

Ferroptosis in Cardiovascular Disease: Basic Mechanisms and Implications for Cardiovascular Disease

Soghra Farzipour¹,
Fereshteh Talebpour Amiri²,
Maryam Alvandi³,
Zahra Shaghaghi³,
Amirhossein Yazdi⁴

¹ Assistant Professor, Cardiovascular Diseases Research Center, Department of Cardiology, Heshmat Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

² Associate Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Clinical Development Research Unit of Farshchian Heart Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

(Received June 9, 2020 ; Accepted July 17, 2021)

Abstract

Ferroptosis is a new type of programmed cell death that plays an important role in various cardiovascular diseases, such as myocardial infarction, reperfusion injury, and heart failure. Cardiomyocyte loss is the most important determinant of morbidity and mortality, so, it is crucial to fully understand the regulatory mechanisms of ferroptosis signaling. In fact, inhibition of cardiac ferroptosis is a promising therapeutic strategy for cardiovascular diseases. However, the biological and pathological contexts in which ferroptosis might operate are poorly defined. Herein we discuss the role of ferroptosis in various cardiovascular diseases, provide an update on current knowledge about the molecular mechanisms that govern ferroptosis, and discuss about the role of ferroptosis inhibitors in control of ferroptosis induced cardiovascular disease in animal models.

Keywords: ferroptosis, cardiovascular disease, ferroptosis inhibitors

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (200): 199-214 (Persian).

* Corresponding Author: Amirhossein Yazdi - School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran (E-mail: amirhoseyn.yazdi@umsha.ac.ir)

فروپتوزیس در بیماری های قلبی - عروقی: مکانیسم ها و پیامدهای اساسی در بیماری های قلبی عروقی

صغری فرضی پور¹

فرشته طالب پور امیری²

مریم الوندی³

زهره شقاقی³

امیر حسین یزدی⁴

چکیده

فروپتوزیس نوع جدیدی از مرگ برنامه ریزی شده سلولی است که در انواع بیماری های قلبی - عروقی از قبیل سکته قلبی، آسیب ناشی از خون رسانی مجدد و نارسایی قلبی نقش مهمی دارد. از آنجائی که از دست دادن کاردیومیوسیت مهم ترین عامل تعیین کننده میزان شیوع بیماری و مرگ و میر در بین بیماران قلبی است، درک کامل مکانیسم های تنظیم سیگنالینگ فروپتوزیس بسیار اهمیت دارد. در حقیقت، مهار فروپتوزیس قلب به عنوان یک استراتژی درمانی موثر برای بیماری های قلبی - عروقی نوید بخش است. با این حال، مکانیزم های بیولوژیکی و پاتولوژیکی که فروپتوزیس در آن نقش دارد، به خوبی شناخته نشده است. در این مطالعه نقش فروپتوزیس در بیماری های مختلف قلبی - عروقی بحث و دانش فعلی در مورد مکانیسم های مولکولی حاکم بر فروپتوزیس ارائه می شود و نقش مهار کننده های فروپتوزیس در کنترل بیماری های قلبی - عروقی مرتبط با فروپتوزیس در مدل های حیوانی مورد بحث قرار می گیرد.

واژه های کلیدی: فروپتوزیس، بیماری های قلبی عروقی، مهار کننده های فروپتوزیس

مقدمه

مرگ سلولی دیگری شد. فروپتوزیس نوعی از مرگ برنامه ریزی شده سلولی به نسبت جدید است که به طور عمده ناشی از تجمع محصولات پراکسیداسیون لیپیدها و گونه های فعال اکسیژن در اثر متابولیسم آهن است. مانند سایر اشکال مرگ برنامه ریزی شده سلولی، فروپتوزیس در سلول های نرمال به صورت تنظیم شده عمل می کند و بی نظم شدن آن با وقوع و پیشرفت بیماری های متعددی از جمله سرطان، بیماری های عصبی، آسیب حاد کلیه، ایسکمی پرفیوژن و سایر موارد مرتبط

مرگ سلولی یک فرآیند ضروری برای رشد طبیعی سلول ها، حفظ یکپارچگی بافت و هموستاز می باشد. مرگ سلول ها در طیف وسیعی از اختلالات غیرطبیعی تحریک یا سرکوب می شود. تا دهه 1950، تصور بر این بود که مرگ سلولی یک فرآیند غیر قابل کنترل است. وقتی نظریه مرگ سلولی برنامه ریزی شده مطرح شد منجر به کشف آپوپتوز به عنوان نوعی مرگ سلولی برنامه ریزی شده سلول ها شد. در اوایل سال 2000، ایده نکروز برنامه ریزی شده مطرح شد که منجر به پیدایش مسیرهای

E-mail: amirhoseyn.yazdi@umsha.ac.ir

مؤلف مسئول: امیرحسین یزدی - همدان: دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پزشکی

1. استادیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق، گروه قلب و عروق، بیمارستان حشمت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

2. دانشیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. استادیار، گروه آموزشی پزشکی هسته ای، مرکز تحقیقات بالینی قلب و عروق فرشچیان، علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

4. استادیار، گروه آموزشی بیماری های قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

تاریخ دریافت: 1400/3/19 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1400/3/31 تاریخ تصویب: 1400/4/26

عملکرد قلب داشته باشند (9). در مطالعات اخیر ارتباط بین فروپتوزیس و بیماری‌های قلبی - عروقی تایید و اکنون ثابت شده است که فروپتوزیس نقش مهمی در کاردیومیوپاتی (MI)، آسیب ایسکمی - پرفیوژن مجدد (IRI) و نارسایی قلبی (HF) دارد. در نتیجه مهار فروپتوزیس با جلوگیری از مرگ سلول‌های قلبی به احتمال زیاد به یک استراتژی درمانی موثر برای درمان بیماری‌های قلبی - عروقی تبدیل خواهد شد (10,11).

کلیات فروپتوزیس

Dolma و همکاران در سال 2003 ترکیب جدیدی به نام ارستین (erastin) کشف کردند که اثر انتخابی کشندگی بر روی سلول‌های سرطانی با میزان بالای بیان RAS² داشتند. اما در این مورد رفتار مرگ سلول‌های سرطانی با موارد قبل متفاوت بود. در این نوع مرگ هیچ تغییر مورفولوژیکی در هسته و تکه‌تکه شدن و فعال شدن کاسپاز مشاهده نشد و این روند با مهارکننده‌های کاسپاز قابل برگشت نبود. پس از آن yang و yagoda دریافتند که این الگوی مرگ سلولی می‌تواند توسط عوامل شلاته‌کننده آهن مهار شود و ترکیب دیگری به نام RSL3 را یافتند که می‌تواند موجب ایجاد این فرآیند شود. در سال 2012 dixon و همکاران به طور رسمی این نوع از مرگ سلولی را با توجه به ویژگی‌های آن، هنگام مطالعه مکانیسم اثر کشندگی ارستین بر سلول‌های سرطانی، فرآیند فروپتوزیس نامیدند. از نظر بیوشیمیایی، فروپتوزیس همراه با کاهش گلوکاتینون و گلوکاتینون پراکسیداز GPX-4 داخل سلولی است و پراکسید لیپیدها نمی‌توانند توسط GPX-4 متابولیزه شوند و آهن اضافی لیپیدها را با روش فنتون³ اکسید می‌کند و در نهایت منجر به تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌شود. از نظر ژنتیکی فروپتوزیس یک فرآیند بیولوژیکی است که توسط چندین ژن تنظیم می‌شود که تغییرات عمده ژنتیکی

است (1). چندین شکل از مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی در پاتوژنز بیماری‌های قلبی - عروقی نقش دارند. فروپتوزیس نوعی مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده وابسته به آهن است که با تجمع هیدروپراکسیدهای لیپیدی در سطح کشنده رخ می‌دهد و موجب آسیب اکسیداتیو به غشای سلول می‌گردد. مطالعات نشان داده‌اند که این شکل از مرگ برنامه‌ریزی شده از چندین جنبه با آپوپتوز، نکروز و اتوفازی متفاوت است (2,3). فروپتوزیس می‌تواند توسط یون آهن یا مهار آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا از قبیل گلوکاتینون پراکسیداز (GPX-4) فعال گردد. مکانیسم‌های مولکولی زمینه ساز مرگ سلولی ناشی از فروپتوزیس، به ویژه غشاهای سلولی آسیب دیده، تا حد زیادی ناشناخته مانده است (4). مورفولوژی سلول‌هایی که تحت مکانیسم فروپتوزیس قرار می‌گیرند با سایر اشکال مرگ سلولی از قبیل آپوپتوز و نکروز متفاوت می‌باشد. به‌طوری‌که در این مکانیسم میتوکندری‌های سلول متراکم، فشرده و بدون کریستال بوده و یکپارچگی غشای پلاسمایی از بین می‌رود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که فروپتوزیس ناشی از دوکسوروبیسین در کاردیومیوسیت‌ها باعث تغییر و بزرگ‌شدن میتوکندری میوکارد می‌شود و مهارکننده‌های فروپتوزیس از جمله فروستاتین‌ها و لیپروکستاتین‌ها موجب حفاظت کبد، کلیه و قلب در آسیب‌های ناشی از دوکسوروبیسین در مدل ایسکمی القاء شده موش می‌گردد. همچنین این مهارکننده‌ها در کاهش علائم اختلالات دژنراتیو مغز از قبیل پارکینسون و آلزایمر در مدل‌های حیوانی نقش موثر داشتند (5,6). بیماری عروق کرونر (CAD) ¹ به عنوان شایع‌ترین علت مرگ و میر در جهان شناخته شده است که به‌طور عمده با تصلب شرایین ایجاد می‌شود. التهاب و آپوپتوز نقش مهمی در روند پیشرفت تصلب شرایین و توسعه بیماری‌های قلبی عروقی دارد (7,8). استفاده از عواملی که بتواند موجب کاهش التهاب و آپوپتوز شوند می‌تواند اثر حفاظتی بر

2. Rat sarcoma
3. Fenton

1. Coronary artery disease

در هموستاز آهن و متابولیسم پراکسیداسیون لیپیدها رخ می‌دهد اما مکانیسم دقیق تنظیم فروپتوزیس نیاز به مطالعه و بررسی بیش تری دارد (12).

مکانیسم فروپتوزیس

مکانیسم‌های فرآیند فروپتوزیس بسیار پیچیده است و انواع سیگنالینگ‌های مولکولی و مسیرهای متابولیکی مختلف در آن نقش دارند (13). این موارد شامل:

1- نقش متابولیسم آهن در فرایند فروپتوزیس: یون آهن موجود در فضای خارج سلولی از طریق گیرنده ترانسفرین وارد سلول می‌شود. ترانسفرین و گیرنده آن برای تجمع داخل سلولی پراکسیداسیون لیپیدها و فروپتوزیس ضروری هستند. آهن وارد شده به سلول‌ها به فرم فریک (Fe^{3+}) است که در اندوزوم توسط فریک ردوکتاز به فرم فروس (Fe^{2+}) تبدیل می‌شوند و توسط ترانسپورترهای فلزی دو ظرفیتی به سیتوزول منتقل می‌شوند. تبدیل یون فریک به فروس از طریق واکنش فنتون به لیپید پراکسیداسیون و تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) ⁴ کمک می‌کند. مهار بیوسنتز کلاستر آهن-سولفور با کاهش سیستئین دسولفورااز (NFS1) موجب ایجاد فروپتوزیس ناشی از ارسیتین می‌شود. بیان بیش از حد آنزیم جمع‌آوری کننده کلاستر مانند (ISCU) موجب کاهش فروپتوزیس ناشی از دهیدروآرتمیزین در سلول‌های لوسمی می‌شود. این یافته‌ها حاکی از آن هست که کاهش استفاده از آهن در سلول‌ها ممکن است موجب افزایش حساسیت به فروپتوزیس شود. پروتئین‌های بیان کننده خوشه آهن-سولفور از قبیل CDGS و CISD2 موجب مهار فروپتوزیس از راه کاهش جذب میتوکندریایی آهن می‌شود. افزایش غیرطبیعی سطح آهن در لیزوزم‌ها و ریکولوم اندوپلاسمیک موجب افزایش فروپتوزیس می‌شود که نشان دهنده این امر است که حوضچه‌های داخل سلولی آهن موجب افزایش فروپتوزیس می‌شود.

yu و همکاران همچنین نشان داده‌اند که SICA194 به‌عنوان یک ترانسپورتر برای اتصال غیر ترانسفرینی آهن در فروپتوزیس نقش دارد و در صورت تخلیه ترانسفرین می‌تواند موجب القای فروپتوزیس شود. تعدادی از پروتئین‌ها و گیرنده‌های تنظیم کننده به همراه سایر پروتئین‌ها آغاز و اجرای فروپتوزیس را با تغییر پراکسیداسیون لیپیدی و عملکرد میتوکندریایی متابولیسم آهن کنترل می‌کنند (14).

2- نقش متابولیسم لیپیدی در فرآیند فروپتوزیس: پراکسیداسیون لیپیدی عامل دیگری برای فعال شدن فروپتوزیس است. فسفولیپیدهای حاوی اسید چرب اشباع نشده ($PUFA^5$)، بسترهای اصلی پراکسیداسیون لیپیدهای فروپتوزیس هستند. فسفولیپیدها اجزای اساسی غشاهای بیولوژیکی سلول هستند که تحت اکسیداسیون پراکسیدازهای لیپید به ویژه هیدروپراکسیدهای لیپید ($L-OOH$) از جمله فسفاتیدیل کولین، کاردیولپین و فسفاتیدیل اتانول آمین قرار می‌گیرند (15). موقعیت sn-2 فسفولیپید همیشه به یک باقیمانده آسیل مرتبط است که به یک PUFA متصل می‌شوند. بنابراین فسفولیپیدها به دلیل PUFA متصل به موقعیت sn-2 به اکسیداسیون بسیار حساس هستند. اتصال واحدهای PUFA به موقعیت sn-2 فسفولیپیدها با استریفیکاسیون توسط اسید چرب غیر اشباع آسیل کوآ (PUFA-CoA) کاتالیز می‌شوند. سنتاز Acyl-CoA سنتاز عضو خانواده 4 زنجیره بلند سنتاز ($ACSL4^6$) است (آنزیمی که کوآنزیم A را به PUFA های با زنجیره بلند متصل می‌کند). بنابراین با کاتالیزاسیون تشکیل PUFA-CoA بر فروپتوزیس تأثیر می‌گذارد. PUFA-CoA می‌تواند تحت پراکسیداسیون و در نتیجه تشکیل اسیدهای آراشیدونویل (AA) و آدرنویل (AdA) قرار گیرد که منجر به فروپتوزیس می‌شود (16). نشان داده شده است که مهار ACSL4 باعث کاهش فسفولیپید-PUFA می‌شود. در سلول‌های با کمبود ACSL4، سطح PUFA های اکسیژن آزاد ب

2. Polyunsaturated Fatty Acid
3. Acid-CoA ligase 4

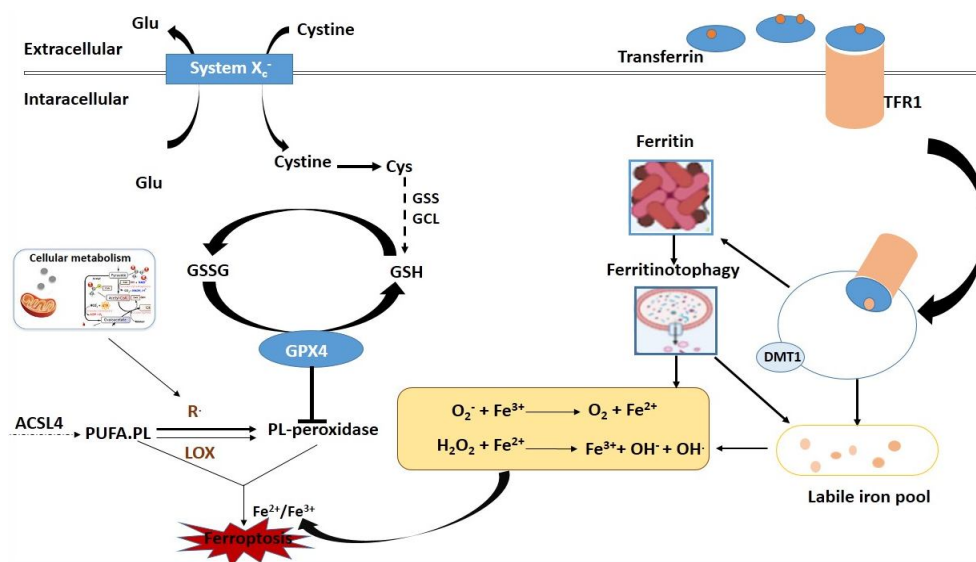
1. Reactive oxygen species

است که اسید آمینه سلنوسیستئین در سایت فعال آن وجود دارد. فروپتوزیس می تواند با مهار مستقیم GPX4 و همچنین با مهار سنتز گلو تاتیون (GSH) که یک فاکتور اساسی برای عملکرد GPX4 است آغاز شود. سیستین خارج سلولی با گلو تامات داخل سلولی با نسبت یک به یک با استفاده از سیستم انتقال دهنده سیستین/گلو تامات غشایی پلاسمایی (X_c^-) جابه جا می شود و در داخل سلول به سیستئین که برای تولید گلو تاتیون ضروری است تبدیل می گردد. سرکوب جذب سیستئین در نهایت منجر به تجمع محصولات پراکسیداسیون می شود. غلظت خارج سلولی بالای گلو تامات منجر به مهار سیستم X- و تخلیه سیستین داخل سلولی می شود (20). تصویر شماره 1 خلاصه ای از مکانیسم های درگیر در فروپتوزیس را نشان می دهد (21).

4- القا کننده های فروپتوزیس: در حال حاضر چهار دسته القا کننده فروپتوزیس وجود دارند که به طور اختصاصی پروتئین های درگیر در فروپتوزیس را مورد هدف قرار می دهند (جدول شماره 1). ارستین جز مهم ترین القا کننده های دسته اول فروپتوزیس می باشد

طور قابل توجهی بالاتر از PUFA های اکسیژن استری شده است. مهار ACSL4 از سلول ها در برابر فروپتوزیس محافظت می کند (17). از این رو، غلظت بالاتر PUFA همراه با غلظت بالاتر L-OOH می تواند میزان فروپتوزیس را که منجر به بیماری در بین اندام ها و بافتها شود، افزایش دهد. روند اکسیداسیون PUFA که منجر به فروپتوزیس می شود ممکن است آنزیمی یا غیر آنزیمی باشد. مکانیسم فرآیند غیر آنزیمی از طریق گونه های واکنش گر اکسیژن (ROS) و مسیرهای رادیکال هیدروکسیل انجام می شود که به واکنش فنتون معروف است (تصویر شماره 1). اکسیداسیون آنزیمی PUFA از طریق لیپو کسیتازها (LOX) رخ می دهد (18). گزارش شده است که مهار کننده های LOX مانند فلاونوئیدها و اعضای خانواده ویتامین E می توانند مرگ سلولی فروپتوزیس را در بعضی از زمینه ها مهار کنند (19).

3- نقش گلو تاتیون پراکسیداز-4 در فروپتوزیس: GPX4 یکی از مهم ترین آنزیم های بررسی شده در فرآیند فروپتوزیس است. چندین ایزوآنزیم GPX4 در ارگانیسم های انسان وجود دارد. GPX4 یک سلنوپروتئین



تصویر شماره 1: مسیرهای اصلی فرآیند در فروپتوزیس. فروپتوزیس می تواند از طریق ترانسفرین آغاز شود، فروپتوزیس توسط GPX4 مهار می شود، اسیدهای چرب غیر اشباع با استفاده از آنزیم ACSL4 آراشیدونیک اسید استریفیه شده را در فسفاتیدیل اتانول آمین تشکیل می دهند. GPX4 از طریق تبدیل آراشیدونیک اسید به آب و الکل از فروپتوزیس جلوگیری می کند.

جدول شماره 1: خلاصه‌ای از القا کننده های فروپتوزیس شناسایی

شده و مکانیسم های دقیق عمل آن‌ها

دسته	ترکیب	مکانیسم
دسته اول	ارستین	مهار فعالیت SLC7A11
	PE	مهار فعالیت SLC7A11
	IKE	مهار فعالیت SLC7A11
	SAS	مهار فعالیت SLC7A11
	سورافنیب	مهار فعالیت SLC7A11
	سیستیناز	تخلیه سیستین
	گلوتامات	مهار فعالیت SLC7A11
	BSO	تخلیه گلوتاتیون
	DPI2	تخلیه گلوتاتیون
	سیس پلاتین	تخلیه گلوتاتیون
دسته دوم	1S,3R-RSL3	مهار فعالیت GPX4
	ML162	مهار فعالیت GPX4
	ML210	مهار فعالیت GPX4
	آلترتامین	مهار فعالیت GPX4
	ویتافرین A	کاهش و غیر فعال کردن GPX4
دسته سوم	FIN56	کاهش GPX4 و کوآنزیم Q10
	استاتین ها (فرواستاتین، سیمواستاتین، لوواستاتین) مهار آنزیم اسکوالن سنتاز	
دسته چهارم	آمونیم فریک سترات	ورود آهن
	فریک کلراید	ورود آهن
	هموگلوبین	ورود آهن
	لاپاتیب	افزایش بیان گیرنده ترانسفرین
	سالیپومایسین	کاهش فریتین
	آرترونات	افزایش آهن داخل سلولی
ناتوذرات	FINO2	مهار فعالیت GPX4
	AMSNs	کاهش گلوتاتیون
	LDLDHA	ورود اسید چرب امگا-3
	ZVI NPs	ورود آهن
	MONp53	ورود آهن - مهار فعالیت SLC7A11
	PSAF NCs	افزایش آهن داخل سلولی

دسته آخر شامل پراکسیدهای آلی هستند که در بسیاری از ویژگی‌ها شباهت زیادی به آرتمیزین دارند که از طریق اکسیداسیون مستقیم آهن و غیرفعال کردن GPX4 موجب القاء فروپتوزیس می‌شوند. علاوه بر این نانوذرات مختلفی برای القاء فروپتوزیس طراحی شده‌اند که نه تنها ابزار ارزشمندی برای مطالعات مکانیسم فروپتوزیس هستند بلکه می‌توانند به عنوان عوامل درمانی بالقوه برای درمان سرطان استفاده شوند (22).

مهارکننده های فروپتوزیس

اگرچه بسیاری از شلاتورهای آهن می‌توانند از مرگ سلول‌ها ناشی از فروپتوزیس جلوگیری کنند ولی سمیت احتمالی آن‌ها کاربردشان را محدود کرده است زیرا آهن یکی از عناصر اساسی حیات به شمار می‌رود و به‌طور گسترده‌ای در جوامع مورد استفاده قرار می‌گیرد. توسعه مهارکننده‌های غیر شلاته آهن بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته است. ارائه استراتژی‌های جدید که می‌تواند منجر به محافظت از سلول‌ها در مقابل آسیب ناشی از فروپتوزیس شود از اهمیت مهمی در کاربردهای بالینی برخوردار است. این مهارکننده‌ها شامل:

1- مهارکننده‌های لیپواکسیژناز: در هنگام فروپتوزیس پراکسیدهای لیپیدی در حد کشنده داخل سلولها تجمع پیدا می‌کنند. انواع مختلفی از لیپیدها از جمله اسیدهای چرب، فسفولیپیدها، کلسترول ها، کاردیولیپین ها و اسفنگولیپیدها در سلول‌ها وجود دارند که دقیقاً نمی‌توان گفت کدام یک از آن‌ها در وقوع فرآیند فروپتوزیس دخیل هستند و همچنین نمی‌توان گفت کدام یک از آن‌ها نقش عملکردی در فوت‌تپ کشندگی فروپتوزیس دارند. ترسیم وقایع اکسیداسیون لیپیدی در فروپتوزیس ممکن است بینشی در مورد مکانیسم تنظیم GPX4 ارائه دهد. اکسی لیپین‌ها به عنوان مولکول‌های پیام رسان در فروپتوزیس عمل می‌کنند. با توجه این که پراکسیداسیون لیپیدی می‌تواند از دو مسیر آنزیمی و غیر آنزیمی اتفاق

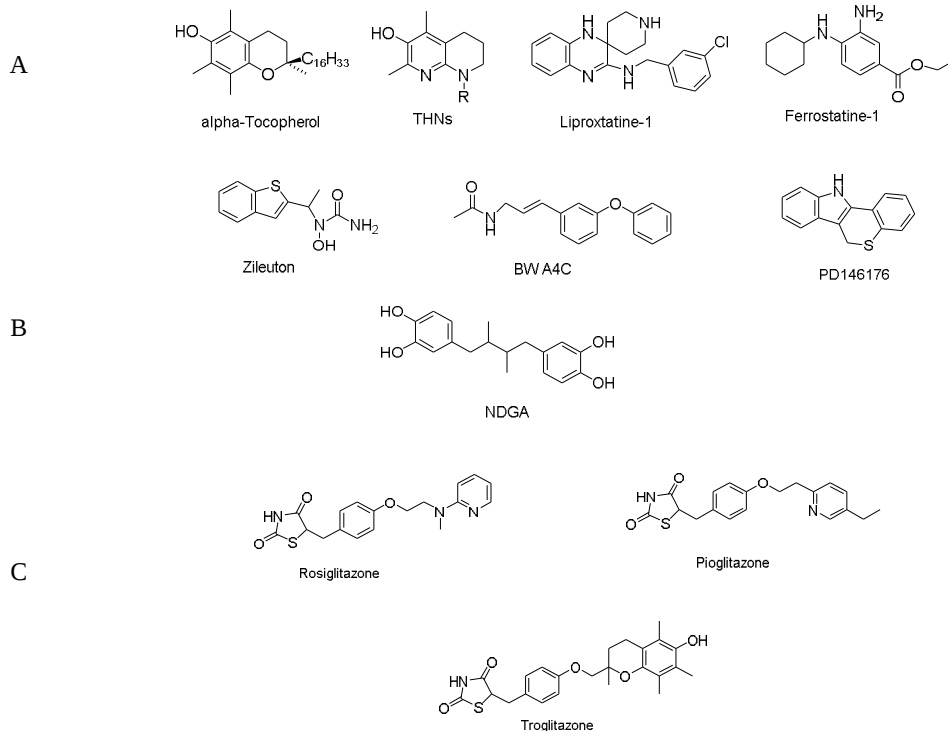
که از طریق مسدود کردن مبدل گلوتامات/سیستین از ورود سیستین به داخل سلول‌ها که برای سنتز گلوتاتیون ضروری است جلوگیری می‌کند. ارستین همچنین به کانال‌های آنیونی وابسته به ولتاژ 2 و 3 (VDAC 2,3) متصل می‌شود و آن‌ها را مهار می‌کند که منجر به اختلال در عملکرد میتوکندری و مرگ سلول می‌شود. دسته دوم القاکننده‌ها شامل 3 (Ras selective lethal 3) RSL3 و DP17 می‌باشند که به‌طور مستقیم GPX4 را مهار و موجب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و القای فروپتوزیس می‌شوند. دسته سوم شامل القاء کننده‌هایی هستند که از 2 طریق موجب القای فروپتوزیس می‌شوند مسیر اول از طریق تخریب GPX4 هست و مسیر دوم القا کننده‌ها به آنزیم اسکوالن سنتاز متصل می‌شوند و منجر به تخریب کوآنزیم آنتی اکسیدان داخل سلولی COQ10 می‌شوند.

بیفتد، مهار این مسیرها را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد که شامل مهارکننده‌های اکسیداسیون لیپیدی (آنتی اکسیدان‌های به دام اندازنده رادیکال‌های آزاد) و مهارکننده‌های لیپواکسیژناز می‌باشند (23، 24). به‌طور جالب مطالعات نشان داده‌اند که اسیدهای چرب اشباع نشده می‌توانند به عنوان مهارکننده فروپتوزیس عمل کنند. در مطالعه‌ای که توسط magtanong و همکاران انجام شده بود نشان داده شد که اضافه کردن اسیدهای چرب اشباع نشده به سلول‌های کشت داده شده موجب حفاظت از آن‌ها در مقابل فروپتوزیس می‌شود. در یک فعالیت وابسته به آنزیمی اضافه کردن اسیدهای چرب اشباع نشده موجب غیر فعال شدن آنزیم استئاریل کوآ دهیدروژناز می‌شود و از تبدیل استئاریک اسید به اسیدهای چرب غیر اشباع جلوگیری می‌کند.

2- آنتی اکسیدان‌های به دام اندازنده رادیکال‌های آزاد: آنتی اکسیدان‌های جاروب‌کننده رادیکالی، مولکول‌هایی هستند که با زنجیره حامل رادیکال‌ها واکنش می‌دهند و واکنش زنجیره‌ای اکسیداسیون را متوقف می‌کنند. آلفا توکوفرول (فرم فعال بیولوژیکی ویتامین E) به عنوان یک آنتی اکسیدان برای مجموعه‌ای از بیماری‌های قلبی عروقی و نورودژنراتیو کاربرد دارد. بسیاری از آنالوگ‌های ویتامین E به‌عنوان آنتی اکسیدان‌های محلول در چربی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در بین ترکیبات سنتزی، تترا هیدرونتفیریدینول (THNs) بدون شک امیدوارکننده‌ترین ترکیب برای استفاده بالینی می‌باشد. این ترکیب نسبت به آلفاتوکوفرول بیش از 30 برابر سریع‌تر با رادیکال‌های پروکسیل موجود در حلال‌های آلی و لیپوزوم‌ها واکنش می‌دهد (25). لیپروکستاتین و فروستاتین‌ها، ترکیباتی با قدرت بالا برای مهار فروپتوزیس می‌باشند. لیپروکستاتین-1 اولین مولکول شناسایی شده از دسته لیپروکستاتین‌ها می‌باشد

که موجب سرکوب فروپتوزیس در حد نانومولار می‌باشد و خواص فارماکولوژیکی بسیار مناسب با نیمه عمر پلاسمایی 4/6 ساعت را دارد. لیپروکستاتین-1 موجب بهبود آسیب حاد کلیه در یک مدل ژنتیکی موش از نقص GPX4 می‌شود که نشان‌دهنده مهارکننده فروپتوزیس بودن این ترکیب در شرایط درون‌تنی¹ بوده است (26). هر دو ترکیب لیپروکستاتین-1 و فروستاتین-1 موجب حفظ عملکرد بافتی در آسیب ایسکمی-خون‌رسانی مجدد (I/R) کلیه و کبد می‌شود (27). بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که فروستاتین-1 همچنین می‌تواند به عنوان آنتی اکسیدان عمل کند ولی اثر آنتی اکسیدانی آن در واکنش با رادیکال‌های پروکسیل کم‌تر از آلفاتوکوفرول می‌باشد (28).

3- مهارکننده‌های آنزیم ACSL4: مهارکننده‌های آنزیم ACSL4 می‌توانند به‌عنوان مهارکننده‌های فروپتوزیس عمل کنند. آنزیم ACSL4 مسئول انتقال آراشیدونیک اسید و آدرنیک اسید به فسفاتیدیل اتانول آمین و اکسید شدن آن‌هاست. تیازولیدین دیون‌ها که به عنوان مهارکننده اختصاصی ACSL4 می‌باشند می‌توانند موجب سرکوب فروپتوزیس شوند. تیازولیدین دیون‌ها به‌عنوان حساس‌کننده‌های انسولین و محرک‌های گیرنده فعال‌کننده پرولیفراسیون پروکسی‌زوم (PPARها) از طریق مهار آنزیم ACSL4 در کنترل فروپتوزیس نقش دارد. رزی گلیتازون به عنوان یک دارو از دسته تیازولیدین دیون‌ها در مدل موش‌های ژنتیکی فروپتوزیس موجب کاهش مرگ و میر ناشی از نارسایی کلیه می‌شود. بنا براین مهار فارماکولوژیکی ACSL4، الگوی جدیدی را در مهار فروپتوزیس فراهم می‌کند (17، 29). تصویر شماره 2 ساختار شیمیایی برخی از مولکول‌های مهارکننده فروپتوزیس از هر سه گروه ذکر شده را نشان می‌دهد.



تصویر شماره 2: ساختار شیمیایی آنتی اکسیدان های جاروب کننده رادیکالی (A)، مهارکننده های لیپو اکسیژناز (B) و مهارکننده های آنزیم ACSL4 (C)

فروپتوزیس و بیماری های قلبی عروقی

آهن یک ریز مغذی ضروری است که برای عملکرد صحیح انواع سلول های پستانداران از جمله قلب حائز اهمیت است. آهن به عنوان یک فاکتور در هم و پروتئین های حاوی خوشه آهن - گوگرد عمل می کند که فرآیندهای اساسی، از جمله انتقال اکسیژن و فسفوریلاسیون اکسیداتیو را کنترل می کند. موش هایی که گیرنده ترانسفرین TfR1 در قلب ندارند، میزان آهن قلبی آن ها کاهش یافته و به دلیل کاردیومیوپاتی شدید در عرض 2 هفته از بین می روند. با این حال، اضافه بار آهن همچنین می تواند اثرات منفی بر سلامت قلب داشته باشد. اخیراً، Lakhal-Littleton و همکاران موش هایی تولید کردند که فاقد ماده صادر کننده آهن به طور خاص در سلول های قلبی بودند و متوجه شدند که این حیوانات همراه با مقدار بیش از حد آهن، نقص عملکرد قلبی شدید دارند. این یافته ها اهمیت حفظ هموستاز آهن را در قلب نشان می دهد (30).

Fang و همکاران نشان دادند که فروپتوزیس

نقش حیاتی در سمیت کاردیومیوپاتی ناشی از دوکسوروبیسین دارد. در موش ها، تیمار با دوکسوروبیسین موجب تجمع آهن در میتو کندری و پراکسیداسیون لیپیدها در غشا می شود و هر دو مهارکننده های فروپتوزیس از جمله فرواستاتین-1 و شلات کننده آهن دکسرازوکسان به طور چشمگیری موجب کاهش سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین می شود. این در حالی است که مهارکننده های آپوپتوزیس و نکروپاتیک و اتوفازی هیچ کدام این شرایط در موش ها را بهبود نمی بخشند. در این مطالعه میتو کندری های میوکاردر موش های تحت تیمار با دوکسوروبیسین جابه جا و بزرگ شده و تیمار با این دو دارو موجب کاهش این اثرات شد. علاوه بر آن، این ترکیبات اندازه میزان انفارکتوس و مارکرهای سرمی آسیب میوکاردر را کاهش دادند. همچنین Fang و همکاران به این نتیجه رسیدند که MitoTEMPO به عنوان آنتی اکسیدانی که

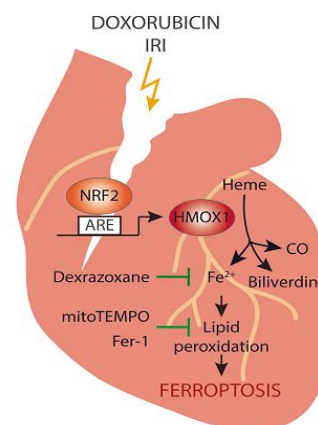
شده است. در طی سکتة قلبی کاهش بیان یا فعالیت چندین آنزیم آنتی اکسیدانی از جمله سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوکوتایون پراکسیداز-4 (GPX4) و کاتالاز گزارش شده است که با افزایش در گونه های فعال اکسیژن در ارتباط است. پس از سکتة قلبی، سطح گلوکوتایون در کاردیومیوسیت ها و بافت های قلب به دلیل بی نظمی در متابولیسم گلوکز و پیام رسانی فاکتور رشد کاهش می یابد که در نهایت منجر به مرگ قلبی می شود (32).

Park و همکاران نشان دادند که مرگ فروپتوزیس سلول های قلبی در طی سکتة قلبی اتفاق می افتد. آنالیز پروتئومیک بافت قلب موش ها در مدل سکتة قلبی که توسط بستن شریان کرونری نزولی چپ قدامی اتفاق افتاد نشان داد که سطح پروتئین مهار کننده فروپتوزیس GPX4 به طور قابل توجهی در مراحل اولیه و میانی سکتة قلبی کاهش پیدا می کند. همچنین آن ها نشان داده اند که مهار GPX4 در نوزادان موش های صحرایی موجب حساس شدن میوسیت های بطنی به فروپتوزیس شده است. در طی سکتة قلبی سطح بالای Nrf2 و انتقال اپی تلایل - مزانشیمی (EMT) که با فروپتوزیس همراه هستند دیده شده است. Nrf2 فاکتور تنظیم کننده اصلی پاسخ آنتی اکسیدانی است که فروپتوزیس را در انواع سلول ها با محافظت از آن ها در مقابل استرس ناشی از ROS سرکوب می کند. از طرفی فعالیت Hmx1 از طریق مسیر Nrf2/Hmx1 در مراحل اولیه و میانی سکتة قلبی افزایش پیدا می کند و موجب آزاد شدن آهن اضافی در سلول های قلبی و فروپتوزیس می شود (32).

Bulluck و همکاران نشان دادند که باقیمانده آهن در میکارد ممکن است یک هدف بالقوه درمانی برای کاهش بازسازی نامطلوب بطن چپ در بیماران مبتلا به خونرسانی مجدد در MI باشد (33).

2- فروپتوزیس و ایسکمی / خونرسانی مجدد (IRI): در طول IRI، افزایش اکسیداسیون ماتریس میتوکنندری وجود دارد و بسیاری از تغییرات مورفولوژیکی و متابولیکی در میتوکنندری رخ می دهد. GPX4 و ACSL4 دو نشانگر

میتوکنندری را مورد هدف قرار می دهد موجب کاهش فروپتوزیس از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می شود و سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین را کاهش می دهد. همچنین، تعیین توالی RNA نشان داد که سطح هم اکسیژناز-1 (*Hmx1*) در موش هایی که تحت درمان با دوکسوروبیسین قرار می گیرند به شدت افزایش پیدا می کند. میزان بیان *Hmx1* توسط فاکتورهای رونویسی Redox-sensitive جمله فاکتور هسته ای اریترئید-2 (*Nrf2*) تنظیم می شوند. دوکسوروبیسین از طریق تقویت مسیر *Nrf2/Hmx1* منجر به تجزیه هم و آزاد شدن آهن در قلب می شود. در نتیجه مهار فروپتوزیس می تواند موجب حفاظت قلب در مقابل کاردیومیوپاتی ناشی از دوکسوروبیسین شود (31). (تصویر شماره 3).



تصویر شماره 3: دوکسوروبیسین و ایجاد آسیب ایسکمی پرفیوژن مجدد (IRI) در قلب موجب ایجاد فروپتوزیس در سلول های قلب و کاردیومیوپاتی می شود.

1- فروپتوزیس و سکتة قلبی (MI): سکتة قلبی مهم ترین علت مرگ و میر در سرتاسر جهان است. اگرچه مرگ سلول های میکارد نقش مهمی در انفارکتوس میکارد دارد اما مکانیسم دقیق آن هنوز به روشنی مشخص نشده است. استرس اکسیداتیو به عنوان مهم ترین واسطه در آسیب بافت قلبی ناشی از مرگ قلبی شناخته

زیستی مهم برای فروپتوزیس هستند. مطالعات نشان داده‌اند که در تمام مراحل ایسکمیک قلب، مقدار بیان این دو پروتئین تغییری نمی‌کند. علاوه بر این هیچ تغییری در محتوای آهن و مالون دی آلدئید بافت قلب ایجاد نمی‌شود. اما با افزایش خون‌رسانی مجدد، سطح ACSL4 به تدریج افزایش پیدا می‌کند و همزمان با آن سطح GPX4 کاهش می‌یابد. همچنین افزایش تدریجی در غلظت آهن به همراه افزایش غلظت مالونیل دی آلدئید در بافت میوکارد مشاهده می‌شود. بنا براین فروپتوزیس بیش‌تر در طول مرحله خون‌رسانی مجدد رخ می‌دهد (34).

3- فروپتوزیس و نارسایی قلبی: نارسایی قلبی نتیجه بالینی نهایی بیش‌تر بیماری‌های قلبی-عروقی اولیه می‌باشد که منجر به میزان بالای مرگ و میر در سراسر جهان می‌شود. هموستاز آهن برای عملکرد مناسب انواع سلول‌های پستانداران به ویژه برای حفظ سلامت قلب و عروق از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در قلب، هموستاز سیستمیک برای حفظ عملکرد قلب ضروری است. با این حال، آهن اضافی در سلول‌های قلبی می‌تواند منجر به یک وضعیت کنترل نشده به نام اضافه بار آهن (Iron overload) شود که در نهایت منجر به اثرات سوء می‌شود. در سطح سلولی، اضافه بار آهن می‌تواند سطح گونه‌های فعال اکسیژن را افزایش دهد و در نتیجه موجب آسیب اکسیداتیو به مولکول‌های بزرگی مانند DNA، چربی‌های غشایی و پروتئین‌ها شود. بنا براین ارزیابی تغییرات در سطح مولکولی برای درک مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک نارسایی قلبی ناشی از آهن ضروری است. براساس مطالعات قلبی، مرگ سلولی در کاردیومیوسیت‌ها می‌تواند منجر به هایپرتروفی پاتولوژیک شود. به عنوان مثال، اتوفازی در مدل‌های زیادی از هایپرتروفی قلب تنظیم مجدد می‌شود و فعال‌سازی اتوفازی با بیان بیش از حد Beclin1 به طور قابل توجهی هایپرتروفی قلب را در موش‌ها افزایش می‌دهد. علاوه بر این، افزایش آپوپتوز در سلول‌های قلبی در انتقال از حالت هایپرتروفی جبران شده به جبران نشده در

کاردیومیوپاتی دیابتی نقش دارد، فرایندی که اغلب با هایپرتروفی بطن چپ مشخص می‌شود. از نظر مکانیکی، سیگنالینگ فروپتوزیس می‌تواند با افزایش استرس اکسیداتیو داخل سلول رشد هایپرتروفیک قلب را فعال کند. تجمع حاصل از ROS می‌تواند از طریق مسیرهای مختلف سیگنالینگ پایین دست، از جمله مسیرهای MAPK، PKC، PI3K و ERK1/2، پاسخ هایپرتروفیک را در کاردیومیوسیت‌ها فعال کند. علاوه بر این، ROS همچنین انواع وسیعی از کینازها و عوامل رونویسی هایپرتروفی مانند NF-kB و MAP kinase را فعال می‌کند و عملکرد خارج سلولی را تعدیل می‌کند که با افزایش بینابینی و فیروز دور عروقی همراه است (35).

4- فروپتوزیس و سایر بیماری‌های قلبی عروقی: Bai و همکاران نشان دادند که آسیب سلول‌های قلبی ناشی از ارستین به دلیل شروع فروپتوزیس می‌باشد. ارستین به سرعت سطح ROS را در سلول‌های H9c2 افزایش می‌دهد و این افزایش توسط فروستاتین-1 مهار می‌شود (36). LPA یک فسفولیپید زیست فعالی است که به عنوان یک پیام رسان اتوکراین/پاراکراین از طریق گیرنده‌های فعال پروتئین G عمل می‌کند. LPA سطح لیوپروتئین لیپاز را در سلول‌های قلبی افزایش می‌دهد و نقش حیاتی در آسیب ایسکمیک حاد و مزمن قلب دارد (37-39).

Sampilvanjil و همکاران نشان دادند که عصاره دود سیگار از طریق فروپتوزیس موجب مرگ سلول‌های عضلانی صاف عروق موش‌های صحرایی می‌شود و این آسیب می‌تواند توسط مهارکننده‌های فروپتوزیس کاهش یابد. دود سیگار با کاهش گلوکوتائون و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی منجر به مرگ فروپتوزیس سلول‌های ماهیچه ای نرم عروق می‌شود (40).

Noya و همکاران نشان داده‌اند که دو ماده آکرولئین و متیل وینیل کتون فاکتورهای اصلی برای سمیت فروپتوزیس ناشی از عصاره سیگار می‌باشند (41).

نقش مهارکننده‌های فروپتوزیس در بیماری‌های قلبی حشوقی پیشگیری از مرگ سلول‌های قلبی به عنوان یک استراتژی موثر برای محافظت از قلب پیشنهاد شده است. اخیراً، مهار فرآیند فروپتوزیس نیز به عنوان یک مسیر مطلوب برای محافظت از سلول‌های قلبی پیشنهاد شده است. Feng و همکاران نشان دادند که لیپروکسائین-1 (Lip-1) موجب حفاظت از میوکارد موش‌ها در برابر IRI می‌شود. لیپروکسائین-1 از تجمع گونه‌های فعال اکسیژن تولید شده توسط پراکسیداسیون لیپیدی می‌کاهد و موجب کاهش فروپتوزیس می‌شود. تیمار لیپروکسائین-1 بعد از ایسکمی موجب کاهش اندازه انفارکتوس میوکارد می‌شود و یکپارچگی ساختار میوکارد را حفظ می‌کند (42). Li و همکاران نشان دادند که فروپتوزیس با IRI در رت‌های دیابتیک نیز در ارتباط است. در رت‌های دیابتی همراه با IRI، مهار فروپتوزیس موجب کاهش استرس رتی‌کولوم اندوپلاسمی می‌شود و آسیب میوکارد را کاهش می‌دهد. فروستاتین-1 به عنوان مهارکننده فروپتوزیس از آسیب میوکارد در سلول‌های H9c2 در محیط غنی شده با گلوکز جلوگیری می‌کند و از آسیب سلول‌های H9c2 در طی هیپوکسی / اکسیداسیون مجدد جلوگیری می‌کند. همه این نتایج نشان می‌دهد که فروپتوزیس نقشی اساسی در دیابت همراه با IRI دارد (43).

BABA و همکاران نشان دادند که فروپتوزیس نقش اساسی در مرگ سلول‌های قلبی دارد. به دنبال IRI در قلب موش‌های بالغ، تجمع بالایی از آهن در سلول‌های قلبی اطراف اسکار میوکارد دیده شده است. آهن اضافی موجب مرگ سلول‌های قلبی شده و می‌تواند با مهار تولید ROS از تولید مشتقات پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری کند (44). راپامایسین (mTOR) در محافظت سلول‌های قلبی از مرگ سلولی ناشی فروپتوزیس نقشی اساسی دارد. mTOR، چندین پروتئین انتقال دهنده آهن را که گیرنده ترانسفرین-1 را تنظیم می‌کند مورد هدف قرار داده و بیان فروپورتین را افزایش

می‌دهد. همچنین mTOR از طریق کنترل متابولیسم آهن در کاردیومیوسیت‌ها فروپتوزیس را تحت تاثیر قرار می‌دهد. Chen و همکاران مشخص کردند که مهارکننده‌های اتوفازی و فروپتوزیس موجب کاهش مرگ سلول‌های قلبی در طی نارسایی قلبی می‌شود (35). از پوآرارین puerarine به عنوان یک ایزوفلاون برای تسکین علائم سکنه قلبی استفاده می‌شود. اما مکانیسم عملکرد دقیق آن تاکنون مشخص نیست.

Liu و همکاران به این نتیجه دست یافتند که پوآرارین، فروپتوزیس ناشی از ارستین و ایزوپرنالین را که منجر به مرگ سلول‌های قلبی می‌شود را مهار می‌کند. درمان با پوآرارین موجب کاهش بیان ژن‌های NOX4 و افزایش بیان GPX4 می‌شود. در موش‌های صحرایی با سکنه قلبی ناشی از فشار بیش از حد، تیمار با پوآرارین موجب کاهش فروپتوزیس، افزایش آرایش عضلانی و کاهش آتروفی میتوکنندری می‌شود (45).

Li و همکاران نشان دادند که فروپتوزیس در آسیب قلبی ناشی از سپسین نقش مهمی دارد. اثر مهارکننده‌ها و القاکننده‌های فروپتوزیس در میوفیبروبلاست‌های القا شده توسط لیپوپلی ساکارید مورد بررسی قرار گرفت. مهارکننده فروپتوزیس فروستاتین-1 از آسیب سلول‌های ایجاد شده توسط لیپوپلی ساکارید جلوگیری کرد، در صورتی که القاکننده‌های فروپتوزیس از جمله سورافنیب و ارستین موجب تشدید آسیب سلولی ناشی از لیپوپلی ساکارید شد (46).

در مطالعه‌ای که توسط Song و همکاران انجام شد نشان داده شد که خون بند ناف انسان⁷ از طریق کاهش بیان پروتئین ناقل فلزهای دو ظرفیتی (DMT1) موجب کاهش فروپتوزیس و کاهش آسیب میوکارد در مدل موش‌های با ایسکمی حاد شده است (47).

Kai و همکاران به تازگی اثر مهارکنندگی فروپتوزیس آنزیم پرنیل دی‌فسفات (PDSS2) را که یک آنزیم کلیدی برای ساخت کوآنزیم Q10 است را

1. Human umbilical cord blood

برای کاهش اسکروز روی سلولهای اندوتلیال شریان کرونر انسان که با لیپوپروتئین اکسید شده بودند را بررسی کردند. در این مطالعه بیان PDSS2 موجب کاهش آزادسازی گونه‌های فعال اکسیژن و فعال شدن مسیر Nrf2 می‌شود. Nrf2 القاء شده توسط PDSS2 رشد سلولهای اندوتلیال شریان کرونر را افزایش می‌دهد و موجب مهار فروپتوزیس می‌شود (48).

Wei yang و همکاران نیز به تازگی اثر مهارکنندگی فروپتوزیس مشتقات فنوتیازین را در مدل سگته قلبی رت بررسی کردند. در این مطالعه مشخص شد که مشتقات فنوتیازین می‌تواند در جلوگیری از بروز سگته قلبی ابزار ارزشمندی باشند و همچنین دارای خواص فارماکوکینتیک مناسبی برای تجویز می‌باشند (49).

بحث

بیماری‌های قلبی عامل اصلی مرگ و میر و ناتوانی در سطح جهان محسوب می‌شوند. درک فرآیندهای آسیب شناختی که منجر به آسیب به سلولهای قلب می‌شود یک استراتژی موثر برای محافظت از قلب می‌باشد (50). در سالهای اخیر مشخص شده است که چه در مدل‌های حیوانی و چه در بیماران با شرایط مختلف کاردیوپاتی، آهن اضافی نقش مهمی در بیماری و سمیت قلبی دارد (51). بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که فروپتوزیس نقش مهمی در نارسایی قلبی، سگته قلبی و کاردیومیوپاتی دارد و مهارکننده‌های فروپتوزیس از بروز این بیماری‌ها جلوگیری می‌کنند و با سرکوب فروپتوزیس می‌توان از مرگ سلولهای قلبی جلوگیری کرد. مطالعات تصویربرداری رزونانس مغناطیسی قلب و عروق⁸ نشان داده است که آهن در اطراف منطقه انفارکتوس یک عامل خطر برای بازسازی نامطلوب بطن چپ پس از سگته قلبی حاد می‌باشد (52). مهارکننده‌های فروپتوزیس یک استراتژی جدید برای کاهش مرگ سلولهای قلبی و بهبود شرایط کاردیوپاتی می‌باشند.

بنابراین انتظار می‌رود مهارکننده‌های فروپتوزیس از جمله فروستاتین-1 و دکسرازوکسان برای درمان کاردیومیوپاتی، سگته قلبی و ایسکمی/خون‌رسانی مجدد مناسب باشند (27، 53). از منظر بالینی، مهار فروپتوزیس ممکن است یک پتانسیل درمانی مناسب برای درمان، پیشگیری آسیب ایسکمی قلب و تسکین‌دهنده عوارض جانبی قلب باشد و همچنین خون‌رسانی مجدد را کاهش دهد و به درمان و پیش‌آگهی کمک کند. اگرچه در 6 سال اخیر تحقیقات پیشرفته‌ای در زمینه فروپتوزیس انجام گرفته است، اما درک بشر از فرآیند فروپتوزیس هنوز در مراحل اولیه است. پراکسیداسیون لیپیدی یک فرآیند شناخته شده و اثبات شده‌ای در فروپتوزیس است که با توجه به دانش کافی در مورد شیمی اکسیداسیون لیپیدها، مهارکننده‌هایی از جمله آنتی‌اکسیدانهای جاروب‌کننده رادیکال‌ها که مهارکننده قوی فروپتوزیس هستند مطرح می‌شوند. علاوه بر این، آنزیم ACSL4 که اخیراً به عنوان هدف برای مهار فروپتوزیس معرفی شده است داروهای مهارکننده این آنزیم باید بیش‌تر مدنظر قرار بگیرد. با این حال اخیراً مشخص شده است که مهار سایر فرآیندهای سلولی می‌تواند منجر به سرکوب فروپتوزیس شود که از جمله می‌توان به گلو تامینولیز، فریتینوپازی، فعالیت لیزوزومی و مسیر پیام‌رسانی MEK اشاره کرد. اما هنوز مطالعات کافی برای ارزیابی اثر ضد فروپتوزیسی مهارکننده‌های این مسیرها انجام نشده است (54).

Linkerman و همکاران نشان دادند که پیشگیری همزمان از فروپتوزیس و نکروپاتیک بیشترین محافظت را در برابر آسیب‌های ایسکمیک ایجاد می‌کنند. بعضی تعدیل‌کننده‌ها مانند p53 هم بر فروپتوزیس و هم آپوپتوزیس تاثیر می‌گذارند اما فروپتوزیس مستقل از مسیرهای دیگر است. در فرآیند فروپتوزیس تاثیر گزارهای اصلی آپوپتوزیس مانند BAX و BAK و کاسپاز نقشی ندارند. فروپتوزیس همچنین در غیاب مولفه‌های اصلی نکروز مانند MLKL، RIPK1 و RIPK3 انجام

1. CMR

قلبی، و نارسایی قلبی درگیر است. با تحقیقات مداوم، مهار فروپتوزیس و پیشگیری از مرگ سلولهای قلبی می تواند یک استراتژی درمانی موثر برای درمان بیماری های قلبی عروقی باشد.

می شود (26). ظاهراً، جستجوی اهداف جدید مولکولی برای فروپتوزیس به تدریج در کانون توجه قرار گرفته است. به طور خلاصه، فروپتوزیس به شدت در پاتوژن بیماری های قلبی عروقی از جمله کاردیومیوپاتی، سکت

References

1. Lillo-Moya J, Rojas-Solé C, Muñoz-Salamanca D, Panieri E, Saso L, Rodrigo R. Targeting Ferroptosis against Ischemia/Reperfusion Cardiac Injury. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(5): 667.
2. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 5080843.
3. Mou Y, Wang J, Wu J, He D, Zhang C, Duan C, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. *J Hematol Oncol* 2019; 12(1): 34.
4. Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Dis* 2016; 23(3): 369-379.
5. Reichert CO, de Freitas FA, Sampaio-Silva J, Rokita-Rosa L, Barros PL, Levy D, et al. Ferroptosis Mechanisms Involved in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 21(22): 8765.
6. Patel P, Karch J. Regulation of cell death in the cardiovascular system. *Int Rev Cell Mol Biol* 2020; 353: 153-209.
7. Manoochehri H, Gheitasi R, Pourjafar M, Amini R, Yazdi A. Investigating the relationship between the severity of coronary artery disease and inflammatory factors of MHR, PHR, NHR, and IL-25. *Med J Islam Repub Iran* 2021; 35(1): 668-673.
8. Manoochehri H, Gheitasi R, Pourjafar M, Yazdi A, Sheykhhasan M, Amini R. Investigating the relationship between the severity of coronary artery disease and expression level of TRAF3IP2. *Gene Rep* 2021; 23: 101041.
9. Salimbahrami AR, Yazdi AH, Najm Afshar L, Mohammadzade-Vizhe Z, Bakhshaei MH, Farhadian M. Protective Effects of N-Acetyl Cysteine on Cardiac Function in Diabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Iranian Heart Journal* 2021; 22(2): 96-100.
10. Conrad M, Proneth B. Broken hearts: Iron overload, ferroptosis and cardiomyopathy. *Cell Res* 2019; 29(4): 263-264.
11. 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): 4900-4912.
12. 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.
13. Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res* 2021; 31(2): 107-125.
14. Yuan H, Li X, Zhang X, Kang R, Tang D. C1SD₁ inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478(2): 838-844.
15. Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2017; 13(1): 81-90.

16. 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 USA* 2016; 113(34): E4966-4975.
17. Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol* 2017;13(1):91-98.
18. Konstorium A, Tesfay L, Paul B, Torti F, Laubenbacher R, Torti S. Systems biology of ferroptosis: A modeling approach. *J Theor Biol* 2020; 493: 110222.
19. Anthonyamuthu TS, Kenny EM, Shrivastava I, Tyurina Y, Hier ZE, Ting H-C, et al. Empowerment of 15-Lipoxygenase Catalytic Competence in Selective Oxidation of Membrane ETE-PE to Ferroptotic Death Signals, HpETE-PE. *J Am Chem Soc* 2018; 140(51): 17835-17839.
20. Imai H, Matsuoka M, Kumagai T, Sakamoto T, Koumura T. Lipid Peroxidation-Dependent Cell Death Regulated by GPx4 and Ferroptosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 403: 143-170.
21. Cassago A, Ferreira AP, Ferreira IM, Fornezari C, Gomes ER, Greene KS, et al. Mitochondrial localization and structure-based phosphate activation mechanism of Glutaminase C with implications for cancer metabolism. *Proceedings of the Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(4): 1092-1097.
22. Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer. *Cancer Cell* 2019; 35(6): 830-849.
23. Kuhn H, Banthiya S, van Leyen K. Mammalian lipoxygenases and their biological relevance. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851(4): 308-330.
24. Schneider C, Pratt DA, Porter NA, Brash AR. Control of oxygenation in lipoxygenase and cyclooxygenase catalysis. *Chem Biol* 2007; 14(5): 473-488.
25. Nam TG, Rector CL, Kim HY, Sonnen AF, Meyer R, Nau WM, et al. Tetrahydro-1,8-naphthyridinol analogues of alpha-tocopherol as antioxidants in lipid membranes and low-density lipoproteins. *J Am Chem Soc* 2007; 129(33): 10211-10219.
26. Linkermann A, Skouta R, Himmerkus N, Mulay SR, Dewitz C, De Zen F, et al. Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(47): 16836-16841.
27. Skouta R, Dixon SJ, Wang J, Dunn DE, Orman M, Shimada K, et al. Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models. *J Am Chem Soc* 2014; 136(12): 4551-4556.
28. Haidasz EA, Meng D, Amorati R, Baschieri A, Ingold KU, Valgimigli L, et al. Acid Is Key to the Radical-Trapping Antioxidant Activity of Nitroxides. *J Am Chem Soc* 2016; 138(16): 5290-5298.
29. 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): 24667-24673.
30. Yan HF, Tuo QZ, Yin QZ, Lei P. The pathological role of ferroptosis in ischemia/reperfusion-related injury. *Zool Res* 2020; 41(3): 220-230.
31. Fang X, Wang H, Han D, Xie E, Yang X, Wei J, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116(7): 2672-2680.
32. Park TJ, Park JH, Lee GS, Lee JY, Shin JH, Kim MW, et al. Quantitative proteomic analyses reveal that GPX4 downregulation during myocardial infarction contributes to

- ferroptosis in cardiomyocytes. *Cell Death Disease* 2019; 10(11): 835.
33. Bulluck H, Rosmini S, Abdel-Gadir A, White SK, Bhuva AN, Treibel TA, et al. Residual Myocardial Iron Following Intramyocardial Hemorrhage During the Convalescent Phase of Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Adverse Left Ventricular Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9(10): e004940.
 34. Guan P, Wang Na. Mammalian target of rapamycin coordinates iron metabolism with iron-sulfur cluster assembly enzyme and tristetraprolin. *Nutrition* 2014; 30(9): 968-974.
 35. Chen X, Xu S, Zhao C, Liu B. Role of TLR₄/NADPH oxidase₄ pathway in promoting cell death through autophagy and ferroptosis during heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 516(1): 37-43.
 36. Bai YT, Chang R, Wang H, Xiao FJ, Ge RL, Wang LS. ENPP2 protects cardiomyocytes from erastin-induced ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 499(1): 44-51.
 37. Yung YC, Stoddard NC, Chun J. LPA receptor signaling: pharmacology, physiology, and pathophysiology. *J Lipid Res* 2014; 55(7): 1192-1214.
 38. Pulinkunnil T, An D, Ghosh S, Qi D, Kewalramani G, Yuen G, et al. Lysophosphatidic acid-mediated augmentation of cardiomyocyte lipoprotein lipase involves actin cytoskeleton reorganization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(6): H2802-2810.
 39. Abdel-Latif A, Heron PM, Morris AJ, Smyth SS. Lysophospholipids in coronary artery and chronic ischemic heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26(5): 432-437.
 40. Sampilvanjil A, Karasawa T, Yamada N, Komada T, Higashi T, Baatarjav C, et al. Cigarette smoke extract induces ferroptosis in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 318(3): H508-H518.
 41. Noya Y, Seki K, Asano H, Mai Y, Horinouchi T, Higashi T, et al. Identification of stable cytotoxic factors in the gas phase extract of cigarette smoke and pharmacological characterization of their cytotoxicity. *Toxicology* 2013; 314(1): 1-10.
 42. Feng Y, Madungwe NB, Imam Aliagan AD, Tombo N, Bopassa JC. Liprostatin-1 protects the mouse myocardium against ischemia/reperfusion injury by decreasing VDAC1 levels and restoring GPX4 levels. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 520(3): 606-611.
 43. Li W, Li W, Leng Y, Xiong Y, Xia Z. Ferroptosis Is Involved in Diabetes Myocardial Ischemia/ Reperfusion Injury Through Endoplasmic Reticulum Stress. *DNA Cell Biol* 2020; 39(2): 210-225.
 44. Baba Y, Higa JK, Shimada BK, Horiuchi KM, Suhara T, Kobayashi M, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 314(3): H659-H668.
 45. Liu B, Zhao C, Li H, Chen X, Ding Y, Xu S. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 497(1): 233-240.
 46. Li N, Wang W, Zhou H, Wu Q, Duan M, Liu C, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury. *Free Radic Biol Med* 2020; 160: 303-318.
 47. Song Y, Wang B, Zhu X, Hu J, Sun J, Xuan J, et al. Human umbilical cord blood-derived MSCs exosome attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis in acute myocardial

- infarction mice. *Cell Biol Toxicol* 2021; 37(1): 51-64.
48. Yang K, Song H, Yin D. PDSS2 Inhibits the Ferroptosis of Vascular Endothelial Cells in Atherosclerosis by Activating Nrf2. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021; 77(6): 767-776.
49. Yang W, Liu X, Song C, Ji S, Yang J, Liu Y, et al. Structure-activity relationship studies of phenothiazine derivatives as a new class of ferroptosis inhibitors together with the therapeutic effect in an ischemic stroke model. *Eur J Med Chem* 2021; 209: 112842.
50. Song JW, Shim JK, Soh S, Jang J, Kwak YL. Double-blinded, randomized controlled trial of N-acetylcysteine for prevention of acute kidney injury in high risk patients undergoing off-pump coronary artery bypass. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(2): 96-102.
51. Lőrincz T, Jemnitz K, Kardon T, Mandl J, Szarka A. Ferroptosis is Involved in Acetaminophen Induced Cell Death. *Pathol Oncol Res* 2015; 21(4): 1115-1121.
52. 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): 317-331.
53. Zilka O, Shah R, Li B, Friedmann Angeli JP, Griesser M, Conrad M, et al. On the Mechanism of Cytoprotection by Ferrostatin-1 and Liproxstatin-1 and the Role of Lipid Peroxidation in Ferroptotic Cell Death. *ACS Cent Sci* 2017; 3(3): 232-243.
54. Angeli JPF, Shah R, Pratt DA, Conrad M. Ferroptosis Inhibition: Mechanisms and Opportunities. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38(5): 489-498.