



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“PAPEL DE LA FERROPTOSIS COMO TIPO DE MUERTE  
CELULAR EN EL DESARROLLO TERAPÉUTICO DEL  
CÁNCER”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

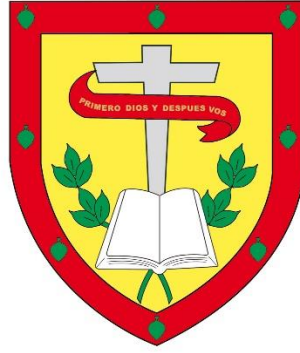
**AUTOR: NATALY ALEXANDRA JADÁN SUMBA**

**DIRECTOR: DR. JUAN CARLOS POZO PALACIOS**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“PAPEL DE LA FERROPTOSIS COMO TIPO DE MUERTE  
CELULAR EN EL DESARROLLO TERAPÉUTICO DEL  
CÁNCER”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: NATALY ALEXANDRA JADÁN SUMBA**

**DIRECTOR: DR. JUAN CARLOS POZO PALACIOS**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**NATALY ALEXANDRA JADÁN SUMBA** portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0106447311**. Declaro ser el autor de la obra: **“PAPEL DE LA FERROPTOSIS COMO TIPO DE MUERTE CELULAR EN EL DESARROLLO TERAPÉUTICO DEL CÁNCER”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 03 de febrero de 2023

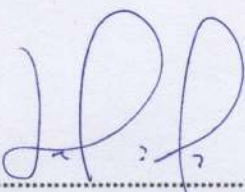
F: .....  
**NATALY ALEXANDRA JADÁN SUMBA**  
**C.I. 0106447311**



## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**PAPEL DE LA FERROPTOSIS COMO TIPO DE MUERTE CELULAR EN EL DESARROLLO TERAPÉUTICO DEL CÁNCER**" realizado por **NATALY ALEXANDRA JADÁN SUMBA** con documento de identidad **No. 0106447311**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 03 de febrero de 2023

  
F: .....  
**Dr. Juan Carlos Pozo Palacios**  
**DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

Esta tesis está dedicada a: mis abuelitos, a mis padres Edgar y Blanca quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer a las adversidades porque Dios está conmigo siempre.

A mi tía Soledad y a mis hermanos y hermanas por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias. A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

## **AGRADECIMIENTO**

Quiero agradecer en primer lugar a Dios quien me ha dado salud y la fuerza necesaria para culminar este proyecto. A mis padres por mostrarme el camino a la superación, por sus consejos y por el apoyo en los momentos difíciles para continuar mis estudios, pues sin ustedes no lo habría logrado

Agradezco a todos mis docentes de la Unidad Académica de la carrera de medicina, por impartirme conocimientos y mantener viva la llama y anhelo de querer adquirir más conocimientos, a mi tutor por encaminarme en este proyecto el cual ya finalizado, me ha dado un gozo el cual agradezco mucho, agradezco su sabiduría, paciencia y ganas de apoyarme en esta investigación.

En general, agradezco a quienes de alguna manera contribuyeron a facilitarme acceso a la información requerida para alcanzar cada uno de mis objetivos.

## RESUMEN

**Introducción:** Se sabe que un proceso para tratar al cáncer es la muerte celular, actualmente se ha visto relacionado a la ferroptosis; mismo que es una muerte celular por peroxidación lipídica, jugando un rol de gran importancia en la terapia de esta enfermedad, debido a que las células cancerígenas consumen una gran cantidad de hierro más que las células sanas, y la ferroptosis siendo un tipo de muerte celular que depende del hierro es diferente a la apoptosis, necrosis y a la autofagia, por lo que se ha relacionado que este tipo de muerte celular puede revertir la resistencia que existe a los fármacos.

**Objetivo General:** Determinar el papel de la ferroptosis como tipo de muerte celular en el desarrollo terapéutico del cáncer.

**Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica de artículos tanto en inglés como en español a través de las bases de datos: Pubmed, ScienceDirect, Web Of Science, Redalyc, de los últimos 5 años.

**Resultados:** Se seleccionaron 205 artículos, 10 fueron excluidos por duplicados, 160 artículos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de selección, 35 artículos se revisaron en su totalidad y se obtuvieron finalmente 8 artículos para la obtención de resultados.

**Conclusiones:** La terapéutica contra el cáncer aún sigue presentando grandes desafíos en la población, actualmente a pesar de los grandes avances que se han logrado con la ferroptosis en diseños experimentales, aún se sigue presentando dificultades, puesto que no se ha logrado estudiar su efectividad en la población humana. Se espera que la ferroptosis posteriormente se pueda utilizar en el tratamiento del cáncer de manera favorable; ya sea sola o de manera combinada.

**Palabras Clave:** Ferroptosis, muerte celular, cáncer, resistencia.

## ABSTRACT

**Introduction:** A process to treat cancer is cell death, which is currently related to ferroptosis. It is a cell death caused by lipid peroxidation, which plays a vital role in the therapy of this disease because cancer cells consume a large amount of iron more than healthy cells, and ferroptosis —being a type of cell death that depends on iron— is different from apoptosis, necrosis, and autophagy. As a result, it is believed that this type of cell death can reverse the existing resistance to drugs.

**General objective:** To determine the role of ferroptosis as a type of cell death in the therapeutic development of cancer.

**Methodology:** A bibliographic review of articles in both English and Spanish was carried out through the following databases: PubMed, ScienceDirect, Web Of Science, and Redalyc from the last five years.

**Results:** There were 205 articles selected, ten were excluded since they were duplicates, 160 papers were rejected because they did not meet the selection criteria, 35 articles were entirely reviewed, and finally eight articles were selected to obtain results.

**Conclusions:** Therapeutics against cancer continue to be a challenge in the population. Currently, despite the advances that have been achieved with ferroptosis in experimental designs, it still continues to present difficulties since it has not been possible to study its effectiveness in the human population. It is expected that ferroptosis can later be used favorably in treating cancer, either alone or in combination.

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



## CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	4
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	5
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	8
<b>1. Apoptosis</b> .....	8
<b>2. Necroptosis</b> .....	8
<b>3. Piroptosis</b> .....	8
<b>4. Autofagia</b> .....	8
<b>5. Ferroptosis</b> .....	9
<b>Mecanismo de Acción</b> .....	9
<b>Mecanismo de Inhibición</b> .....	10
<b>Características</b> .....	12
<b>Vías de la Ferroptosis</b> .....	13
<b>Supresión Tumoral</b> .....	14
<b>Rol de la Ferroptosis en el Cáncer</b> .....	14
<b>OBJETIVOS</b> .....	16
<b>METODOLOGÍA</b> .....	17
<b>RESULTADO</b> .....	18
<b>1. Efectividad de la ferroptosis en la terapia contra el cáncer</b> .....	19
<b>2. Eficacia de la ferroptosis contra otros tipos de muerte celular en el tratamiento del cáncer.</b> .....	22
<b>DISCUSIÓN</b> .....	27
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	30
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	31

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer es una de las enfermedades más complejas en el mundo, pues esta es iniciada por mutaciones causadas en el ADN, mismo que producen activación en los oncogenes. Pues entender los cambios producidos en el genoma, sus adaptaciones a nivel celular y su progresión es importante para poder avanzar y mejorar en el tratamiento contra este tipo de enfermedad (1).

Pues la muerte celular se ha utilizado para el desarrollo terapéutico del cáncer debido que a través de las diferentes formas de muerte celular como son la apoptosis, la necroptosis, la piroptosis, la autofagia se ha logrado suprimir la proliferación, la invasión y las metástasis de los tumores (2).

Pues como se sabe es un desafío que se ha generado el cómo eliminar de forma eficaz a estas células cancerígenas sin afectar a las células sanas, debido a que las células cancerígenas por lo general tienen defectos cuando se produce el mecanismo de ejecución en la muerte celular, por lo que se ha producido esta resistencia hacia este tipo de método (3).

Por lo que encontrar nuevos objetivos terapéuticos para mejorar los resultados en el tratamiento del cáncer al inducir la muerte celular en células malignas y a su vez reprimir la resistencia hacia los fármacos es un modo importante de mejorar la calidad de vida en los pacientes oncológicos (4).

Siendo así de gran utilidad para el tratamiento del cáncer, se ha visto que la ferroptosis es una nueva forma de muerte celular que ha ayudado en el desarrollo para la inhibición la resistencia farmacológica, por lo que es importante conocer el papel de la ferroptosis en esta enfermedad.

## JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una enfermedad que se presenta por una célula anómala y se reproduce de una forma descontrolada, superando a células sanas del cuerpo. De tal forma que estas células se pueden desarrollar en cualquier lugar del organismo. Por lo que va ser una de las enfermedades que va condicionar el estado fisiológico de las personas a nivel mundial.

Se ha centrado durante años estudiar cómo actúa este tipo de enfermedad, y aún más en el tratamiento de la misma. Si bien se conoce existen terapias contra el cáncer, pero con una eficacia clínica no muy satisfactoria; debido a que se llega generalmente a dilemas para poder erradicar completamente a estas células cancerígenas, dada a su resistencia desarrollada a los medicamentos.

Antiguamente la apoptosis era considerada como la vía principal para causar la muerte en estas células dañinas, sin embargo, actualmente existen estudios que informan acerca de un tipo de muerte celular no apoptótica denominada ferroptosis, una vía que mejora la eficacia de muerte en las células cancerígenas.

Además de que algunos estudios han mencionado que la regulación de la ferroptosis podría ayudar en el tratamiento contra células tumorales e incluso revertir la resistencia farmacológica en la terapia de esta enfermedad.

Motivo por lo cual, el interés del presente trabajo, se basa en conocer a la ferroptosis como un tipo de muerte celular que ayuda a mejorar la terapia contra el cáncer.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades que más morbimortalidad presenta, siendo este caracterizado por un crecimiento descontrolado de células anormales y a su vez también diseminándose a otras partes del organismo (5). Por lo que se ha centrado varias investigaciones en el tratamiento del cáncer y teniendo como fin eliminar las células cancerígenas sin afectar a las células sanas del cuerpo (6).

Pues si bien se sabe que un proceso para tratar al cáncer es la muerte celular, actualmente se ha visto relacionado a la ferroptosis; siendo un tipo de muerte celular dada por la peroxidación lipídica (7). Jugando un rol de gran importancia en la terapia de esta enfermedad, debido a que las células cancerígenas consumen una gran cantidad de hierro más que las células sanas (8). La ferroptosis siendo un tipo de muerte celular que depende del hierro es diferente a la apoptosis, necrosis y a la autofagia, por lo que se ha relacionado que este tipo de muerte celular puede revertir la resistencia que existe a los fármacos (9).

La ferroptosis se la conoció por Dixon quien la propuso como muerte celular en el año 2012, y en la actualidad se la aceptó como un tipo de muerte celular que elimina a las células dañinas del cuerpo, siendo que desempeña una parte fundamental para deprimir células deficientes o dañadas por diferentes factores (10).

Pues este es una forma de muerte celular programada por peroxidación lipídica dependiente del hierro que implica un mecanismo por los aminoácidos, hierro, lípidos y regulación de los sistemas antioxidantes (11). Es decir que está caracterizada por una acumulación de especies reactivas de oxígeno de los lípidos mismos que dependen del hierro, siendo así una muerte celular no apoptótica. Según Liyun Zhu et al. (12) indica que este manipula los oncogenes y mutaciones resistentes a las

células cancerígenas por medio de vías del metabolismo de los lípidos, haciendo que estas células que son resistentes se vuelvan débiles hacia esta muerte celular.

En las células ferroptóticas, las mitocondrias se hacen más pequeñas según crece la densidad de la membrana y las crestas mitocondriales disminuyen o desaparecen, siendo así que la ferroptosis ayuda a que haya un equilibrio en la muerte de células y tejidos sanos (13).

Según Changshun Yang et al. (14) en varios tipos de cáncer como por ejemplo en el de cabeza, cuello, hígado y páncreas se ha podido observar que la ferroptosis inducida puede revertir la resistencia existente hacia varios quimioterapéuticos de tal forma que mejora los efectos hacia los fármacos.

## **MARCO TEÓRICO**

La muerte celular es un transcurso fisiológicamente fundamental que se presenta en todo organismo vivo, siendo que sus tareas van desde el crecimiento embrionario, el mantenimiento de órganos y su vejez, también involucra la autoinmunidad y la organización de la respuesta inmunitaria (15).

Existen algunos tipos de muerte celular dentro de las cuales están:

### **1. Apoptosis**

Este es un tipo de muerte celular programada que no incita reacción inflamatoria, sacrifica células específicas beneficiando al organismo, siendo un proceso fisiológicamente normal. Se produce por acción de las caspasas por lo que tanto estímulos internos como externos en conjunto con las vías intrínseca y extrínseca inician la apoptosis (16).

### **2. Necroptosis**

Este es un tipo de muerte celular necrótica que incita una acción inflamatoria, esto se da posterior a una lesión a nivel de la célula dado por traumas externos, pues a diferencia de la apoptosis este es independiente de la caspasa (17).

### **3. Piroptosis**

La piroptosis es un tipo de muerte celular inflamatoria misma que se desencadena por algunos inflamasomas, siendo estos multimoleculares que tiene receptores para reconocer patrones cuya acción puede desencadenar esta muerte celular al realizar estímulos a las respuestas inflamatorias. (18).

### **4. Autofagia**

Es un transcurso que se autoalimenta de forma celular, siendo una vía que degrada proteínas, particularmente cuando existe un ambiente de estrés. Pues la autofagia



elimina las mitocondrias que ya están dañadas y a su vez a las proteínas que están oxidadas. Normalmente esta muerte celular inducida por especies de oxígeno reactivas minimiza el daño provocado por estrés oxidativo de tal forma que protege a las células (19).

## **5. Ferroptosis**

La ferroptosis es un tipo de muerte celular regulada que se descubrió hace unos años, esto se acompaña de una gran cantidad de hierro, así como de peroxidación lipídica el mismo que se presenta durante el proceso. Pues se dio a conocer por primera vez en el año 2012 por Dixon (20).

Además contiene sus propias características tanto morfológicas, bioquímicas y también moleculares, dado que este depende de la acumulación de hierro y la peroxidación lipídica la misma que es producida por el estrés oxidativo por lo que se le nombró como ferroptosis (21).

### **Mecanismo de Acción**

El evento más importante que provoca la ferroptosis es la peroxidación lipídica siendo este un proceso que degrada de forma oxidativa a los lípidos dado por los radicales libres, por lo que una acumulación en la elaboración de radicales libres además de la provisión de ácidos grasos y la peroxidación de lípidos dado por encima es importante para inducir la ferroptosis (22).

#### **1. Producción de radicales libres**

Los radicales libres incluido las ROS como también las RNS (especies reactivas de nitrógeno), tienen electrones desaparejados permitiendo de tal forma oxidar componentes de la célula. Pues las ROS se producen por una reacción del Fenton

misma que es dependiente del hierro, por mitocondrias y por enzimas pertenecientes a la familia de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa. El hierro libre dentro de las células está regulado por un sistema que perjudica la absorción, almacenamiento, salida y utilización del hierro (22).

## **2. Aporte de ácidos grasos**

Los ácidos grasos incluso los saturados, los monoinsaturados (MUFA) y los poliinsaturados (PUFA), contiene varias funciones a nivel de las células, particularmente los MUFA (como el ácido oleico y el palmitoleico) limitan la ferroptosis mientras que los PUFA (como el ácido araquidónico y el adrénico) fomentan la ferroptosis, dado que sus estructuras difieren en su susceptibilidad a la peroxidación lipídica (22).

## **3. Peroxidación lipídica**

Esto se puede llegar a dar por recursos enzimáticos y no enzimáticos, además de fomentar la peroxidación lipídica por medio de los mecanismos no enzimáticos, el hierro provoca ferroptosis al incrementar la acción de la araquidonato lipoxigenasa (ALOX). El cual es una enzima que tiene hierro no hemo y que cataliza la oxigenación de la PUFA para lograr derivados de PUFA hidropoxi. Existen otras vías promotoras que llevan a la peroxidación lipídica distintas al ALOX, como es el citocromo P450 reductasa (22).

## **Mecanismo de Inhibición**

- **Sistema GSH**

El glutatión abarca cisteína y se lo reconoce inicialmente como el antioxidante del cuerpo, pues el sistema Xc (cistina/glutamato) se da por 2 subunidades proteicas como es SLC7A11 y SLC3A2, el mismo que es un transportador de aminoácidos (22).

El sistema GSH es importante para la acción de GPX4, siendo la selenoenzima el principal represor de la ferroptosis reduciendo los hidroperóxidos de fosfolípidos tóxicos (PLOOH) a alcoholes de fosfolípidos no tóxicos (PLOH) (22).

- **Sistema CoQ10**

La coenzima Q también conocida como ubiquinona es una coenzima que se manifiesta de forma ubicua, pues la CoQ10 mitocondrial suprime la apoptosis, mientras que la CoQ10 no mitocondrial evita la ferroptosis (22).

- **Sistema BH4**

La tetrahydrobiopterina siendo un antioxidante celular es sensible a redox no enzimático y a su vez un precursor de neurotransmisores y óxido nítrico. Pese a que el óxido nítrico y la dopamina tiene en si la capacidad de ajustar la respuesta de la ferroptosis, la BH4 ejercida por GCH1 (una enzima limitante de la velocidad GTP ciclohidrolasa-1) impide la ferroptosis debido a sus características antioxidantes (22).

- **Sistema NADPH**

El sistema NADPH (Nicotina Adenina Dinucleótido Fosfato) se reduce de la NADP y dona de forma esencial electrones al organismo. También algunos moduladores de la ferroptosis como por ejemplo el glutatión peroxidasa 4 (GPX4) usan este sistema NADP/NADPH con el fin de ajustar la entrega de electrones. Pues los niveles altos de NADPH o a su vez una relación de NADP/NADPH con niveles más bajos también fomentan a la resistencia de la ferroptosis (22).

## **Características**

La ferroptosis presenta características tanto morfológicas, báquicas y genéticas:

- **Morfológicas**

La ferroptosis se da en células como una reducción del volumen mitocondrial, con un aumento de la densidad de la membrana bicapa y además de reducción o eliminación de crestas mitocondriales, a pesar de esto permanece intacta la membrana celular, el núcleo es normal y no existe concentración de cromatina (20).

- **Bioquímicas**

La ferroptosis es un tipo de muerte celular que depende de especies reactivas de oxígeno, y a su vez está relacionada con 2 principales características bioquímicas que son: la aglomeración de hierro y la peroxidación lipídica (23).

- **Genética**

La ferroptosis se da por la presencia de algunos genes que se encuentran en relación con el metabolismo del hierro como son el receptor de transferrina (TFR1), la cadena pesada de ferritina (FtH), la proteína de unión al elemento sensible al hierro 2 (IREB2), también con la síntesis de los lípidos como es el gen ACSF2 (miembro 2 de la familia de la acil-CoA sintetasa), ACSL4 (miembro 4 de la familia de cadena larga de acil-CoA sintetasa) y con las vías de estrés oxidativo como la subunidad C3 del complejo ATP sintasa F0 y citrato sintasa (24).

A diferencia de las características de otros tipos de muerte celular como es en la apoptosis que morfológicamente presenta formación de ampollas a nivel de la membrana, la fragmentación del núcleo, la contracción celular y la condensación de la cromatina. La necroptosis presenta características parecidas a la necrosis como es

la ruptura de membrana de la célula, el citoplasma que es traslucido y el abultamiento de los orgánulos (17).

También está la piroptosis dentro de las características está el daño del ADN, la condensación nuclear, la dependencia de la caspasa mismas que son similares a la de la apoptosis, aunque también hay características que las distinguen pues a pesar de que existe una condensación de la cromatina y una fragmentación del ADN los núcleos se mantienen intactos (18).

### **Vías de la Ferroptosis**

- Vía canónica: persuade a la ferroptosis a través de la prohibición directa de la GPX4 (Glutación peroxidasa 4) o provoca agotamiento de GSH (Glutación). Existen compuestos como es las erastina y homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata letal selectivo 3 (RSL3) el mismo que es un inductor de la ferroptosis, es decir que actúan inhibiendo de forma directa al glutación peroxidasa 4, de tal forma que se desencadena la ferroptosis sin realizar alteración dentro de las células de glutación (24).

Existen también importantes reguladores para la ferroptosis dentro de estos están: el glutamato y la glutamina, pues el glutamato a nivel extracelular en niveles altos puede impedir el recambio del glutamato/cistina y también bloquear el sistema cistina/glutamato de tal forma que se desencadena la ferroptosis (24).

- Vía no canónica: esta vía al adicionar el hierro induce la ferroptosis, pues una dosis suficiente de hierro liberado a nivel intracelular es necesario para incitar la formación de hidroperóxido de lípidos (LOOH), en otras palabras la autooxidación lipídica no enzimática y la peroxidación lipídica enzimática (24).

## **Supresión Tumoral**

Existen varios supresores de tumores que sensibilizan las células a la ferroptosis, entendiendo que la misma ayuda en la acción antitumoral, dentro de estos supresores de tumores se encuentra el p53 en donde este actúa potenciando la ferroptosis a través de la eliminación de la transcripción del intercambiador cistina/glutamato (sistema Xc), siendo así que este tipo de actividad contribuye en la función supresora de los tumores de p53 in vivo e in vitro (25).

## **Rol de la Ferroptosis en el Cáncer**

La ferroptosis como muerte celular se da por el estrés oxidativo, pues se ha propuesto que las células dañadas tienden a sufrir ferroptosis debido a que presentan un metabolismo más activo y una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS). También se visto que estas células absorben gran cantidad de hierro por lo que se hacen más sensibles a la ferroptosis (25).

Hay que tener en cuenta que las células cancerígenas se aprovechan de ciertas alteraciones genéticas de tal forma que pueden oponerse a esta carga metabólica y oxidativa como una alta expresión de SLC7A11 (portador de soluto familia 7 miembro 11) o también como regular positivamente el factor de transcripción antioxidante NRF2 (factor nuclear eritroide factor 2) (25).

Es decir que si el cáncer es más resistente o más sensible a la ferroptosis va depender de los antecedentes genéticos, por lo que se debe tener en cuenta estos parámetros para poder aplicarla como terapéutica para esta enfermedad (25).

Pues a pesar de existir tratamientos clínicos contra el cáncer, la resistencia que hay hacia los fármacos utilizados para combatir esta enfermedad debido a cambios genéticos sigue presentando un gran problema. Como se ha dicho anteriormente la



ferroptosis se ha asociado a una gran cantidad de procesos y de enfermedades ya sea patológicas o fisiológicas y en especial se lo ha relacionado con el tratamiento contra varios tipos de cáncer, dado que la ferroptosis se lo ha relacionado con la eliminación de células tumorigénicas como son el cáncer de mama, pulmón, páncreas y el carcinoma hepatocelular (26).

También se ha podido observar que algunos medicamentos pueden inducir ferroptosis en algunos de estos tipos de cáncer, como la sulfasalazina, sorafenilo, artesunato, por lo cual ha surgido la necesidad de encontrar fármacos que induzcan la ferroptosis para usarlos como tratamiento ante estos tumores y en especial contra tumores resistentes a los fármacos (26).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

Determinar el papel de la ferroptosis como tipo de muerte celular en el desarrollo terapéutico del cáncer.

### **Objetivos Específicos:**

1. Definir de que se trata la ferroptosis en la terapia contra el cáncer.
2. Conocer el mecanismo de acción de la ferroptosis en la terapia contra el cáncer.
3. Describir la efectividad de la ferroptosis en la terapia contra el cáncer.
4. Comparar la eficacia de la ferroptosis contra otros tipos de muerte celular en el tratamiento del cáncer.

## **METODOLOGÍA**

### **1. Tipo de estudio:**

Revisión bibliográfica

### **2. Criterios de inclusión y de exclusión**

#### **Criterios de inclusión**

- Estudios relacionados con el objetivo de la presente revisión.
- Estudios descriptivos, ensayos clínicos, analíticos, sistemáticos.
- Estudios actualizados desde los últimos 5 años.

#### **Criterios de exclusión**

- Artículos en donde se reporte casos clínicos.
- Artículos de revistas no indexadas.

### **3. Estrategia de búsqueda**

En la presente investigación, se realizó una revisión bibliográfica de artículos tanto en inglés como en español a través de las bases de datos: Pubmed, ScienceDirect, Web Of Sciencie, Redalyc, de los últimos 5 años. La búsqueda se realizó con descriptores bibliográficos y términos de búsqueda como DeCs: Ferroptosis, muerte celular, cáncer, resistencia.

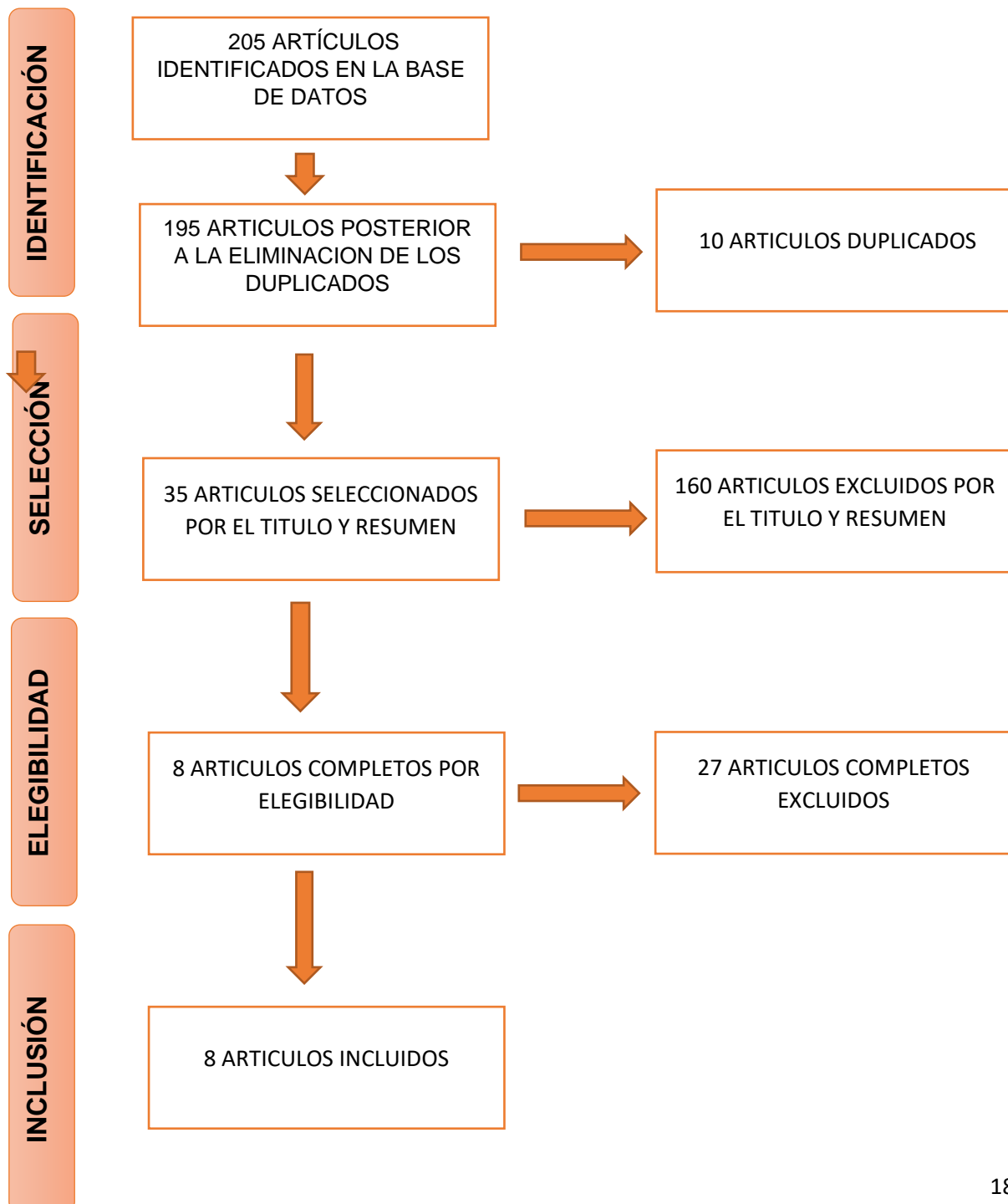
También se utilizaron conectores como AND, OR y ON, además, se utilizó como bibliometría a la herramienta de Scimago Journal Rank que nos ayuda a evaluar el impacto de las revistas utilizadas.

#### 4. Presentación de resultados

Se realizó un diagrama de flujo en donde se colocó los artículos más representativos, según los criterios dados.

#### RESULTADO

FIGURA 1: Diagrama de selección de artículos



## **1. Efectividad de la ferroptosis en la terapia contra el cáncer**

La terapéutica contra el cáncer ha ido creciendo y con ello nuevos puntos de vista se han hecho evidentes, pues actualmente la quimioterapia, radioterapia, cirugía e inmunoterapia han sido el principal tratamiento. A pesar de esto, muchos pacientes presentan una deficiencia en la terapia llegando por último a la muerte debido a fallos del tratamiento (27).

Al descubrir la ferroptosis se ha creado nuevas expectativas para tratar el cáncer; pues según Yang L et al. (28) en el cáncer colorrectal la ferroptosis puede ser un nuevo objetivo en la radioterapia, debido a que se incrementa en las células tumorales al momento de que se inhibe el SLC7A11 (portador de soluto familia 7 miembro 11), se reduce el glutatión y se fomenta la peroxidación lipídica.

También otro estudio realizado por Ghoochani A et al. (29) en donde identifican los inductores de la ferroptosis siendo un efecto terapéutico en el cáncer de próstata; se evidencia que mediadores como son el miembro 11 de la familia 7 de transportadores de solutos y el glutatión se encuentran presentes en el cáncer de próstata resistentes a la terapéutica, y se ha demostrado que estas células resistentes son sensibles al erastin y a RSL3. Siendo el erastin y el RSL3, complejos que incitan la muerte en células tumorales, debido a que conducen a la ferroptosis de células cancerosas.

Chen J et al. (30) con el progreso de la terapia dirigida, la muerte celular no apoptótica ha manifestado un condicional importante en la prevención y en el tratamiento de los tumores; dentro de esto incluimos a la autofagia, necroptosis, piroptosis y ferroptosis. Pues con referencia a la ferroptosis, siendo esta una manera de muerte celular no apoptótica que depende del hierro intracelular, este se caracteriza por el descenso

del volumen celular y el aumento en la densidad de la mitocondria a nivel de su membrana; esta forma de presentación, la diferencia de las otras muertes celulares.

Debido a que la ferroptosis necesita del hierro intracelular, al unirlo con quelantes de hierro y medicamentos citotóxicos a la proteína receptora de transferrina 1, se permite una disminución de la proliferación de células tumorales en el ovario, que impide el desarrollo del tumor (30).

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Scimago</b>	<b>Diseño</b>	<b>Resultados</b>
Yang L et al. (28)	2022	Q1	Revisión Bibliográfica	La ferroptosis por lo general contiene un aumento de hierro, por lo que se ha evidenciado que el bajo contenido sistémico de hierro y su bajo consumo está relacionado con el surgimiento del cáncer colorrectal; por lo que un complemento de hierro de forma adecuada es beneficioso en el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes.
Ghoochani A et al. (29)	2021	Q1	Revisión Bibliográfica	La terapia con erastin y con RSL3 dirigió de forma importante a un descenso en el desarrollo y migración de estas células cancerígenas de próstata in vitro y retardo el desarrollo del cáncer de próstata resistente al método in vivo; sin presentar un efecto adverso.  Además, que al inducir ferroptosis se presenta una mejoría en el cisplatino de las células dañinas



				sugiriendo que los inductores de ferroptosis podrían ser más eficaces con terapia combinada.
Chen J et al. (30)	2022	Q1	Revisión Sistemática	Pues nanomateriales basados en hierro se diseñaron para aplicar en la terapia contra el cáncer, siendo así que los nanogusanos que fueron preincubados con el suero de humano pueden inducir de forma eficaz la peroxidación de lípidos y crear un aumento de especies reactivas de oxígeno tóxicos; de tal manera que, esto también fomenta la disminución de glutatión peroxidasa 4, del portador de soluto familia 7 miembro 11 y modifica la homeostasis del hierro a nivel intracelular. Promoviendo a que se produzca ferroptosis en estas células cancerígenas de ovario.

## **2. Eficacia de la ferroptosis contra otros tipos de muerte celular en el tratamiento del cáncer.**

Una característica del cáncer es ser resistente a la apoptosis, la inferencia de una muerte celular regulada que no sea apoptótica está surgiendo como un nuevo método en el tratamiento para el cáncer. Algunos estudios han indicado la interrelación entre la muerte celular regulada no apoptótica con la inmunidad antitumoral, en especial con la autofagia, con la piroptosis, la ferroptosis y la necroptosis (31).

Siendo que presentan resultados inmunitarios contra los tumores de manera sinérgica y a su vez quizá realicen resultados inhibitorios sobre los mismos. Por lo que la terapia dirigida en conjunto con inmunoterapia posiblemente llegará a dar como resultado una gran actividad antitumoral (31).

En un estudio realizado por Xu R et al. (32) exponen un nanosistema denominado Tf\_LipoMof@PI para inducir un impacto contra estas células cancerígenas basado en la ferroptosis y a su vez en piroptosis. Siendo que estos dos tipos de muerte celular pueden ser producidas por el crecimiento del hierro y el aumento de ROS, por lo que crearon un nanofármaco denominado nanoMOF que contiene una contextura metalorgánica, transferrina y a su vez cubierta con lípidos sensibles al pH.

Por lo que se realizó un estudio in vivo para ver el impacto antitumoral de este nanofármaco, para lo cual utilizaron ratones con xenoinjerto 4T1 de tal manera que se evaluara la eficiencia antitumoral de este nanosistema. Se utilizaron 20 ratones hembras que portaron tumores y se los separó al azar en 4 clases, en cada clase se utilizó un compuesto que se puso a prueba dentro de estos: se utilizó solución salina, piperlongumina que es un inductor de la ferroptosis, LipoMof@PI o Tf\_LipoMof@PI

colocando una dosis de 5 mg/kg y se observó por 21 días, hay que tener en cuenta que no se evidenció toxicidad de manera sistémica (32).

Para poder saber si hubo un resultado inhibitorio del tumor proveniente de la ferroptosis y piroptosis, se observó los resultados obtenidos en el estudio in vitro realizado; aquí se evidenció que el nivel de glutatión peroxidasa 4 estuvo bajo en la zona del tumor en los ratones tratados con Tf\_LipoMof@PI a diferencia de los otros compuestos; y a su vez también se observó que el ROS estuvieron aumentados. Por tal motivo, se concluyó que se produjo ferroptosis en este grupo y que la piroptosis también mostró una contribución contra el desarrollo de células neoplásicas (32).

Por otro lado, también hay estudios en donde se evidencia la utilidad de la ferroptosis dependiente de la autofagia; es decir, que se ha observado un incremento de autofagia en algunas células, en respuesta a mecanismos que activan la ferroptosis, como el aumento de RSL3 y la erastina. Además se ha descrito que la autofagia selectiva y la actividad de los lisosomas promueven la ferroptosis (33).

Según Liu K et al. (34) la autofagia es un proceso de degradación dependiente de lisosomas que se utiliza para eliminar orgánulos dañados. En particular la ferritinofagia, un tipo de autofagia selectiva que aumenta la susceptibilidad para la muerte celular ferroptótica al degradar reguladores antiferroptóticos; es decir, que mientras más autofagia mediada por ferritinofagia se produzca, también inducirá ferroptosis.

Por lo tanto, estos autores en su informe sobre retinoblastoma resistente a fármacos, al demostrar que la regulación de la autofagia ayuda a la resistencia y además promueven ferroptosis. Con el fin de estudiar esta relación, han establecido células

denominadas Y79-CR y las analizaron con 2 tipos de muerte celular la necroptosis y la ferroptosis (34).

Para ello se utilizó CCT137690, un inductor de la necroptosis y erastina, inductor de la ferroptosis; en células Y79-CR, y se observó que la erastina fue la que mostró un efecto inhibitorio en el crecimiento en comparación con el CCT137690. A pesar que el erastin y RSL3 inducen ferroptosis in vitro, pueden verse limitados in vivo dado que presentan inestabilidad metabólica, para ello de manera alternativa se puede utilizar itaconato: metabolito antiinflamatorio que lleva a la ferroptosis a través de la ferritinofagia en la leucemia y en células tumorales del páncreas (34).

Autor	Año	Scimago	Diseño	Resultados
Xu R et al. (32)	2021	Q1	Experimental	<p>En el sustento de comprobación de la ferroptosis y piroptosis, se observó el efecto anticancerígeno del nanofármaco de doble estímulo que se colocó en ratones que contenían xenoinjerto. Demostrando así que el nanosistema de doble estímulo de ferroptosis con piroptosis lograría ser eficazmente un modo para combatir las células cancerígenas.</p> <p>En este estudio se realizó un análisis in vitro del nanoMOF en donde se evidenció que el nanosistema</p>

				<p>Tf_LipoMof@PI puede producir ferroptosis, así como piroptosis. También se analizó in vivo y se observó que el grupo tratado con piperlongumina, LipoMof@PI o Tf_LipoMof@PI presentaron un resultado inhibitorio contra el tumor a diferencia del tratado con solución salina; además de que el grupo que mayormente presentó una eficacia fue el grupo tratado con Tf_LipoMof@PI.</p>
Liu K et al. (34)	2022	Q1	Experimental	<p>Se utilizó a la ferritinofagia en las células Y79-CR con una concentración de Itaconato de 4 octilo, obteniendo un efecto anticancerígeno mayor en estas células a diferencia de las células principales. Llegando a la idea de que las células resistentes de retinoblastoma (RB) pueden ser sensibles al inducir ferritinofagia mediada por autofagia.</p>

				<p>Para evaluar este efecto, se usó, un modelo de xenoinjerto de ratón en donde se utilizó itaconato 4 octilo para suprimir el tumor en células del retinoblastoma in vivo; por lo que se administró de manera subcutánea, células Y79-CR y células originales en ratones inmunodeficientes, posteriormente se inyectó Itaconato de 4 octilo, en dosis de 50mg/kg/día una vez cada dos días en los ratones portadores, por 2 semanas y según los resultados in vitro se observó un aumento en el efecto anticancerígeno en las células Y79-CR a diferencia de las células originales. Concluyendo que la ferroptosis mediada por autofagia ayuda en la supresión tumoral de las células de retinoblastoma resistentes.</p>
--	--	--	--	--

## DISCUSIÓN

La muerte celular programada es un transcurso controlado por mecanismo genéticos de forma estricta para conservar un entorno estable. Una de las formas de muerte celular más conocida y utilizada en el tratamiento contra el cáncer es la apoptosis. A pesar de ello, las células cancerígenas han presentado resistencia a esta muerte celular; dado que expresan, en gran cantidad, proteínas contra la apoptosis, que conducen al crecimiento tumoral (30).

La muerte celular no apoptótica como la ferroptosis presenta una ventaja en el tratamiento contra el cáncer. Según Li B et al. (35) la ferroptosis se está investigando por medio de ensayos experimentales, en modelos animales, como tratamiento alternativo para el cáncer. Se utiliza de forma combinada con medicamentos antitumorales y a su vez con compuestos inductores de la ferroptosis. El motivo por el cual se utiliza este tipo de muerte celular como posible tratamiento del cáncer es porque se presenta con altos niveles de hierro, con gran cantidad de ácidos grasos poliinsaturados y con la inhibición de enzimas antioxidantes en las células cancerígenas, de tal forma, que logran vencer la resistencia.

Lei G et al. (36) coinciden que la ferroptosis combinada con otras terapias contra el cáncer sería una práctica eficaz. En su informe indican la relación de la radioterapia con la ferroptosis; al utilizar radiación ionizante, esto conduce a una muerte celular no apoptótica y a su vez esta muerte celular no apoptótica muestra efectos importantes causado por la radioterapia. Debido a que la radioterapia produce especies reactivas de oxígeno, lo que a su vez genera peroxidación lipídica, y posteriormente termina en ferroptosis (37).

Otro tratamiento que se está investigando para tratar el cáncer con relación a la ferroptosis; es la nanoterapia. Se ha creado nanoterapéuticos apoyándose en la ferroptosis, es decir, que se están desarrollando nanopartículas que contienen hierro y nanopartículas sin hierro. Las que contienen hierro, ayudan a la liberación del mismo en la zona del tumor, posteriormente desencadenan la reacción Fenton y se genera especies reactivas de oxígeno terminando en ferroptosis. Mientras, las que no contienen hierro ayudan a transportar inductores de la ferroptosis (38).

Por otro lado, Deng Ji et al. (39) proponen como posible tratamiento contra el cáncer; los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), que en combinación con inductores de ferroptosis, han presentado favorables rendimientos en el tratamiento de algunos tipos de cáncer; dado que la ferroptosis mejoraría la eficacia de estos inhibidores de punto de control inmunitario por medio de su inmunogenicidad.

Otros autores como son Zhou Y et al. (40) indican que la ferroptosis es un transcurso de la autofagia y a su vez la autofagia es esencial en la ferroptosis, ya que regula el hierro y la generación de especies reactivas de oxígeno. Es decir, la autofagia puede terminar en ferroptosis, de tal manera que ayuda a restituir la resistencia de los fármacos, en todo caso cuando induce la ferritina degradada. Por lo que estos autores sugieren que, al manipular la autofagia hasta que se produzca ferroptosis, sería un plan potente en el tratamiento.

Al realizar una búsqueda acerca la ferroptosis; se encontró, que este tipo de muerte celular no apoptótica presenta buenos resultados, al inhibir el desarrollo de tumores, sin embargo, una limitante fue encontrarse con artículos que no permitían ver sus estudios.



A pesar de ello hay información acerca este tipo de muerte celular no apoptótica en donde indican que se está utilizando como un método eficaz en ensayos experimentales, siendo sometido en animales, aunque, no se ha encontrado estudios que muestren la eficacia de la ferroptosis en la población humana. Lo que se espera a futuro de la ferroptosis, es que sea una herramienta estratégica para tratar la resistencia a fármacos; de tal manera que nos brinde una nueva perspectiva en la terapia cancerígena.

## **CONCLUSIÓN**

La ferroptosis como se ha estudiado contiene respuestas bioquímicas que implican algunas vías de señalización y también genes regulados, pues al descubrir este tipo de muerte celular no apoptótica y poder estudiar su mecanismo de acción, ha logrado facilitar conocimientos nuevos sobre los efectos que presenta en las células cancerígenas y la resistencia de las terapias habituales.

Aunque la terapéutica contra el cáncer aún sigue presentando grandes desafíos en la población, actualmente a pesar de los grandes avances que se han logrado con la ferroptosis en diseños experimentales, aún se sigue presentando dificultades, puesto que no se ha logrado estudiar su efectividad en la población humana.

Se espera que la ferroptosis posteriormente se pueda utilizar en el tratamiento del cáncer de manera favorable; ya sea sola o de manera combinada; es decir, con fármacos antitumorales o con otros tipos de muerte celular que se han visto han presentado buenos resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Katti A, Diaz BJ, Caragine CM, Sanjana NE, Dow LE. CRISPR in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(5):259-79.
2. Ahmed A, Tait SWG. Targeting immunogenic cell death in cancer. *Mol Oncol*. 2020;14(12):2994-3006.
3. Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer. *Cancer Cell*. 2019;35(6):830-49.
4. Yang Y, Bai L, Liao W, Feng M, Zhang M, Wu Q, et al. The role of non-apoptotic cell death in the treatment and drug-resistance of digestive tumors. *Exp Cell Res*. 2021;405(2):112678.
5. Liu X, Zhang Y, Wu X, Xu F, Ma H, Wu M, et al. Targeting Ferroptosis Pathway to Combat Therapy Resistance and Metastasis of Cancer. *Front Pharmacol*. 2022;13:909821.
6. Nie Q, Hu Y, Yu X, Li X, Fang X. Induction and application of ferroptosis in cancer therapy. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):12.
7. Fu D, Wang C, Yu L, Yu R. Induction of ferroptosis by ATF3 elevation alleviates cisplatin resistance in gastric cancer by restraining Nrf2/Keap1/xCT signaling. *Cell Mol Biol Lett*. 2021;26(1):26.
8. Ozkan E, Bakar-Ates F. Ferroptosis: A Trusted Ally in Combating Drug Resistance in Cancer. *Curr Med Chem*. 2022;29(1):41-55.

9. Zhang C, Liu X, Jin S, Chen Y, Guo R. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance. *Mol Cancer*. diciembre de 2022;21(1):47.
10. 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 J Hematol Oncol*. 2019;12(1):34.
11. Long Y, Fengyan J, Shaji K, Yun D. The mechanisms and therapeutic targets of ferroptosis in cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2021;(11).
12. Zhu L, Meng D, Wang X, Chen X. Ferroptosis-Driven Nanotherapeutics to Reverse Drug Resistance in Tumor Microenvironment. *ACS Appl Bio Mater*. 2022;5(6):2481-506.
13. Wu Y, Yu C, Luo M, Cen C, Qiu J, Zhang S, et al. Ferroptosis in Cancer Treatment: Another Way to Rome. *Front Oncol*. 2020;10:571127.
14. Yang C, Zhang Y, Lin S, Liu Y, Li W. Suppressing the KIF20A/NUAK1/Nrf2/GPX4 signaling pathway induces ferroptosis and enhances the sensitivity of colorectal cancer to oxaliplatin. *Aging*. 2021;13(10):13515-34.
15. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(5):1106-21.
16. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep*. 2019;39(1):BSR20180992.
17. Gong Y, Fan Z, Luo G, Yang C, Huang Q, Fan K, et al. The role of necroptosis in cancer biology and therapy. *Mol Cancer*. 2019;18(1):100.

18. Fang Y, Tian S, Pan Y, Li W, Wang Q, Tang Y, et al. Pyroptosis: A new frontier in cancer. *Biomed Pharmacother.* 2020;121:109595.
19. 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;2019:1-13.
20. Li J, Cao F, Yin H liang, Huang Z jian, Lin Z tao, Mao N, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):88.
21. Bekric D, Ocker M, Mayr C, Stintzing S, Ritter M, Kiesslich T, et al. Ferroptosis in Hepatocellular Carcinoma: Mechanisms, Drug Targets and Approaches to Clinical Translation. *Cancers.* 2022;14(7):1826.
22. Tang D, Kroemer G. Ferroptosis. *Curr Biol.* 2020;30(21):R1292-7.
23. Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res.* 2021;31(2):107-25.
24. Battaglia AM, Chirillo R, Aversa I, Sacco A, Costanzo F, Biamonte F. Ferroptosis and Cancer: Mitochondria Meet the “Iron Maiden” Cell Death. *Cells.* 2020;9(6):1505.
25. Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(4):266-82.
26. Su Y, Zhao B, Zhou L, Zhang Z, Shen Y, Lv H, et al. Ferroptosis, a novel pharmacological mechanism of anti-cancer drugs. *Cancer Lett.* 2020;483:127-36.

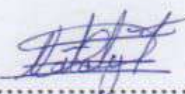
27. Wang HT, Ju J, Wang SC, Zhang YH, Liu CY, Wang T, et al. Insights Into Ferroptosis, a Novel Target for the Therapy of Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:812534.
28. Yang L, Zhang Y, Zhang Y, Fan Z. Mechanism and application of ferroptosis in colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2023;158:114102.
29. Ghoochani A, Hsu EC, Aslan M, Rice MA, Nguyen HM, Brooks JD, et al. Ferroptosis Inducers Are a Novel Therapeutic Approach for Advanced Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2021;81(6):1583-94.
30. Chen J, Wei Z, Fu K, Duan Y, Zhang M, Li K, et al. Non-apoptotic cell death in ovarian cancer: Treatment, resistance and prognosis. *Biomed Pharmacother.* 2022;150:112929.
31. Gao W, Wang X, Zhou Y, Wang X, Yu Y. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):196.
32. Xu R, Yang J, Qian Y, Deng H, Wang Z, Ma S, et al. Ferroptosis/pyroptosis dual-inductive combinational anti-cancer therapy achieved by transferrin decorated nanoMOF. *Nanoscale Horiz.* 2021;6(4):348-56.
33. Liu J, Kuang F, Kroemer G, Klionsky DJ, Kang R, Tang D. Autophagy-Dependent Ferroptosis: Machinery and Regulation. *Cell Chem Biol.* 2020;27(4):420-35.
34. Liu K, Huang J, Liu J, Klionsky DJ, Kang R, Tang D. Induction of autophagy-dependent ferroptosis to eliminate drug-tolerant human retinoblastoma cells. *Cell Death Dis.* 2022;13(6):521.

35. Li B, Yang L, Peng X, Fan Q, Wei S, Yang S, et al. Emerging mechanisms and applications of ferroptosis in the treatment of resistant cancers. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110710.
36. Lei G, Mao C, Yan Y, Zhuang L, Gan B. Ferroptosis, radiotherapy, and combination therapeutic strategies. *Protein Cell.* 2021;12(11):836-57.
37. Ye LF, Chaudhary KR, Zandkarimi F, Harken AD, Kinslow CJ, Upadhyayula PS, et al. Radiation-Induced Lipid Peroxidation Triggers Ferroptosis and Synergizes with Ferroptosis Inducers. *ACS Chem Biol.* 2020;15(2):469-84.
38. Sun Y, Xue Z, Huang T, Che X, Wu G. Lipid metabolism in ferroptosis and ferroptosis-based cancer therapy. *Front Oncol.* 1 de agosto de 2022;12:941618.
39. Deng J, Zhou M, Liao T, Kuang W, Xia H, Yin Z, et al. Targeting Cancer Cell Ferroptosis to Reverse Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Resistance. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:818453.
40. Zhou Y, Shen Y, Chen C, Sui X, Yang J, Wang L, et al. The crosstalk between autophagy and ferroptosis: what can we learn to target drug resistance in cancer? *Cancer Biol Med.* 2019;16(4):630-46.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**NATALY ALEXANDRA JADÁN SUMBA** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106447311**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**PAPEL DE LA FERROPTOSIS COMO TIPO DE MUERTE CELULAR EN EL DESARROLLO TERAPÉUTICO DEL CÁNCER**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 14 de febrero de 2023



.....  
**NATALY ALEXANDRA JADÁN SUMBA**

**C.I. 0106447311**