CZU: 577.125:616-006-092 https://doi.org/10.59295/mabt2026.10

IMPLICAȚIILE BIOCHIMICE ALE OXIDĂRII PEROXIDICE ÎN CANCER

Dionisie CEBOTARI[1], Evgheni GRUSAC[1], Cristea DANIEL[1], Olga GARBUZ[2], Silvia STRATULAT[1], Olga TAGADIUC[1], Veronica SARDARI[1]

[1]Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
[2]Laboratorul de Sistematică și Filogenie Moleculară, Institutul de Zoologie, Universitatea de Stat din Moldova

Rezumat

Cancerul folosește reprogramarea metabolică pentru a rezista stresului oxidativ, evitând ferroptoza prin hiperactivarea factorului nuclear eritroid 2-înrudit cu factorul 2 (NRF2), a transportorului de cistină-glutamat (SLC7A11) și a glutation peroxidazei 4 (GPX4). Prezentul studiu analizează rolul produsului electrofil 4-hidroxinonenal (4-HNE) în progresia neoplazică. Deoarece hiperactivarea acestei căi, dependentă de glutationul redus (GSH), induce chimiorezistență, inhibarea sa este vitală. Cercetarea elucidează mecanismul prin care doxorubicina induce peroxidarea lipidică a cardiolipinei mitocondriale, generând 4-HNE. Concomitent, compușii coordinativi ai cuprului inhibă sistemul antioxidant prin depleția GSH și catalizează reacții Fenton, formând radicali hidroxil toxici. Astfel, doxorubicina și compușii de cupru devin inductori puternici ai ferroptozei. Dereglarea homeostaziei redox și intensificarea peroxidării lipidice transformă vulnerabilitatea tumorală într-un mecanism terapeutic letal eficient.

Cuvinte-cheie: oxidare peroxidică, ferroptoză, 4-hidroxinonenal, factorul nuclear eritroid 2-înrudit cu factorul 2, glutation peroxidaza 4, doxorubicină, compuși coordinativi ai cuprului, glutation, rezistență tumorală.

Abstract

Cancer utilizes metabolic reprogramming to resist oxidative stress, avoiding ferroptosis through the hyperactivation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2), the cystine-glutamate transporter (SLC7A11), and glutathione peroxidase 4 (GPX4). The present study analyzes the role of the electrophilic product 4-hydroxynonenal (4-HNE) in neoplastic progression. Since the hyperactivation of this pathway, which is dependent on reduced glutathione (GSH), induces chemoresistance, its inhibition is vital. The research elucidates the mechanism by which doxorubicin induces the lipid peroxidation of mitochondrial cardiolipin, generating 4-HNE. At the same time, copper coordination compounds inhibit the antioxidant system through GSH depletion and catalyze Fenton reactions, forming toxic hydroxyl radicals. Thus, doxorubicin and copper compounds become potent inducers of ferroptosis. The dysregulation of redox homeostasis and the intensification of lipid peroxidation transform tumor vulnerability into an effective, lethal therapeutic mechanism.

Keywords: peroxidative oxidation, ferroptosis, 4-hydroxynonenal, nuclear factor erythroid 2-related factor 2, glutathione peroxidase 4, doxorubicin, copper coordination compounds, glutathione, tumor resistance.

Introducere

Actualitatea temei abordate constă în complexitatea mecanismelor de supraviețuire pe care celulele tumorale le dezvoltă în contextul unui microambient tumoral nebenefic. Cancerul reprezintă o afecțiune caracterizată printr-o profundă reprogramare metabolică, proces esențial pentru a asigura proliferarea celulară necontrolată și capacitatea de invazie [1]. Una dintre cele mai semnificative adaptări ale celulelor tumorale este dirijarea stresului oxidativ, definit ca un dezechilibru între producția de specii reactive de oxigen (ROS) și capacitatea sistemelor antioxidante de a le neutraliza [1, 3]. Metabolismul accelerat, disfuncția la nivelul lanțului respirator mitocondrial și activarea enzimelor pro-oxidante, conduc la o acumulare constantă de radicali liberi, care, deși pot favoriza progresia tumorală în concentrații moderate, devin letali

pentru celulele cancerigene prin inducerea unor leziuni moleculare ireversibile, printre care se numără și oxidarea peroxidică a lipidelor [4, 7].

Peroxidarea lipidică (POL) reprezintă un proces biochimic de degradare oxidativă a acizilor grași polinesaturați (PUFA) din structura membranelor celulare, desfășurându-se sub forma unei reacții autocatalitice în lanț [7]. Sensibilitatea membranelor biologice la acest proces este direct proporțională cu gradul de nesaturare al lipidelor componente, acidul arahidonic și acidul docosahexaenoic fiind țintele principale [7,5]. Din punct de vedere evolutiv, procesul este structurat în trei faze distincte: inițierea, propagarea și terminarea [7]. Faza de inițiere este declanșată atunci, când o specie chimică extrem de reactivă, cum este radicalul hidroxil, posedă energia necesară pentru a extrage un atom de hidrogen de la nivelul unei grupări metilenice a unui acid gras polinesaturat [7]. Această reacție conduce la formarea unui radical lipidic instabil, care suferă rapid o rearanjare moleculară pentru a forma diene conjugate [7].

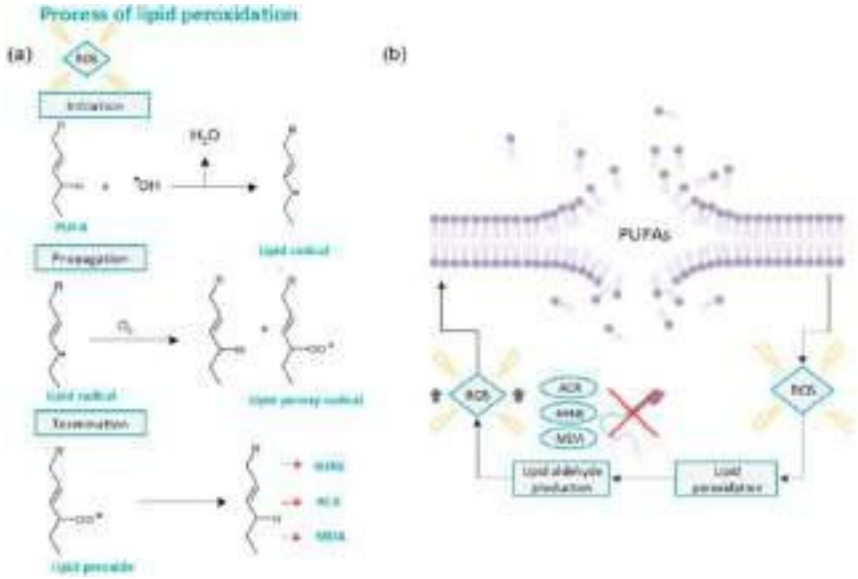


Figura 1. Reprezentarea schematică a cascadei peroxidării lipidice structurată în trei etape fundamentale și generarea aldehidelor lipidice electrofile rezultate din degradarea oxidativă [13].

Secțiunea (a) a figurii detaliază cascada biochimică a peroxidării lipidice prin cele trei etape critice: inițierea, declanșată de atacul radicalilor liberi asupra acizilor grași polinesaturați, propagarea, definită prin reacția în lanț în care radicalii peroxil atacă noi molecule lipidice generând hidroperoxizi și noi radicali, și terminarea, prin stabilizarea finală a speciilor reactive. Secțiunea (b) evidențiază generarea aldehidelor lipidice electrofile rezultate din scindarea acestor hidroperoxizi, fiind menționate în mod specific acroleina, 4-hidroxinonenalul și malondialdehida. Acești produși finali acționează ca mesageri secundari ai stresului oxidativ, având capacitatea de a difuza de la locul formării pentru a modifica covalent proteinele și acidul dezoxiribonucleic (ADN), proces ce accelerează degradarea membranară și asigură supraviețuirea și progresia celulelor tumorale [1,5,13].

În etapa de propagare, radicalul lipidic reacționează cvasi-instantaneu cu oxigenul molecular, rezultând un radical peroxil lipidic [7]. Această specie de radicali este capabilă să atace o nouă moleculă de acid gras polinesaturat adiacentă, extrăgând un atom de hidrogen și generând un hidroperoxid lipidic, simultan cu un nou radical lipidic care va perpetua ciclul

oxidativ [7]. Faza de terminare survine fie prin reacția a doi radicali între ei, formând produși stabili, fie prin intervenția a antioxidanților liposolubili, cum este alfa-tocoferolul, care cedează un atom de hidrogen radicalului peroxil, întrerupând astfel cascada distructivă [7]. Hidroperoxizii lipidici formați sunt molecule instabile, care, în prezența metalelor de tranziție precum fierul sau cuprul, suferă reacții de scindare ce conduc la formarea unei game largi de produși secundari, în special aldehide reactive [7, 5].

Printre cei mai studiați produși finali ai peroxidării lipidice se numără malondialdehida (MDA) și 4-hidroxinonenalul (4-HNE), acesta din urmă fiind recunoscut ca un mesager secundar critic al stresului oxidativ [5]. Datorită structurii sale electrofile, 4-hidroxinonenalul posedă o reactivitate înaltă față de grupările tiol și amino ale proteinelor și a acizilor nucleici, formând aducți stabili care alterează funcția macromoleculelor [5, 3]. În biochimia cancerului, 4-hidroxinonenalul manifestă un comportament hormetic: la concentrații scăzute, acesta stimulează semnalizarea celulară de supraviețuire și proliferare, în timp ce acumularea sa masivă depășește pragul de toleranță al celulei, inducând apoptoza sau autofagia [3, 5, 4].

Un aspect fascinant și paradoxal al biochimiei tumorale este rezistența extremă a celulelor tumorale la peroxidarea lipidică, în ciuda mediului lor pro-oxidant [4, 7]. Studiile efectuate pe diverse linii celulare tumorale, în special pe hepatocarcinoame, au demonstrat că rata peroxidării este invers proporțională cu gradul de diferențiere și viteza de diviziune [4]. Această rezistență nu este accidentală, ci rezultatul unei remodelări profunde a arhitecturii membranare [4]. Celulele tumorale își reduc în mod activ conținutul de acizi grași polinesaturați vulnerabili și cresc concentrația de acizi grași saturați și colesterol [4, 6].

Pe lângă bariera fizică, celulele tumorale își hiperactivează sistemele enzimatice de protecție, coordonate în principal de factorul de transcripție numit factorul nuclear eritroid 2-înrudit cu factorul 2 (NRF2) [1, 2]. În condiții de stres oxidativ, acest factor de transcripție migrează în nucleu, unde induce expresia genelor antioxidante, inclusiv a celor implicate în sinteza glutationului redus (GSH) și a glutation peroxidazei 4 (GPX4) [1, 2]. GPX4 este singura enzimă capabilă să reducă hidroperoxizii lipidici direct în membrane, prevenind astfel declanșarea ferroptozei – un tip de moarte celulară programată dependentă de fier și caracterizată prin acumularea exagerată de lipide oxidate [1, 2].

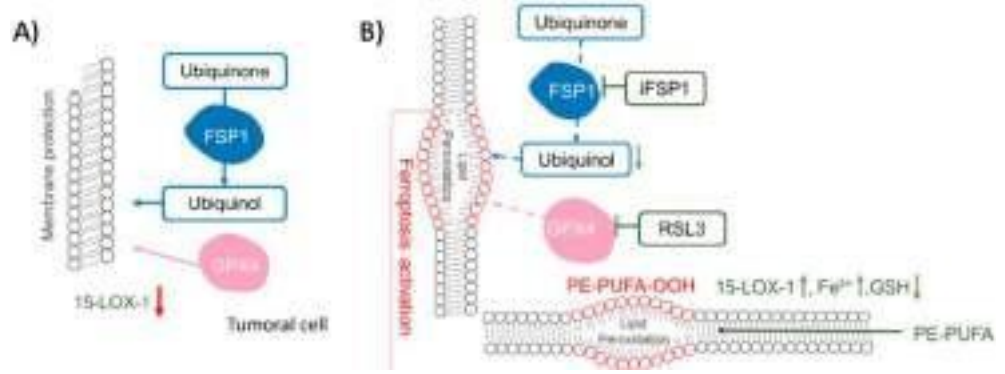


Figura 2. Mecanismele de protecție ale celulelor tumorale împotriva peroxidării lipidice prin intermediul sistemelor enzimatice glutation peroxidaza 4 și proteina 1 de suprimare a ferroptozei [1].

Imaginea detaliază mecanismele moleculare prin care celulele tumorale își asigură supraviețuirea și modul în care aceste mecanisme pot fi contracarate terapeutic [1]. Secțiunea notată cu litera (A) ilustrează rolul crucial al reducerii ubiquinonei, mediată de proteina 1 de suprimare a ferroptozei și de glutation peroxidaza 4, în protecția membranei celulare împotriva

peroxidării lipidice în contextul tumoral. În celulele tumorale, aceste două enzime antioxidante funcționează sinergic pentru a reduce hidroperoxizii lipidici în alcooli lipidici inofensivi, prevenind astfel acumularea letală de peroxizi și protejând celula de moartea celulară programată. Secțiunea notată cu litera (B) prezintă strategia de inducere a ferroptozei prin utilizarea unor inhibitori specifici ai acestor sisteme de apărare, precum iFSP1 pentru proteina 1 de suprimare a ferroptozei și RSL3 pentru glutation peroxidaza 4. Blocarea acestor enzime antioxidante, simultan cu stimularea lipoxigenazelor, în special a izoformei 15-lipoxigenaza 1, declanșează un proces masiv de peroxidare lipidică. Mai mult, fierul, acționează ca substrat ce stimulează cascada ferroptozei, conducând la distrugerea selectivă a celulelor canceroase prin stres oxidativ necontrolat [1, 8].

Glutationul redus reprezintă, astfel, pilonul central al chimiorezistenței tumorale [8]. Abilitatea celulelor tumorale de a menține rezerve înalte de glutation redus le permite să neutralizeze eficient agenții chimioterapici pro-oxidanți și să blocheze semnalizarea apoptotică [8]. Depășirea acestei rezistențe a devenit o prioritate în cercetarea oncologică modernă. O strategie inovatoare constă în utilizarea compușilor coordinativi ai cuprului cu liganzi de tip tiosemicarbazonă, care pot penetra membranele tumorale și pot induce o depleție selectivă și rapidă a glutationului redus [8]. Particularitatea terapeutică a acestor compuși constă în capacitatea lor de a împiedica sistemul antioxidant fără a declanșa mecanismele compensatorii mediate de factorul nuclear eritroid 2-înrudit cu factorul 2, privând celula tumorală de sistemul său defensiv [8]. Prin suprimarea acestui antioxidant – glutationul redus, celula tumorală devine vulnerabilă la procesele de peroxidare lipidică masivă. Reacțiile de tip Fenton, potențate de prezența ionilor metalici, accelerează formarea radicalilor hidroxil, conducând la degradarea ireversibilă a lipidelor membranare și la formarea porilor transmembranari letali [6, 8].

Scopul studiului dat este de a elucida mecanismele moleculare detaliate ale peroxidării lipidice în cancer și de a evidenția potențialul utilizării agenților pro-oxidanți pentru dereglarea homeostaziei redox a celulelor tumorale, oferind o perspectivă integrată asupra modului în care mecanismele biochimice de bază pot fi transpuse în strategii terapeutice de succes pentru depășirea rezistenței la tratament.

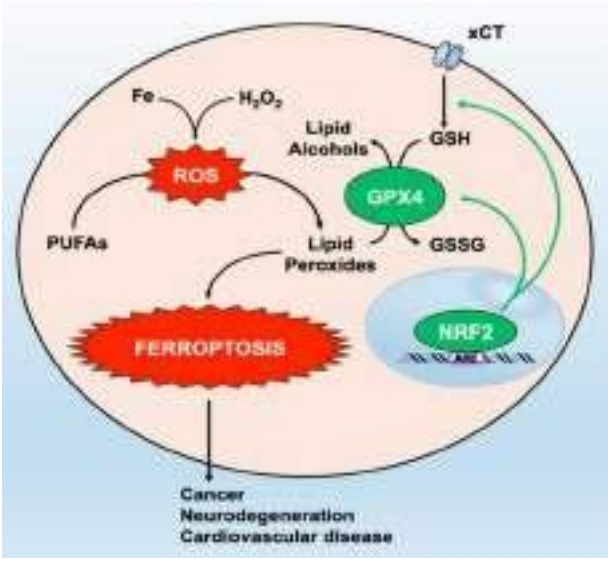


Figura 3. Mecanismele de reglare mediată de factorul nuclear eritroid 2-înrudit cu factorul 2 asupra peroxidării lipidice și ferroptozei [15].

Imaginea prezintă modul în care factorul nuclear eritroid 2-înrudit cu factorul 2 (NRF2) coordonează protecția antioxidantă prin activarea genelor ce previn acumularea speciilor reactive de oxigen (ROS). În nucleu, acesta stimulează sistemul de transport al cistinei și glutamatului (SLC7A11), asigurând fluxul de cistină necesar sintezei de glutation (GSH). Acest compus este utilizat de enzima glutation peroxidaza 4 (GPX4) pentru a reduce hidroperoxizii lipidici, inhibând formarea de specii reactive lipidice (RLS) toxice, precum 4-hidroxinonenalul (4-HNE) și malondialdehida (MDA). Schema indică faptul că utilizarea unor inhibitori precum erastina sau RSL-3, în prezența fierului, neutralizează acest sistem de protecție și declanșează ferroptoza, conducând la moartea celulei prin peroxidare lipidică masivă [1, 2, 15].

Pentru a menține acest echilibru și de a supraviețui, celulele tumorale se bazează pe sisteme de protecție coordonate de factorul nuclear eritroid 2-înrudit cu factorul 2 (NRF2) [1, 2]. Acest factor de transcripție reglează expresia genelor implicate în sinteza glutationului redus (GSH) și în activitatea enzimelor antioxidante, acționând ca un sistem metabolic ce blochează ferroptoza [1, 2, 8]. Hiperactivarea acestei căi stă la baza chimiorezistenței, limitând eficacitatea terapiilor pro-oxidante [1, 8].

Materiale și metode

Studiul s-a bazat pe o cercetare bibliografică realizată prin accesarea directă a bazelor de date științifice internaționale: PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, ResearchGate, precum și a altor surse academice verificate. Pentru a asigura relevanța și actualitatea informațiilor prezentate, documentarea s-a axat pe surse recente de informații, fiind incluse cu prioritate studii și cercetări publicate în perioada 2018-2026. În urma aplicării criteriilor de selecție strict pe tema rolului peroxidării lipidice în cancer și a mecanismelor asociate, au fost utilizate în analiză 19 articole științifice.

O etapă fundamentală a acestei metodologii a constat în accesarea datelor complete. Pentru a evita preluarea unor informații parțiale sau interpretarea exclusivă a rezumatelor disponibile liber pe site-urile de profil, a fost utilizat doar textul integral al cercetărilor. În situațiile în care platformele online restricționau accesul la întregul document, s-a solicitat accesul la studiul științific direct de la autorii principali. Această abordare a garantat utilizarea sursei științifice în totalitatea ei, permițând o analiză corectă și exactă a datelor originale publicate.

Rezultate

Rezultatele demonstrează că peroxidarea lipidică a evoluat de la statutul de simplu proces de degradare celulară la cel de reglator critic al stării funcționale celulare, o peroxidare lipidică excesivă conducând celulele la moarte programată denumită ferroptoză. Datele extrase sunt structurate pe baza observațiilor directe asupra microambientului tumoral și a răspunsului la diverse intervenții terapeutice.

Evaluarea nivelului de stres oxidativ estimează diferențe majore între țesutul malign și cel sănătos adiacent. Malondialdehida (MDA) și 4-hidroxinonenalul (4-HNE) înregistrează concentrații serice și tisulare semnificativ crescute la pacienții oncologici, funcționând ca biomarkeri principali ai procesului tumoral. Datele imunohistochimice confirmă o acumulare masivă a aducților proteici formați de 4-hidroxinonenal (4-HNE) în zonele de hipoxie tumorală [1, 2]. Un aspect fundamental relevat de studii este că, aproximativ 30% din proteinele modificate covalent de către 4-hidroxinonenal (4-HNE) sunt localizate în mitocondrie, afectând direct componentele lanțului transportor de electroni (ETC) și ale ciclului acizilor tricarboxilici (TCA). O sursă abundentă a acestor produși o reprezintă cardiolipina, un fosfolipid specific al membranei mitocondriale interne, a cărei oxidare generează specii electrofile reactive cu un impact direct asupra integrității celulare. În stadiile avansate de boală, concentrația crescută a

acestor biomarkeri corelează direct cu un prognostic clinic nefavorabil și cu o agresivitate superioară a fenotipului malign.

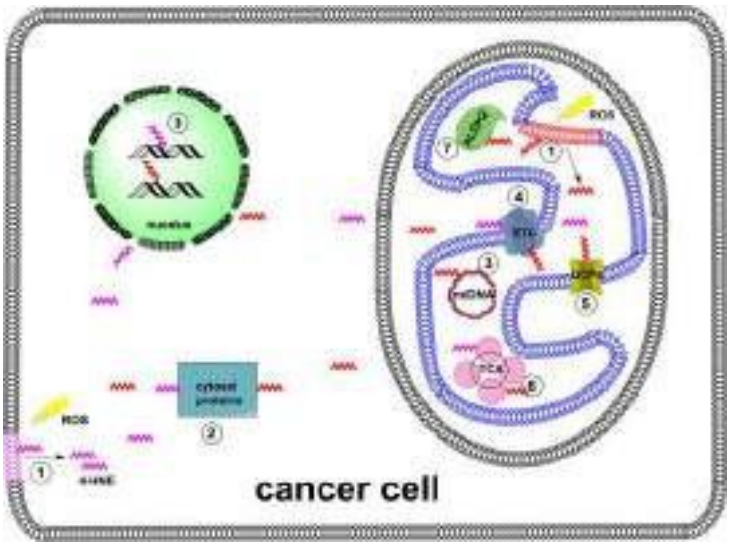


Figura 4. Reprezentarea schematică a formării și consecințelor biologice ale aducților 4-hidroxinonenalului (4-HNE) în celula tumorală [17].

O reprezentare schematică a aducților macromoleculari ai 4-hidroxinonenalului (4-HNE) în celula tumotală. Aducții macromoleculari ai 4-hidroxinonenalului (4-HNE) sunt implicați în inițierea, progresia, reprogramarea metabolică și moartea celulei tumorale. 4-hidroxinonenalul (4-HNE) (reprezentat printr-o linie în zigzag) este produs prin peroxidarea lipidică indusă de speciile reactive de oxigen (ROS) la nivelul membranelor plasmatice și mitocondriale. Consecințele biologice ale aducției cu 4-hidroxinonenal (4-HNE): 1, reducerea integrității membranare; 2, afectarea funcției proteinelor în citosol; 3, provocarea de leziuni la nivelul de DNA nuclear și mitocondrial; 4, inhibarea activității lanțului transportor de electroni (ETC); 5, activarea proteinelor decuplante (UCPs); 6, reducerea activității ciclului acizilor tricarboxilici (TCA); 7, inhibarea activității aldehid dehidrogenazei 2 (ALDH2).

Pentru a supraviețui acestei acumulări toxice de produși de peroxidare lipidică, celulele tumorale declanșează o reprogramare metabolică complexă. Rezultatele genomice indică o hiperactivare frecventă a axei factorului nuclear eritroid 2-înrudit cu factorul 2 (NRF2). Această activare conduce la supraexprimarea unor mecanisme vitale de protecție, în special a sistemului de transport al cistinei și glutamatului (cu subunitatea sa principală SLC7A11) și a enzimei glutation peroxidaza 4 (GPX4), sporind capacitatea tumorii de a menține homeostazia redox în condiții de stres extrem. Mai mult, s-a relevat că o inhibiție parțială și moderată a lanțului transportor de electroni (ETC) crește capacitatea de migrare a celulelor tumorale și favorizează metastazarea in vivo. Ca răspuns adaptativ la speciile reactive de oxigen (ROS), 4-hidroxinonenalul (4-HNE) format, prin autoreglare activează proteinele decuplante mitocondriale (UCPs) pentru a reduce producția excesivă de superoxid anion, funcționând astfel ca un protector antioxidant. Capacitatea de detoxifiere este asigurată și de enzima aldehid dehidrogenaza 2 (ALDH2); totuși, datele experimentale relevă că la concentrații intracelulare ce depășesc pragul de 10 micromolari 4-HNE inhibă ireversibil această enzimă prin formarea unui aduct covalent la nivelul situsului activ [16,17].

Un exemplu biochimic pentru inducerea intenționată a oxidării peroxidice îl reprezintă doxorubicina. Dincolo de interacțiunile sale nucleare, molecula de doxorubicină, funcționează ca un agent activ în procesele de transfer electronic celular. Doxorubicina manifestă acțiune prooxidantă prin generarea anionului superoxid (O^{2-}), astfel reprezentând un generator de ROS.

Particularitatea biochimică a doxorubicinei, în contextul studiului, este afinitatea sa excepțională pentru cardiolipină, care este fosfolipidul mitocondrial esențial, menționat anterior, ca sursă principală de 4-HNE (Figura 4). Formarea complexului doxorubicină-cardiolipină localizează producția de radicali liberi exact la nivelul membranei mitocondriale interne, în imediata proximitate a acizilor grași polinesaturați (PUFA). De asemenea, doxorubicina are capacitatea de a lega ionii de fier (Fe^{3+}), formând complexe redox-active care catalizează reacțiile de tip Fenton. Rezultatul este producerea locală masivă de radicali hidroxil (-OH), speciile chimice cu cea mai înaltă reactivitate, capabile să extragă atomul de hidrogen de la nivelul grupărilor metilenice ale PUFA, declanșând faza de inițiere a oxidării peroxidice. Această cascadă biochimică conduce la epuizarea sistemelor de protecție dependente de glutation (GSH) și inactivează funcția GPX4. Prin urmare, acumularea hidroperoxizilor lipidici și generarea subsecventă de aldehide electrofile, precum 4-HNE, transformă doxorubicina dintr-un simplu inhibitor enzimatic într-un inductor puternic al ferroptozei.

O strategie biochimică de înaltă specificitate pentru depășirea chimiorezistenței mediate de axa NRF2-GPX4 reprezintă utilizarea compușilor coordinativi ai cuprului (Cu) cu liganzi de tip tiosemicarbazonă. Acești compuși funcționează ca transportori metalici cu înaltă lipofilie, capacitate ce le permite să traverseze facil straturile bilipidice membranare și să elibereze cuprul sub formă de centru redox-activ direct în compartimentele intracelulare, ocolind mecanismele clasice de eflux celular.

Mecanismul prin care acești compuși epuizează homeostazia redox este bidirecțional și sinergic. În prima etapă, ionii de cupru (Cu^{2+}) interacționează direct cu glutationul redus (GSH), substanța de bază a protecției celulare. Printr-o reacție de reducere intracelulară, Cu^{2+} este transformat în Cu^{+}, proces care induce oxidarea concomitentă a moleculelor de glutation redus (GSH) în glutation oxidat (GSSG). Această depleție masivă a tiolilor liberi provoacă o epuizare biochimică a sistemului de protecție, deoarece privează enzima GPX4 de donorul său de electroni esențial pentru reducerea hidroperoxizilor lipidici (PLOOH). Fără neutralizarea acestor peroxizi, integritatea membranelor este sever compromisă prin propagarea autocatalitică a radicalilor liberi.

În a doua etapă, ionii de cupru rezultați (Cu^{+}) devin catalizatori activi pentru reacții de tip Fenton, interacționând cu peroxidul de hidrogen (H2O2) pentru a genera radicali hidroxil (-OH). Generarea acestor radicali cu înaltă reactivitate în imediata apropiere a membranelor, transformă peroxidarea lipidică dintr-un proces fiziologic controlat într-o cascadă fulminantă. În rezultat are loc acumularea excesivă de aldehide electrofile, precum 4-hidroxinonenalul (4-HNE), și formarea porilor transmembranari letali. Astfel, prin utilizarea proprietăților biochimice ale metalelor de tranziție, compușii coordinativi ai cuprului reușesc să destabilizeze decisiv substanța antioxidantă antitumorală – glutationul redus, transformând peroxidarea lipidică într-un mijloc de autodistrugere a celulelor maligne rezistente la terapiile convenționale.

Pe baza acestor sensibilități metabolice, studiile in vitro și in vivo demonstrează că reducerea decisivă a substanței ~~a~~ntioxidante antitumorale reprezintă o strategie terapeutică de înaltă eficacitate. Utilizarea agenților inductori ai ferroptozei determină efecte letale pentru celula tumorală. De exemplu, administrarea de erastină, care blochează importul de cistină mediat de transportorul - membrul 11 al familiei de transportori de solute 7 (SLC7A11), sau utilizarea compusului letal selectiv pentru RAS 3 (RAS-selective lethal 3, (RSL3)), care inactivează direct glutation peroxidaza 4 (GPX4), provoacă o acumulare excesivă și dependentă de fier a peroxizilor lipidici, forțând tumora să intre în apoptoză.

Intervențiile care vizează microambientul mitocondrial oferă de asemenea rezultate notabile. Administrarea de captatori de superoxid specifici mitocondriei, precum mimeticul enzimei superoxid dismutază (mitoTEMPO), a demonstrat capacitatea de a preveni fenotipul metastatic în modelele experimentale. Prin urmare, superoxid anionul mitocondrial poate fi o opțiune terapeutică pentru prevenirea metastazelor tumorale spontane. O descoperire integrativă relevantă este sinergia dintre nutriție și terapiile pro-oxidante [17]. Dietele ketogene, caracterizate printr-un aport redus de carbohidrați și ridicat de acizi grași polinesaturați (PUFAs), îmbogățesc cardiolipina mitocondrială cu acid linoleic; sub influența stresului oxidativ indus de tratament, aceasta devenind o sursă abundentă de 4-HNE, proces care predispune celulele tumorale la moarte celulară.

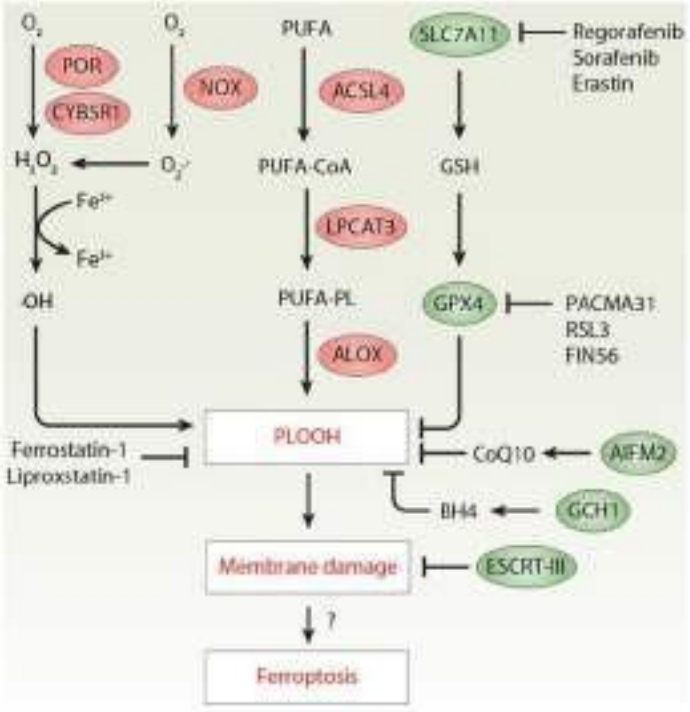


Figura 5. Reprezentarea schematică a formării și consecințele biologice ale aducților 4-hidroxinonenalului (4-HNE) în celula tumorală [18].

Peroxidarea lipidică excesivă joacă un rol important în promovarea ferroptozei prin producerea de hidroperoxizi fosfolipidici (PLOOH) toxici. Cel puțin trei căi enzimatice mediate de citocrom P450 oxidoreductaza (POR) împreună cu citocrom B5 reductaza 1 (CYB5R1), NADPH oxidaza (NOX) și lipoxigenaza (ALOX) contribuie la producția de hidroperoxizi fosfolipidici (PLOOH) prin oxidarea fosfolipidelor polinesaturate (PUFA-PL), proces facilitat de enzime precum acil-CoA sintetaza cu lanț lung membrul 4 (ACSL4) și lizofosfatidilcolin aciltransferaza 3 (LPCAT3). În contrast, activarea axelor protectoare formate din membrul 11 al familiei de transportori de solute 7 (SLC7A11) - glutation (GSH) - glutation peroxidaza 4 (GPX4), factorul de inducere a apoptozei asociat mitocondriei 2 (AIFM2, cunoscut și ca FSP1) - coenzima Q10 (CoQ10) și GTP ciclohidrolaza 1 (GCH1) - tetrahidrobiopterină (BH4) limitează peroxidarea lipidică în timpul ferroptozei. În plus, deteriorarea membranei mediată de

hidroperoxizii fosfolipidici (PLOOH) poate fi reparată de complexul de sciziune a membranei, denumit complexul de sortare endozomală necesar pentru transport-III (ESCRT-III).

Pe lângă moleculele direct pro-ferroptotice, analiza datelor evidențiază eficacitatea compușilor farmacologici adjuvanți în limitarea extinderii bolii. Rezultatele din literatura de specialitate indică faptul că utilizarea acidului acetilsalicilic (aspirina) prezintă un rol antitumoral pronunțat în culturile celulare expuse la stres oxidativ sever. Efectul antiagregant al aspirinei limitează interacțiunile anormale dintre celulele tumorale circulante și plachetele sanguine, blocând agregarea necesară supraviețuirii tumorii în torentul circulator și inhibând astfel formarea micrometastazelor. Capacitatea acestui compus de a diminua cascada inflamatorie și de a interacționa cu produșii metabolismului lipidic contribuie la reducerea ratei de progresie tumorală, oferind o abordare complementară esențială în managementul oncologic modern [2, 17, 18].

Discuţii

Analiza datelor obținute subliniază o schimbare fundamentală în înțelegerea biochimiei tumorale: peroxidarea lipidică nu mai este privită exclusiv ca o consecință distructivă a stresului oxidativ, ci ca un mecanism reglator central, cu rol dual în evoluția cancerului. Pe de o parte, la niveluri reduse sau moderate, produșii de peroxidare precum 4-hidroxinonenalul (4-HNE) acționează ca molecule de semnalizare care asigură progresia tumorală; pe de altă parte, supraacumularea acestora declanșează o epuizare metabolică fatală prin ferroptoză. Cercetările în rezultatul determinării biomarkerilor ai stresului oxidativ demonstrează că celulele tumorale operează la limita superioară a toleranței redox, ceea ce le face paradoxal mai vulnerabile la agenții care țintesc specific homeostazia lipidelor.

Interpretarea impactului mitocondrial al 4-hidroxinonenalului (4-HNE) relevă complexitatea adaptării celulare la mediul pro-oxidant. Așa cum ilustrează analiza aducților macromoleculari [16], generarea de 4-hidroxinonenal (4-HNE) din cardiolipina mitocondrială induce modificări care, în primă fază, pot avantaja tumora. Scăderea integrității membranare, inhibarea parțială a lanțului transportor de electroni (ETC) și reducerea activității ciclului acizilor tricarboxilici (TCA) promovează o deviere a metabolismului energetic către glicoliză aerobă cu formare de lactat (efectul Warburg), asigurând în același timp un nivel de specii reactive de oxigen (ROS) suficient pentru a stimula căile de proliferare și migrare [16]. Activarea proteinelor decuplante (UCPs) de 4-HNE evidențiază capacitatea celulei de a menține acest echilibru precar, limitând producția letală de superoxid anion [16]. Cu toate acestea, punctul de vulnerabilitate majoră este atins atunci când capacitatea de detoxifiere este depășită prin inhibarea ireversibilă a aldehid dehidrogenazei 2 (ALDH2), moment în care leziunile provocate pentru acidul dezoxiribonucleic (DNA) și proteine devin letale [16].

Acest echilibru fragil este apărat semnificativ de celula tumorală printr-o rețea abundentă de sisteme antioxidante, datorită căreia se explică frecventele eșecuri ale chimioterapiei convenționale. Modelul evolutiv al ferroptozei demonstrează evident că rezistența tumorală nu se bazează pe un singur mod de apărare [18]. Deși axa formată din factorul nuclear eritroid 2-înrudit cu factorul 2 (NRF2), transportorul de cistină-glutamat (SLC7A11) și enzima glutation peroxidaza 4 (GPX4) reprezintă protectorul principal împotriva acumulării hidroperoxizilor fosfolipidici (PLOOH), celulele tumorale utilizează căi alternative de salvare [17, 18]. Descoperirea faptului că tumorile pot activa factorul de inducere a apoptozei asociat mitocondriei 2 (AIFM2, cunoscut și ca FSP1) pentru a regenera coenzima Q10 (CoQ10), sau enzima GTP ciclohidrolaza 1 (GCH1) pentru a sintetiza tetrahidrobiopterină (BH4), demonstrează capacitatea vădită a cancerului de a bloca peroxidarea lipidică independentă de glutation [18]. Acest fapt sugerează că, terapiile care vizează o singură țintă, precum inhibitorii

RSL3 (care blochează doar GPX4), ar putea fi insuficiente în clinică, impunând necesitatea unor strategii terapeutice combinate care să blocheze simultan mai multe axe de protecție [18].

Din perspectivă aplicativă, rezultatele obținute deschid calea unor noi strategii terapeutice. Pe lângă utilizarea agenților direcți pro-ferroptotici (precum erastina), țintirea substratului lipidic al tumorii se dovedește a fi promițătoare. Deoarece enzimele precum acil-CoA sintetaza cu lanț lung membrul 4 (ACSL4) și lizofosfatidilcolin aciltransferaza 3 (LPCAT3) sunt esențiale pentru încorporarea acizilor grași polinesaturați (PUFAs) în membrane, furnizând „combustibilul" pentru peroxidare [18], suplimentarea dietetică cu PUFAs (prin diete ketogene) poate amplifica artificial potențialul ferroptotic al celulelor tumorale. [16]. În paralel, rolul agenților modulatori complementari capătă o nouă perspectivă. Așa cum a fost evidențiat anterior, acidul acetilsalicilic acționează în afara mediului intracelular, perturbând agregarea placheto-tumorală și inhibând formarea micrometastazelor, oferind un control sistemic necesar pe durata inducerii morții tumorale programate.

Concluzii

În urma analizei datelor științifice actuale, prezentul studiu demonstrează că oxidarea peroxidică a lipidelor nu este doar o simplă consecință secundară a metabolismului celular alterat, ci și un pivot central care dictează supraviețuirea sau moartea programată a celulei tumorale. Oxidarea peroxidică a lipidelor joacă un rol dual în biochimia cancerului. Pe de o parte, o rată redusă și echilibrată a acestui proces generează produși reactivi care funcționează ca molecule de semnalizare. Aceștia facilitează adaptarea la stresul oxidativ, reprogramarea energetică și capacitatea de metastazare, transformând oxidarea peroxidică într-un instrument de supraviețuire pe care tumora îl utilizează în avantajul său. Pe de altă parte, anume această toleranță forțată la un mediu pro-oxidant reprezintă vulnerabilitatea supremă a bolii neoplazice. Atunci când capacitatea celulei tumorale de a-și neutraliza hidroperoxizii lipidici este suprimată, oxidarea peroxidică își schimbă radical rolul, obținând un efect benefic. Acumularea necontrolată a radicalilor liberi conduce la oxidarea peroxidică în lanț ce favorizează afectarea ireversibilă a integrității membranelor și a funcțiilor vitale ale organitelor, declanșând ferroptoza – un tip de moarte celulară programată, caracterizată prin acumularea dependentă de fier a peroxizilor lipidici, pe care tumorile nu o pot evita prin mecanismele clasice de rezistență.

În concluzie studiul dat fundamentează că, succesele în viitor al terapiilor anticancerigene se bazează pe transformarea intenționată a oxidării peroxidice a lipidelor dintr-o modalitate ineficientă de tratament a tumorii în principalul său mijloc de autodistrugere. Accelerarea terapeutică a acestui proces de degradare lipidică deschide o direcție revoluționară și plină de speranță pentru tratamentul a acelor forme de cancer care au devenit rezistente la tratamentele convenționale.

Referințe:

1. Clemente, S. M., Martinez-Costa, O. H., Monsalve, M., Sahman-Arias, A. K. Targeting Lipid Peroxidation for Cancer Treatment. *Molecules*, 2020, 25(21), 5144. DOI: 10.3390/molecules25215144.
2. Dodson, M., Castro-Portuguez, R., Zhang, D. D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biol.*, 2019, 23, 101107. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101107.
3. Barrera, G. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Products in Cancer Progression and Therapy. *ISRN Oncol.*, 2012, 2012, 137289. DOI: 10.5402/2012/137289.
4. Yin, H., Xu, L., Porter, N. A. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem. Rev.*, 2011, 111(10), 5944–5972. DOI: 10.1021/cr200084z.
5. Dianzani, M. U. Lipid peroxidation and cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1993, 15(2), 125–147. DOI: 10.1016/1040-8428(93)90052-6.
6. Shoeb, M., Ansari, N. H., Singh, S. 4-Hydroxynonenal in the pathogenesis and progression of human diseases. *Curr. Med. Chem.*, 2014, 21(2), 230–237. DOI: 10.2174/09298673113209990171.

7. Guéraud, F., Atalay, M., Bresgen, N., Cipak, A., Eckl, P. M., Huc, L., Jouanin, I., Siems, W., Uchida, K. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products. *Free Radic. Res.*, 2010, 44(10), 1098–1124. DOI: 10.3109/10715762.2010.497477.
8. Barrera, G., Pizzimenti, S., Daga, M., Dianzani, C., Arcaro, A., Cetrangolo, G. P., Ferraresi, A., Cuffini, P. P., Aldini, G., Barrera, G. Role of 4-hydroxynonenal-protein adducts in human diseases. *Antioxid. Redox Signal.*, 2014, 22(18), 1681–1702. DOI: 10.1089/ars.2014.6186.
9. Roede, J. R., Jones, D. P. Reactive species and mitochondrial dysfunction: mechanistic significance of 4-hydroxynonenal. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2010, 51(8-9), 780–790. DOI: 10.1002/em.20601.
10. Brigelius-Flohé, R., Maiorino, M. Glutathione peroxidases. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, 1830(5), 3289–3303. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.
11. Chen, Z. H., Niki, E. 4-Hydroxynonenal (4-HNE) has been widely accepted as an inducer of oxidative stress. *IUBMB Life*, 2006, 58(5-6), 372–373.
12. Aldini, G., Gamberoni, L., Facino, R. M., Vistoli, G. Novel molecular approaches for improving enzymatic and nonenzymatic detoxification of 4-hydroxynonenal. *Free Radic. Biol. Med.*, 2014, 75, S1–S2. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.669.
13. Levonen, A. L., Jauhiainen, S., Kansanen, E. Redox regulation of antioxidants, autophagy, and the response to stress. *Free Radic. Biol. Med.*, 2014, 75, S44. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.871.
14. Gümüşlü, S., Cömelekoğlu, U., Yalin, S., Tanyol, H., Sağlam, H. Plasma lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in patients with lung cancer. *Cell Biochem. Funct.*, 2002, 20(4), 331–334. DOI: 10.1002/cbf.982.
15. Elsevier / ScienceDirect. Methods in Cell Biology: Implementation of the FENIX assay for screening and evaluating lipid peroxidation and ferroptosis inhibitors. 2026.
16. Zhong, H., Yin, H. Role of lipid peroxidation derived 4-hydroxynonenal (4-HNE) in cancer: Focusing on mitochondria. *Redox Biol.*, 2015, 4, 193–199. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.005.
17. Jiang, X., Stockwell, B. R., Conrad, M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2021, 22(4), 266–282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
18. Chen, X., Kang, R., Tang, D. Ferroptosis by lipid peroxidation: The tip of the iceberg? *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, 9, 646890. DOI: 10.3389/fcell.2021.646890.
19. Taymaz-Nicolaeu, M., Al-Hussaini, H., Maimaitiyiming, M., Al-Ghabkari, A. Doxorubicin-induced oxidative stress and ferroptosis in cancer therapy. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2022, 2022, 8560014. DOI: 10.1155/2022/8560014.

Date despre autori:



Dionisie CEBOTARI, Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Student
e-mail: cebotaridionisie@gmail.com
ORCID: 0009-0005-1955-1261



Evgheni GRUSAC, Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Student
e-mail: grusak16@gmail.com
ORCID: 0009-0005-0719-3882



Cristea DANIEL, Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Student
e-mail: cristeadaniel447@gmail.com
ORCID: 0009-0005-0613-3933



Olga Garbuz, doctor în ştiinţe biologice,
Laboratorul de Sistematică și Filogenetică Moleculară,
Institutul de Zoologie, Universitatea de Stat din Moldova
e-mail: olga.garbuz@sti.usm.md
ORCID: 0000-0001-8783-892X



Silvia STRATULAT,
Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Doctor în științe medicale, conferențiar universitar.
e-mail: silvia.stratulat@usmf.md
ORCID: 0000-0003-0985-307X



Olga TAGADIUC,
Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
e-mail: olga.tagadiuc@usmf.md
ORCID: 0000-0002-5503-8052



Veronica SARDARI, Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Doctor în științe medicale, asistent universitar, cercetător științific superior.
e-mail: veronica.sardari@usmf.md
ORCID: 0000-0002-1047-9145