- Tang D, Kroemer G, Kang R. Ferroptosis in immunostimulation and immunosuppression. C. 321, Immunological Reveews. John Wiley and Sons Inc; 2024. s. 199-210.
- Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptoses. Nature Reveews Molecular Cell Biology. Nature Research; 2024.
- Li D, Le Y. The interacteon between ferroptoses and lipid metabolism in cancer. C. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2020.
- Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells.
- Yang WS, Stockwell BR. Synthetic Lethal Screening Identifies Compounds Activating Iron-Dependent, Nonapoptotic Cell Death in Oncogenic-RAS-Harboring Cancer Cells. Chem Biol. 21 Mart 2008;15(3):234-45.
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, vd. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 25 Mayıs 2012;149(5):1060-72.
- Dixon SJ, Pratt DA. Ferroptosis: A Flexible Constellation of Related Biochemical Mechanisms Graphical Abstract HHS Public Access.
- Conrad M, Lorenz SM, Proneth B. Targeting Ferroptosis: New Hope for As-YetIncurable Diseases. C. 27, Trends in Molecular Medicine. Elsevier Ltd; 2021. s. 113-22.
- Shi L, Liu Y, Li M, Luo Z. Emerging roles of ferroptosis in the tumor immune landscape: from danger signals to anti-tumor immunity. C. 289, FEBS Journal. John Wiley and Sons Inc; 2022. s. 3655-65.
- Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, vd. Ferroptosis: Process and function. C. 23, Cell Death and Differentiation. Nature Publishing Group; 2016. s. 369-79.
- Salnikow K. Role of iron in cancer. Semin Cancer Biol. 01 Kasım 2021;76:189-94.
- Yuan J, Ofengeim D. A guide to cell death pathways. Nature Reviews Molecular Cell Biology. Nature Research; 2023.
- Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, vd. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. C. 171, Cell. Cell Press; 2017. s. 273-85.
- Xie Y, Kang R, Klionsky DJ, Tang D. GPX4 in cell death, autophagy, and disease. C. 19, Autophagy. Taylor and Francis Ltd.; 2023. s. 2621-38.
16. Yang WS, Sriramaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, vd.

17. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*. 2014;156(1-2):317-31.
18. 17. Lin Z, Liu J, Kang R, Yang M, Tang D. Lipid Metabolism in Ferroptosis. *C*. 5,