REVIEW ARTICLE

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

Soghra Farzipour[1],
Fereshteh Talebpour Amiri[2],
Maryam Alvandi[3],
Zahra Shaghaghi[3],
Amirhossein Yazdi[4]

[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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

مجلـــه دانـشـگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـازنـــدران
دوره سی و یکم شماره 200 شهریور سال 1400 (214-199)

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

صغری فرضی پور[1]
فرشته طالب پور امیری[2]
مریم الوندی[3]
زهرا شقاقی[3]
امیر حسین یزدی[4]

چکیده

فروپتوزیس نوع جدیدی از مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که در انواع بیماری‌های قلبی - عروقی از قبیل سکته قلبی، آسیب ناشی از خون‌رسانی مجدد و نارسایی قلبی نقش مهمی دارد. از آن‌جائی که از دست دادن کاردیومیوسیت مهم‌ترین عامل تعیین کننده میزان شیوع بیماری و مرگ و میر در بین بیماران قلبی است، درک کامل مکانیسم‌های تنظیم سیگنالینگ فروپتوزیس بسیار اهمیت دارد. در حقیقت، مهار فروپتوزیس قلب به عنوان یک استراتژی درمانی موثر برای بیماری‌های قلبی - عروقی نوید بخش است. با این حال، مکانیزم‌های بیولوژیکی و پاتولوژیکی که فروپتوزیس در آن نقش دارد، به خوبی شناخته نشده است. دراین مطالعه نقش فروپتوزیس در بیماری های مختلف قلبی - عروقی بحث و دانش فعلی در مورد مکانیسم‌های 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، بیماری‌های قلبی عروقی، مهارکننده های فروپتوزیس

مقدمه

مرگ سلولی یک فرآیند ضروری برای رشد طبیعی سلول‌ها، حفظ یکپارچگی بافت و هموستاز می‌باشد. مرگ سلول‌ها در طیف وسیعی از اختلالات غیرطبیعی تحریک یا سرکوب می‌شود. تا دهه1950، 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 برنامه‌ریزی شده سلول‌ها شد. در اوایل سال 2000، ایده نکروز برنامه‌ریزی شده مطرح شد که منجر به پیدایش مسیرهای مرگ سلولی دیگری شد. فروپتوزیس نوعی از مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی به نسبت جدید است که به‌طور عمده ناشی از تجمع محصولات پراکسیداسیون لیپیدها و گونه‌های فعال اکسیژن در اثر متابولیسم آهن است.

مانند سایر اشکال مرگ برنامه ریزی شده سلولی، فروپتوزیس در سلول‌های نرمال به‌صورت تنظیم شده عمل می‌کند و بی نظم شدن آن با وقوع و پیشرفت بیماری‌های متعددی از جمله سرطان، بیمای‌های عصبی، آسیب حاد کلیه،ایسکمی پرفیوژن و سایر موارد مرتبط

مولف مسئول: امیرحسین یزدی - همدان: دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پزشکی E-mail: amirhoseyn.yazdi@umsha.ac.ir
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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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 برنامه ریزی شده از چندین جنبه با آپوپتوز، نکروز و اتوفاژی متفاوت است(3،2). فروپتوزیس می‌تواند توسط یون آهن یا مهار آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا از قبیل گلوتاتیون پراکسیداز (GPX-4) فعال گردد. مکانیسم‌های مولکولی زمینه سازمرگ 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 القاءشده موش می‌گردد. همچنین این مهارکننده‌ها در کاهش علائم اختلالات دژنراتیو مغز از قبیل پارکینسون و آلزایمر در مدل‌های حیوانی نقش موثر داشتند(6،5). 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 آپوپتوزنقش مهمی در روند پیشرفت تصلب شرایین و توسعه بیماری‌های قلبی عروقی دارد(8،7) استفاده از عواملی که بتواند موجب کاهش التهاب و آپوپتوز شوند می‌تواند اثر حفاظتی بر عملکرد قلب داشته باشند(9). در مطالعات اخیر ارتباط بین فروپتوزیس وبیماری‌های 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(11،10).

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 RAS[2] 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 ازآن 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 ازمرگ 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 گلوتاتیون و گلوتاتیون پراکسیداز GPX-4 داخل سلولی است و پر اکسید لیپیدها نمی‌توانند توسط GPX-4 متابولیزه شوند و آهن اضافی لیپیدها را با روش فنتون[3] 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

1. Coronary artery disease

2. Rat sarcoma
3. Fenton

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

در هموستاز آهن و متابولیسم پر اکسیداسیون لیپیدها رخ می‌دهد اما مکانیسم دقیق تنظیم فروپتوزیس نیاز به مطالعه و بررسی بیش‌تری 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 وتوسط 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 دسولفوراز (NFS_1) موجب ایجاد فروپتوزیس ناشی از ارستین می‌شود. بیان بیش از حد آنزیم جمع‌آوری کننده کلاستر مانند (ISCU) موجب کاهش فروپتوزیس ناشی از دهیدروآرتمیزینین در سلول‌های لوسمی می‌شود. این یافته‌ها حاکی از آن هست که کاهش استفاده از آهن در سلول‌ها ممکن است موجب افزایش حساسیت به فروپتوزیس‌شود. پروتئین‌های بیان کننده خوشه آهن-سولفور از قبیل CDGSH و CISD2 موجب مهار فروپتوزیس از راه کاهش جذب میتوکندریایی آهن می‌شود. افزایش غیر طبیعی سطح آهن در لیزوزم‌ها و رتیکولوم 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 Slca194 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 تنظیم‌کننده 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، کاردیولیپین 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 می شوند. 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 PUFAهای اکسیژن آزاد ب

1. Reactive oxygen species

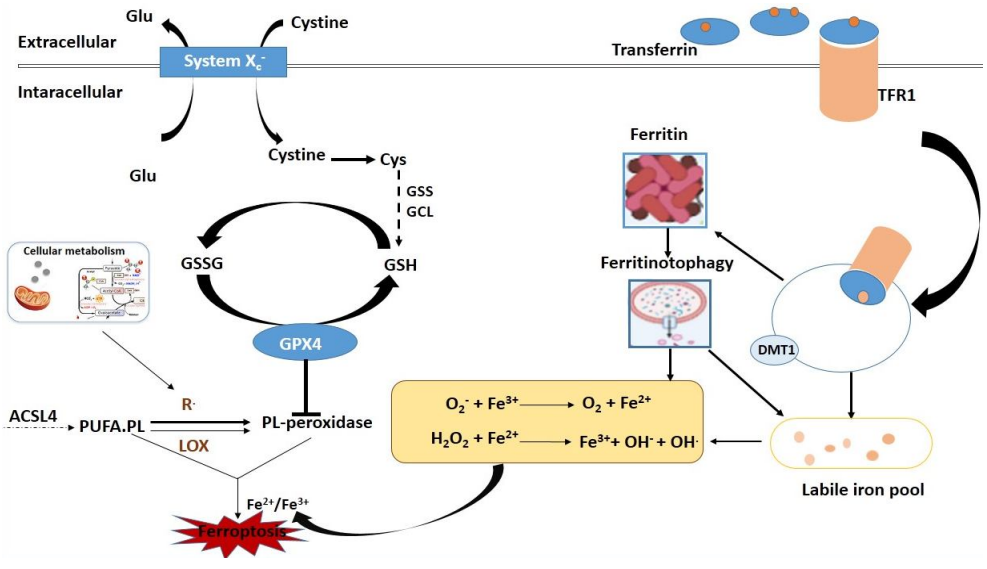
2. Polyunsaturated Fatty Acid
3. Acid-CoA ligase 4

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

طور قابل توجهی بالاتر از PUFA های اکسیژن استری شده است. مهار ACSL4 از سلول‌ها در برابر فروپتوزیس محافظت می‌کند(17). از این رو، غلظت بالاتر PUFA همراه با غلظت بالاتر L-OOH می‌تواند میزان فروپتوزیس را که منجر به بیماری در بین اندام‌ها و بافتها شود، افزایش دهد. روند اکسیداسیون PUFA که منجر به فروپتوزیس می‌شود ممکن است آنزیمی یا غیر آنزیمی باشد. مکانیسم فرآیند غیر آنزیمی از طریق گونه‌های واکنش گر اکسیژن (ROS) و مسیرهای رادیکال هیدروکسیل انجام می‌شود که به واکنش فنتون معروف است (تصویر شماره 1). اکسیداسیون آنزیمی PUFA از طریق لیپوکسیژنازها (LOX) رخ می‌دهد(18). گزارش شده است که مهارکننده‌های LOX مانند فلاونوئیدها و اعضای خانواده ویتامین E می‌توانند مرگ سلولی فروپتوزیس را در بعضی از زمینه ها مهارکنند(19).

3- نقش گلوتاتیون پراکسیداز -4 در فروپتوزیس: GPX4 یکی از مهم‌ترین آنزیم‌های بررسی شده در فرآیند فروپتوزیس است. چندین ایزوآنزیم GPX4 در ارگانیسم‌های انسان وجود دارد. GPX4 یک سلنوپروتئین است که اسید آمینه سلنوسیستئین در سایت فعال آن وجود دارد. فروپتوزیس می‌تواند با مهار مستقیم GPX4 و همچنین با مهار سنتز گلوتاتیون (GSH) که یک فاکتور اساسی برای عملکرد GPX4 است آغاز شود. سیستیین خارج سلولی با گلوتامات داخل سلولی با نسبت یک به یک با استفاده از سیستم انتقال دهنده سیستین/گلوتامات غشایی پلاسمایی (X^-) جابه‌جا می‌شود و در داخل سلول به سیستئین که برای تولید گلوتاتیون ضروری است تبدیل می‌گردد. سرکوب جذب سیستئین درنهایت منجر به‌تجمع محصولات پر اکسیداسیون می‌شود. غلظت خارج سلولی بالای گلوتامات منجر به مهار سیستم -X و تخلیه سیستین داخل سلولی می‌شود(20). تصویر شماره 1 خلاصه‌ای از مکانیسم‌های درگیر در فروپتوزیس را نشان می‌دهد(21).

4- القا کننده های فروپتوزیس: در حال حاضر چهار دسته القا کننده فروپتوزیس وجود دارند که به‌طور اختصاصی پروتئین‌های درگیر در فروپتوزیس را مورد هدف قرار می‌دهند (جدول شماره 1). ارستین جز مهم‌ترین القاکننده‌های دسته اول فروپتوزیس می باشد



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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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
	سیستئیناز	تخلیه سیستئین
	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 (فواستاتین، سیمواستاتین، لوواستاتین)	مهار آنزیم اسکوالن سنتتاز
دسته چهارم	آمونیوم فریک سیترات	ورود آهن
	فریک کلراید	ورود آهن
	هموگلوبین	ورود آهن
	لاپاتنیب	افزایش بیان گیرنده ترانسفرین
	سالینومایسین	کاهش فریتین
	آرتزونات	افزایش آهن داخل سلولی
	FINO2	مهار فعالیت GPX4
نانوذرات	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

که از طریق مسدود کردن مبدل گلوتامات/ سیستیین از ورود سیستیین به داخل سلول‌ها که برای سنتز گلوتاتیون ضروری است جلوگیری می‌کند. ارستین همچنین به کانال‌های آنیونی وابسته به ولتاژ 2 و3 (VDAC 2,3) متصل می‌شود وآن‌ها را مهار می‌کند که منجر به اختلال در عملکرد میتوکندری و مرگ سلول می‌شود. دسته دوم القاکننده‌ها شامل RSL3 (Ras selective lethal 3) 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 سنتتاز متصل می‌شوند و منجر به تخریب کوآنزیم آنتی‌اکسیدان داخل سلولی COQ10 می‌شوند.

دسته آخر شامل پر اکسیدهای 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 دقیقا نمی‌توان گفت کدام یک از آن‌ها در وقوع فرآیند فروپتوزیس دخیل هستند و همچنین نمی‌توان گفت کدام یک از آن‌ها نقش عملکردی در فنوتیپ 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 این‌که پراکسیداسیون لیپیدی می‌تواند از دو مسیر آنزیمی و غیر آنزیمی اتفاق

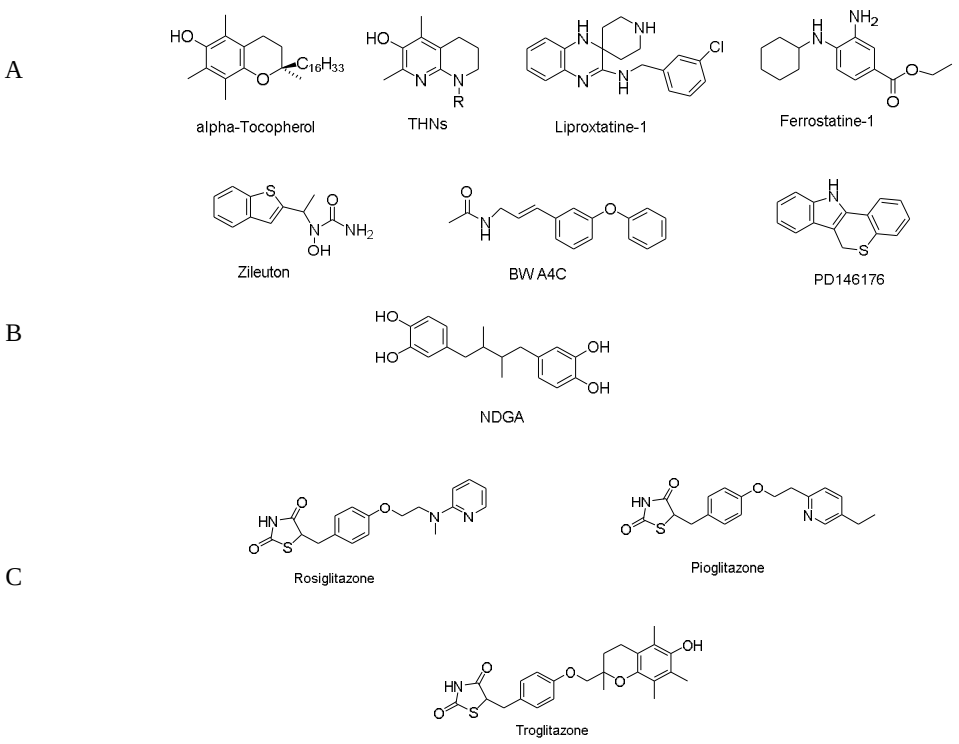
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

بیفتد، مهار این مسیرها را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد که شامل مهارکننده‌های اکسیداسیون لیپیدی (آنتی اکسیدان‌های به دام اندازنده رادیکال‌های آزاد) و مهار کننده‌های لیپواکسیژناز می‌باشند(24،23). 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. دریک فعالیت وابسته به آنزیمی اضافه کردن اسیدهای چرب اشباع نشده موجب غیر فعال شدن آنزیم استئاریل کوآ دهیدوژناز می‌شود و از تبدیل استئاریک اسید به اسیدهای چرب غیر اشباع جلوگیری می‌کند.

2- آنتی‌اکسیدان‌های به دام اندازنده رادیکال‌های آزاد: آنتی‌اکسیدان‌های 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 آنتی‌اکسیدان برای مجموعه‌ای از بیماری‌های قلبی عروقی و نورودژنراتیو کاربرد دارد. بسیاری ازآنالوگ‌های ویتامین E به‌عنوان آنتی‌اکسیدان‌های محلول در چربی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در بین ترکیبات سنتزی، تترا هیدرونفتیریدینول (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 درون‌تنی[1] 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 آنتی‌اکسیدان عمل کند ولی اثر آنتی‌اکسیدانی 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 آدرنریک اسید به فسفاتیدیل اتانول آمین و اکسید شدن آن‌هاست. تیازولیدین دیون‌ها که به عنوان مهار کننده اختصاصی ACSL4 می‌باشند می‌توانند موجب سرکوب فروپتوزیس شوند. تیازولیدین دیون‌ها به‌عنوان حساس‌کننده‌های انسولین و محرک‌های گیرنده فعال‌کننده پرولیفراسیون پروکسی‌زوم (PPAR ها) 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(29،17). تصویر شماره 2 ساختار شیمیایی برخی از مولکولهای مهار کننده فروپتوزیس از هر سه گروه ذکر شده را نشان می دهد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]



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

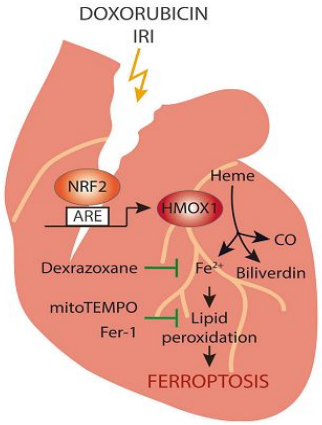
فروپتوزیس و بیماری های قلبی عروقی

آهن یک ریزمغذی ضروری است که برای عملکرد صحیح انواع سلول‌های پستانداران از جمله قلب حائز اهمیت است. آهن به عنوان یک فاکتور در هم و پروتئین‌های حاوی خوشه آهن- گوگرد عمل می‌کند که فرآیندهای اساسی، از جمله انتقال اکسیژن و فسفوریلاسیون اکسیداتیو را کنترل می‌کند. موش‌هایی که گیرنده ترانسفرین Tfr1 در قلب ندارند، میزان آهن قلبی آن‌ها کاهش یافته و به‌دلیل کاردیومیوپاتی شدید در عرض 2 هفته از بین می‌روند. با این حال، اضافه بار آهن همچنین می‌تواند اثرات منفی بر سلامت قلب داشته باشد. اخیراً، Lakhal-Littleton و همکاران موش‌هایی تولید کردند که فاقد ماده صادرکننده آهن به‌طور خاص در سلول‌های قلبی بودند و متوجه شدند که این حیوانات همراه با مقدار بیش از حد آهن، نقص عملکرد قلبی شدید دارند. این یافته‌ها اهمیت حفظ هموستاز آهن را در قلب نشان می‌دهد(30).

Fang و همکاران نشان دادند که فروپتوزیس نقش حیاتی در سمیت کاردیومیوپاتی ناشی از دوکسوروبیسین دارد. در موش‌ها، تیمار با دوکسوروبیسین موجب تجمع آهن در میتو کندری و پراکسیداسیون لیپیدها در غشا می‌شود و هر دو مهارکننده‌های فروپتوزیس از جمله فرواستاتین-1 و شلات‌کننده آهن دکسرازوکسان به‌طور چشمگیری موجب کاهش سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین می‌شود. این در حالی است که مهارکننده‌های آپوپتوزیس و نکروپاتیک و اتوفاژی هیچ کدام این شرایط در موش‌ها را بهبود نمی‌بخشند. در این مطالعه میتوکندری‌های میوکارد در موش‌های تحت تیمار با دوکسوروبیسین جابه‌جا 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 میوکارد را کاهش دادند. همچنین Fang و همکاران به این نتیجه رسیدند که MitoTEMPO به عنوان آنتی‌اکسیدانی که

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

میتوکندری را مورد هدف قرار می‌دهد موجب کاهش فروپتوزیس از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود و سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین را کاهش می‌دهد. همچنین، تعیین توالی RNA نشان داد که سطح هم اکسیژناز -1 (*Hmox-1*) در موش‌هایی که تحت درمان با دوکسوروبیسین قرار می‌گیرند به شدت افزایش پیدا می‌کند. میزان بیان *Hmox-1* توسط فاکتورهای رونویسی Redox-sensitive از جمله فاکتور هسته‌ای اریتروئید -2 (Nrf2) تنظیم می‌شوند. دوکسوروبیسین از طریق تقویت مسیر Nrf2/*Hmox-1* منجر به تجزیه هم و آزاد شدن آهن در قلب می‌شود. در نتیجه مهار فروپتوزیس می‌تواند 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 سلولهای قلب و کاردیومیوپاتی می شود.

1- فروپتوزیس و سکته قلبی (MI) : سکته قلبی مهم‌ترین علت مرگ و میر در سرتاسر جهان است. اگرچه مرگ سلول‌های میوکارد نقش مهمی در انفارکتوس میوکارد دارد اما مکانیسم دقیق آن هنوز به روشنی مشخص نشده است. استرس اکسیداتیو به عنوان مهم‌ترین واسطه در آسیب بافت قلبی ناشی از مرگ قلبی شناخته شده است. در طی سکته قلبی کاهش بیان یا فعالیت چندین آنزیم آنتی‌اکسیدانی ازجمله سوپراکسید دیسموتاز(SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز -4 (GPX4) و کاتالاز گزارش شده است که با افزایش در گونه‌های فعال اکسیژن در ارتباط است. پس از سکته قلبی، سطح گلوتاتیون در کاردیومیوسیت‌ها و بافت‌های قلب به دلیل بی‌نظمی در متابولیسم گلوکزو پیام‌رسانی فاکتوررشد کاهش می‌یابد که در نهایت منجر به مرگ قلبی می‌شود(32).

Park و همکاران نشان دادند که مرگ فروپتوزیس سلول‌های قلبی درطی سکته قلبی اتفاق می‌افتد. آنالیز پروتئومیک بافت قلب موش‌ها در مدل سکته قلبی که توسط بستن شریان کرونری نزولی چپ قدامی اتفاق افتاد نشان داد که سطح پروتئین مهارکننده فروپتوزیس GPX4 به‌طور قابل توجهی در مراحل اولیه و میانی سکته قلبی کاهش پیدا می‌کند. همچنین آن‌ها نشان داده‌اند که مهار GPX4 در نوزادان موش‌های صحرایی موجب حساس شدن میوسیت‌های بطنی به فروپتوزیس شده است. در طی سکته قلبی سطح بالایی از Nrf2 و انتقال اپی‌تلیال- مزانشیمی (EMT) که با فروپتوزیس همراه هستند دیده شده است. Nrf2 فاکتور تنظیم‌کننده اصلی پاسخ آنتی‌اکسیدانی است که فروپتوزیس را در انواع سلول‌ها با محافظت از آن‌ها در مقابل استرس ناشی از ROS سرکوب می‌کند. از طرفی فعالیت Hmox1 از طریق مسیر Nrf2/Hmox1 در مراحل اولیه و میانی سکته قلبی افزایش پیدا می‌کند و موجب آزاد شدن آهن اضافی در سلول‌های قلبی و فروپتوزیس می‌شود(32).

Bulluck و همکاران نشان دادند که باقیمانده آهن در میوکارد 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 میتوکندری وجود دارد و بسیاری از تغییرات مورفولوژیکی و متابولیکی در میتوکندری رخ می‌دهد. GPX4 و ACSL4 دو نشانگر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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 آلدهید 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 آلدهید 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 بیماری های 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 ویژه ای برخوردار است. در قلب، هموستئاز 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 ودر 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 قبلی، مرگ سلولی در کاردیومیوسیت‌ها می‌تواند منجر به هایپرتروفی پاتولوژیک شود. به عنوان مثال، اتوفاژی در مدل‌های زیادی از هیپرتروفی قلب تنظیم مجدد می‌شود و فعال سازی اتوفاژی با بیان بیش از حد Beclin1 به طور قابل توجهی هیپرتروفی قلب را در موش‌ها افزایش می‌دهد. علاوه بر این، افزایش آپوپتوز در سلول‌های قلبی در انتقال از حالت هیپرتروفی جبران شده به جبران نشده در کاردیومیوپاتی دیابتی نقش دارد، فرایندی که اغلب با هیپرتروفی بطن چپ مشخص می‌شود. از نظر مکانیکی، سیگنالینگ فروپتوزیس می‌تواند با افزایش استرس اکسیداتیو داخل سلول رشد هیپرتروفیک 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 هیپرتروفیک را در کاردیومیوسیت‌ها فعال کند. علاوه بر این، ROS همچنین انواع وسیعی از کینازها و عوامل رونویسی هیپرتروفی مانند NF-kB و MAP kinase را فعال می‌کند و عملکرد خارج سلولی را تعدیل می‌کندکه با افزایش بینابینی و فیبروز 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 لیپوپروتئین لیپاز را در سلول‌های قلبی افزایش می‌دهد و نقش حیاتی در آسیب ایسکمیک حاد و مزمن قلب دارد(39-37).

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 گلوتاتیون و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی منجر به مرگ فروپتوزیس سلول‌های ماهیچه ای نرم عروق می شود(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).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

نقش مهارکننده‌های فروپتوزیس در بیماری‌های قلبی حروقی

پیشگیری از مرگ سلول‌های قلبی به عنوان یک استراتژی موثر برای محافظت از قلب پیشنهاد شده است. اخیرا، مهار فرآیند فروپتوزیس نیز به عنوان یک مسیر مطلوب برای محافظت از سلول‌های قلبی پیشنهاد شده است.

Feng و همکاران نشان دادند که لیپروکساتین -1 (Lip-1) موجب حفاظت از میوکارد موش‌ها در برابر IRI می‌شود. لیپوپروکساتین -1 از تجمع گونه‌های فعال اکسیژن تولید شده توسط پراکسیداسیون لیپیدی می‌کاهد و موجب کاهش فروپتوزیس می‌شود. تیمار لیپروکساتین -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 مهار کننده 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 ازطریق کنترل متابولیسم آهن در کاردیومیوسیت‌ها فروپتوزیس را تحت تاثیر قرار می‌دهد. Chen و همکاران مشخص کردند که مهارکننده‌های اتوفاژی و فروپتوزیس موجب کاهش مرگ سلول‌های قلبی در طی نارسایی قلبی می‌شود(35). از پوآرارین puerarine به عنوان یک ایزوفلاون برای تسکین علائم سکته قلبی استفاده می شود. 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 می شود. در موش‌های صحرایی با سکته قلبی ناشی از فشار بیش از حد، تیماربا پورآرارین موجب کاهش فروپتوزیس، افزایش آرایش عضلانی و کاهش آتروفی میتوکندری می‌شود(45).

Li و همکاران نشان دادند که فروپتوزیس در آسیب قلبی ناشی ازسپسیس 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 ازجمله 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 انسان[7] 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 اثرمهارکنندگی فروپتوزیس آنزیم پرنیل دی‌فسفات(PDSS2) را که یک آنزیم کلیدی برای ساخت کوآنزیم Q10 است را

1. Human umbilical cord blood

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

برای کاهش اسکلروز 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 سکته قلبی رت بررسی کردند. در این مطالعه مشخص شد که مشتقات فنوتیازین می تواند در جلوگیری از بروز سکته قلبی ابزار ارزشمندی باشند و همچنین دارای خواص فارماکوکینتیک مناسبی برای تجویز می باشند(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 می شود یک استراتژی موثر برای محافظت از قلب می‌باشد(50). در سال‌های اخیر مشخص شده است که چه درمدل‌های حیوانی و چه در بیماران با شرایط مختلف کاردیوپاتیک، آهن اضافی نقش مهمی در بیماری و سمیت قلبی دارد(51). بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که فروپتوزیس نقش مهمی در نارسایی قلبی، سکته 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 عروق[8] نشان داده است که آهن در اطراف منطقه انفارکتوس یک عامل خطر برای بازسازی نامطلوب بطن چپ پس ازسکته قلبی حاد می‌باشد(52). مهارکننده‌های فروپتوزیس یک استراتژی جدید برای کاهش مرگ سلول‌های قلبی و بهبود شرایط کاردیوپاتیک می‌باشند.

بنابراین انتظار می‌رود مهارکننده‌های فروپتوزیس از جمله فروستاتین -1 و دکسرازوکسان برای درمان کاردیومیوپاتی، سکته قلبی و ایسکمی/خونرسانی مجدد مناسب باشند(53،27). 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 فرآینده 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 مهار کننده قوی فروپتوزیس هستند مطرح می‌شوند. علاوه بر این، آنزیم ACSL4 که اخیرا به عنوان هدف برای مهار فروپتوزیس معرفی شده است داروهای مهارکننده این آنزیم باید بیش‌تر مدنظر قرار بگیرد. با این حال اخیرا مشخص شده است که مهار سایر فرآیندهای سلولی می‌تواند منجر به سرکوب فروپتوزیس شود که از جمله می‌توان به گلوتامینولیزیز، فریتینوپاژی، فعایت 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 BAK BAX و کاسپاز نقشی ندارند. فروپتوزیس همچنین در غیاب مولفه‌های اصلی نکروز مانند MLKL,RIPK1 و RIPK3 انجام

1. CMR

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

می‌شود(26). ظاهراً، جستجوی اهداف جدید مولکولی برای فروپتوزیس به تدریج در کانون توجه قرار گرفته است. به طور خلاصه، فروپتوزیس به شدت در پاتوژنز بیماری‌های قلبی عروقی از جمله کاردیومیوپاتی، سکته قلبی، و نارسایی قلبی درگیر است. با تحقیقات مداوم، مهار فروپتوزیس و پیشگیری از مرگ سلولهای قلبی می‌تواند یک استراتژی درمانی موثر برای درمان بیماری‌های قلبی عروقی باشد.

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 Diffe 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. $CISD_1$ 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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. Konstorum 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. Anthonymuthu 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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 TLR_4/ $NADPH\ oxidase_4$ 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. Pulinilkunnil 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. Liproxstatin-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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]