

细胞死亡在肿瘤中的研究进展

赖鑫淼, 刘继先*

北京大学深圳医院胸外科, 广东 深圳

收稿日期: 2024年6月5日; 录用日期: 2024年6月29日; 发布日期: 2024年7月8日

摘要

细胞死亡机制在肿瘤的发生、发展和治疗中扮演着关键角色。本文综述了细胞死亡的不同类型及其在肿瘤发病中的机制, 特别关注了坏死性凋亡, 细胞焦亡、铁死亡、铜死亡和双硫死亡的关键调控机制。并尝试对如何针对这些细胞死亡方式进行治疗开发做出讨论以期为患者开发基于细胞死亡的新药提供思路。

关键词

细胞死亡, 肿瘤, 综述

Advancements in the Research of Cell Death in Tumors

Xinyi Lai, Jixian Liu*

Department of Thoracic Surgery, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen Guangdong

Received: Jun. 5th, 2024; accepted: Jun. 29th, 2024; published: Jul. 8th, 2024

Abstract

Cell death mechanisms play crucial roles in the occurrence, development, and treatment of tumors. This article reviews different types of cell death and their mechanisms in tumorigenesis, with a particular focus on necroptosis, ferroptosis, pyroptosis, and apoptosis, highlighting key regulatory mechanisms. It also attempts to discuss how to develop treatments targeting these cell death pathways, aiming to provide insights for the development of new drugs based on cell death for cancer patients.

*通讯作者。

Keywords

Cell Death, Tumors, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性肿瘤是一种以肿瘤细胞异常增生为核心特征的疾病。在肿瘤细胞异常增生的过程中, 常常会伴随着基因层面及其他分子生物学特征的显著变化。这些变化使得肿瘤细胞在生长速度、药物反应特性、侵袭方式以及迁移能力等多个方面展现出显著的多样化差异[1]。多细胞生物体中, 细胞分裂和细胞死亡对于器官生长发育、维持正常组织动态平衡等生理过程都是必需的。当这个动态平衡被打破时便可能引起不同疾病尤其是肿瘤的发生发展[2]。

长期以来, 细胞凋亡信号通路始终是药物研发领域的核心关注点。在癌症治疗的实践中, 诱导细胞凋亡已成为一种重要的治疗手段, 其实现途径包括针对微管、氧化磷酸化、RNA 合成、拓扑异构酶 II 以及各类激酶等关键环节的精准干预。然而, 不容忽视的是, 这些疗法在应用过程中耐药性的发生率较高, 这无疑对癌症治疗的效果和患者的生存质量构成了严重威胁[3]。非凋亡性细胞死亡途径在治疗退行性疾病方面展现出巨大的潜力, 并且针对多种途径的联合疗法有望有效应对肿瘤治疗中的耐药机制。鉴于多种异常细胞类型对特定细胞死亡途径的抵抗性, 全面深入地了解细胞死亡模式对于实现细胞死亡的精准调控至关重要, 进而为治疗带来显著益处。

本篇综述详细剖析了坏死性凋亡、细胞焦亡、铁死亡、铜死亡以及双硫死亡等细胞死亡方式的关键调控机制, 同时, 深入探讨了这些细胞死亡途径失调所引发的多种疾病。此外, 本综述还尝试如何针对这些细胞死亡方式进行治疗开发做出讨论, 以为相关领域的研究提供有价值的参考与启示。

2. 经典细胞死亡途径及其机制

在细胞死亡的研究历程中, 经典理论将细胞死亡方式划分为两大主要类别, 即细胞凋亡(apoptosis)与细胞坏死(necrosis)。

2.1. 细胞凋亡

细胞凋亡首次发现于 1972 年, 是指一种精确、有序的可调控的细胞死亡过程, 通常伴随着细胞体积的减小、染色质的凝集和 DNA 的降解[4]。细胞发生凋亡时, 细胞膜发生变化最终产生小的细胞碎片, 形成凋亡小体[4]。凋亡小体能够被周围的细胞(如巨噬细胞)清除。细胞凋亡受到多种信号通路和调控因子的精密调控, 包括凋亡相关基因如 Bcl-2 家族、半胱氨酸蛋白酶(caspases)等[5]。而细胞坏死通常发生在急性损伤或非受控的条件下发生, 并伴随着细胞体积的急剧增大、细胞膜破裂、细胞内容物泄漏到周围环境中, 引起炎症反应[6]。

2.2. 非凋亡性坏死

细胞坏死的过程往往缺乏精细的调控机制, 通常被视为一种被动的细胞死亡形式。然而, 近二十年的研究结果显示, 多种非凋亡性细胞死亡模式实际上亦存在可调控的执行方式, 并受到遗传和发育编程

的深刻影响。这些细胞死亡途径被称为“受调控的非凋亡性细胞死亡”或“受调控的坏死”[7][8]。例如坏死性凋亡(necroptosis)、细胞焦亡(pyroptosis)、PARP-1 依赖的细胞死亡(parthanatos)、铁死亡(ferroptosis)、铜死亡(cuproptosis)和双硫死亡(disulfidptosis)等。这些途径受不同上游信号的调控,包括但不限于特定的细胞因子、细菌或病毒组分,且其过程并不依赖于细胞凋亡机制中不可或缺的两 种蛋白酶 caspase 3 和 caspase 7。不同的细胞死亡模式在受到调控时,能够引发不同水平的免疫原性反应。由于凋亡小体的形成及细胞内物质释放的抑制,细胞凋亡在免疫学层面往往表现为沉默状态,而坏死性凋亡和细胞焦亡是释放损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)和细胞因子的促炎过程[5][8]。

3. 非凋亡性坏死与肿瘤发病

3.1. 坏死性凋亡

坏死性凋亡是机体在感染状态下所引发的一种特定细胞死亡模式,此过程与半胱氨酸蛋白酶无直接联系[9]。坏死性凋亡可能发生在细胞凋亡受到抑制的情况下,因此可能被视为机体对细胞凋亡的一种补足。与细胞凋亡不同的是,坏死性凋亡是一种促炎症途径,其中细胞因子和 DAMP 最终被释放以引发炎症反应引起细胞死亡[10]。坏死性凋亡这一生物过程,在二十年前由杜克大学的研究团队首次揭示,而它的发生机制可以通过一种小分子化合物,即凋亡抑制剂 Nec1,来实现有效的抑制[11][12]。坏死性凋亡的主要生理过程是通过 Toll 样受体诱导干扰素- β (TRIF)信号级联通路,在识别细菌和病毒成分时诱导先天免疫反应。或者通过肿瘤坏死因子(TNF)-RIPK1 信号级联通路诱导炎症反应[13]。虽然细胞凋亡和坏死性凋亡都可以由 TNF 信号通路传导启动,但细胞凋亡依赖于活性的 caspase 8,而坏死性凋亡则在 caspase 8 失活时发生[11]。坏死性凋亡与人体多种系统疾病有关,包括神经系统疾病,心脏衰竭,炎症性疾病等[12][14][15]。坏死性凋亡的核心调控机制在于 RIPK1/RIPK3 复合物的构建以及 MLKL 的磷酸化过程。当细胞遭受外界刺激或损伤时,受体相互作用蛋白激酶 1 (RIPK1)和受体相互作用蛋白激酶 3 (RIPK3)可以相互结合形成复合物,RIPK1/RIPK3 复合物的形成会引发 RIPK3 的激活,并促使其磷酸化一种名为中间丝裂原活化蛋白激酶(MLKL)的蛋白。MLKL 的磷酸化是坏死性凋亡进程中的关键事件,它导致了 MLKL 的构象变化和转位,从而促使细胞膜的破裂导致胞浆中的成分泄露,最终引起炎症反应[16][17]。

因此坏死性凋亡的抑制剂开发也主要是针对于 RIPK1, RIPK3 和 MLKL 三个靶点。葛兰素史克(GSK)已生产出多种 RIPK1 抑制剂,包括 GSK2882481 (GSK481) [18]、GSK2982772 (GSK772) [19]、GSK547 [14],在溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎和牛皮癣等多种疾病中都进入了不同时期的临床试验并取得有效进展。

3.2. 细胞焦亡

作为先天免疫反应的一部分,细胞焦亡是针对经典途径中的细胞外病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)和 DAMP 或针对非经典途径中的细胞内 LPS 的细胞防御机制[20]。与坏死性凋亡类似,焦亡会释放细胞因子来激活免疫过程。经典焦亡途径由 caspase 1 介导,而非经典焦亡途径由 caspase 4、5 和 11 介导[21][22][23]。两条途径都会激活细胞焦亡的效应蛋白 gasdermin D (GSDMD)。在癌症治疗领域,细胞焦亡表现出类似二重性的特点,一方面能杀灭某些肿瘤细胞,另一方面又有助于形成支持肿瘤生长的促肿瘤微环境[23]。目前的细胞焦亡抑制剂的开发还尚未成熟,主要处于临床前开发阶段,这些分子要么需要进一步优化才能开发成临床候选分子,要么需要产生更多候选分子以将焦亡抑制进展到临床。最有希望的靶点是 NLRP3 和 caspase1。

3.3. 铁死亡

铁死亡与细胞凋亡、坏死性凋亡等不同,它不是由一系列信号事件诱导的,而是细胞代谢驱动和调

节的细胞死亡过程。铁死亡的一个关键特征是细胞内游离铁离子的异常积累。这通常是由于细胞内铁代谢的紊乱, 如铁摄取增加、铁转运蛋白异常表达或功能失调等。过量的铁离子在细胞内积累, 成为触发铁死亡的关键因素。铁离子的异常积累导致细胞内产生大量的反应性氧化物(reactive oxygen species, ROS), 尤其是羟基自由基($\cdot\text{OH}$)和过氧化氢(H_2O_2)。ROS 主要通过反应细胞膜中的不饱和脂肪酸, 导致脂质过氧化, 破坏膜的完整性和功能, 增加细胞对氧化应激的敏感性并导致细胞内的氧化还原平衡被破坏[24]。此外铁死亡还涉及细胞内抗氧化系统的失调。典型的抗氧化酶如谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX4)和硫醇类抗氧化剂如羟基烷基化合物(hydroxyl-alkylated compounds)在铁死亡中起着重要的调节作用。当铁离子过量时, 抗氧化系统的功能会受到抑制, 导致细胞对氧化应激的敏感性增加。在铁死亡中, 线粒体功能也受到损害。铁离子的积累和 ROS 的产生导致线粒体膜的破坏和电化学梯度的丧失, 进一步加剧细胞的氧化应激状态。综上, 铁死亡的关键特征是铁离子的异常积累、氧化应激的增加以及脂质过氧化物的发生。这些过程相互作用, 最终导致细胞死亡[25]。铁死亡对于抗病毒免疫和肿瘤抑制很重要, 也可能导致细胞衰老并成为退行性疾病的原因, 在肿瘤治疗方面, 细胞和动物模型证明, 诱导铁死亡是一种针对侵袭性癌症的策略[26] [27]。但是癌细胞对铁死亡细胞死亡的敏感性存在很大差异。例如, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞系对咪唑酮会表现出不同的敏感性, 敏感细胞系和异种移植小鼠会出现铁死亡现象[28]。总体而言, 在过去十年中, 针对铁死亡的治疗引起了人们的关注, 然而, 铁死亡领域需要进一步开发体内相容的诱导剂和抑制剂, 借助更先进的小分子调节剂, 最终有可能在缺血再灌注损伤、移植、神经退行性变和肿瘤治疗中对铁死亡的临床应用做出突破。

3.4. 铜死亡和双硫死亡

除了研究的比较透彻的铁死亡之外, 近两年来还发现了其他金属驱动的其他细胞死亡方式: 铜死亡和双硫死亡。Tsvetkov 等人首次提出了铜依赖性细胞死亡模式, 并将其命名为铜死亡[29]。铜离子载体艾司氯醇可引发铜死亡, 该现象依赖于线粒体呼吸, 并且独立于细胞凋亡、铁死亡和坏死性凋亡的抑制剂而进行, 但需要铁氧还蛋白 1 (FDX1)和蛋白质脂酰化酶的参与[29]。过量的铜选择性地与硫辛酸三羧酸循环蛋白结合, 通过蛋白毒性应激诱导, 即硫辛酸蛋白质的铜依赖性寡聚化导致细胞死亡。铜死亡的调控关键在于 FDX1, FDX1 抑制剂的开发可能有益于铜超载疾病, 例如威尔逊病。最近的一项研究表明, 毛孢甲基杆菌产生的甲烷杆菌素对铜具有高亲和力, 可以通过消耗铜来预防威尔逊病大鼠模型中的肝细胞死亡和肝衰竭[30]。

双硫死亡是甘波谊教授和陈俊杰教授团队首先报道的一种全新细胞死亡方式[31]。这种新型的细胞死亡方式既不受常规用于抑制细胞死亡的药物的影响, 也无法通过敲除铁死亡/细胞凋亡的关键基因来停止。相反, 硫醇氧化剂(例如二酰胺和马来酸二乙酯)能够明显促进这种细胞死亡。因此, 这种细胞死亡方式被命名为双硫死亡。与其它细胞死亡机制不同, 双硫死亡与肌动蛋白细胞骨架(actin cytoskeleton)有关。在葡萄糖缺乏时, SLC7A11 高表达的肿瘤细胞内的 NADPH 会迅速耗竭, 胱氨酸等二硫化物异常积累, 从而诱发二硫化物应激, 大量积累的二硫键导致肌动蛋白细胞骨架蛋白之间的异常二硫键交联和细胞骨架收缩, 干扰其组织并最终导致肌动蛋白网络崩溃和细胞死亡[32]。这一发现有望治疗那些逃避其它疗法并对细胞凋亡有抵抗力的癌症, 其中 GLUT 抑制剂将是一个具有潜力的突破口。

4. 细胞死亡与肿瘤治疗模式的改变

细胞死亡在肿瘤治疗中扮演着重要的角色。随着对细胞死亡机制的深入理解以及对肿瘤生物学的不断发展, 肿瘤治疗模式也在不断变化。

首先是靶向治疗和免疫治疗的崛起。靶向治疗和免疫治疗是近年来肿瘤治疗领域的重要进展。靶向

治疗针对肿瘤细胞中的特定分子靶点, 通过干扰肿瘤细胞的生存信号通路来诱导细胞死亡。免疫治疗是通过主动或被动方式使机体产生针对肿瘤细胞的特异性免疫应答, 发挥其抑制和杀伤肿瘤细胞功能的治疗方法。这些新型治疗策略的出现改变了传统的化疗和放疗模式, 为患者提供了更为个体化和有效的治疗选择。其次在肿瘤细胞中, 常常存在着异常激活的抗凋亡途径, 使得肿瘤细胞能够逃脱机体对其进行自然清除的机制。

针对这些抗凋亡途径的药物开发也成为了研究的热点。通过抑制这些途径, 可以促使肿瘤细胞重新进入细胞死亡的通路, 增强肿瘤治疗的效果。此外肿瘤治疗中越来越多地采用组合治疗的策略, 即同时使用多种治疗手段来增强治疗效果。例如, 化疗和免疫治疗的联合应用可以通过抑制肿瘤细胞的增殖和激活免疫系统来实现更好的治疗效果。组合使用不同的靶向药物或免疫调节剂也有望提高治疗的有效性。

5. 小结

随着肿瘤个体化医疗的发展, 越来越多的研究关注如何根据肿瘤的分子特征和患者的个体情况来制定个性化的治疗方案。通过分子诊断技术和生物信息学分析, 可以更好地了解患者肿瘤的特点, 并选择最合适的治疗策略。

综上所述, 随着对细胞死亡机制的深入理解和肿瘤生物学的不断发展, 肿瘤治疗模式正在发生着重大的变化。新型的治疗策略和个性化的治疗方案为提高肿瘤治疗的效果和患者的生存率提供了更多的可能性。

参考文献

- [1] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [2] Causeret, F., Sumia, I. and Pierani, A. (2015) Kremen1 and Dickkopf1 Control Cell Survival in a Wnt-Independent Manner. *Cell Death & Differentiation*, **23**, 323-332. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.100>
- [3] Gottesman, M.M., Lavi, O., Hall, M.D. and Gillet, J. (2016) Toward a Better Understanding of the Complexity of Cancer Drug Resistance. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **56**, 85-102. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010715-103111>
- [4] Bäck, M., Yurdagul, A., Tabas, I., Öörni, K. and Kovanen, P.T. (2019) Inflammation and Its Resolution in Atherosclerosis: Mediators and Therapeutic Opportunities. *Nature Reviews Cardiology*, **16**, 389-406. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>
- [5] Kist, M. and Vucic, D. (2021) Cell Death Pathways: Intricate Connections and Disease Implications. *The EMBO Journal*, **40**, e106700. <https://doi.org/10.15252/emboj.2020106700>
- [6] Liu, Y., Bhattarai, P., Dai, Z. and Chen, X. (2019) Photothermal Therapy and Photoacoustic Imaging via Nanotheranostics in Fighting Cancer. *Chemical Society Reviews*, **48**, 2053-2108. <https://doi.org/10.1039/c8cs00618k>
- [7] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Agostinis, P., et al. (2018) Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [8] Tang, D., Kang, R., Berghe, T.V., Vandenabeele, P. and Kroemer, G. (2019) The Molecular Machinery of Regulated Cell Death. *Cell Research*, **29**, 347-364. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>
- [9] Shan, B., Pan, H., Najafzadeh, A. and Yuan, J. (2018) Necroptosis in Development and Diseases. *Genes & Development*, **32**, 327-340. <https://doi.org/10.1101/gad.312561.118>
- [10] Dhuriya, Y.K. and Sharma, D. (2018) Necroptosis: A Regulated Inflammatory Mode of Cell Death. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, Article No. 199. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1235-0>
- [11] Degtarev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., et al. (2005) Chemical Inhibitor of Nonapoptotic Cell Death with Therapeutic Potential for Ischemic Brain Injury. *Nature Chemical Biology*, **1**, 112-119. <https://doi.org/10.1038/nchembio711>
- [12] Degtarev, A., Hitomi, J., Gernsmeider, M., Chen, I.L., Korkina, O., Teng, X., et al. (2008) Identification of RIP1 Kinase as a Specific Cellular Target of Necrostatins. *Nature Chemical Biology*, **4**, 313-321.

- <https://doi.org/10.1038/nchembio.83>
- [13] Yuan, J., Amin, P. and Ofengeim, D. (2018) Necroptosis and RIPK1-Mediated Neuroinflammation in CNS Diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, **20**, 19-33. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0093-1>
 - [14] Luedde, M., Lutz, M., Carter, N., Sosna, J., Jacoby, C., Vucur, M., *et al.* (2014) RIP3, a Kinase Promoting Necroptotic Cell Death, Mediates Adverse Remodelling after Myocardial Infarction. *Cardiovascular Research*, **103**, 206-216. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu146>
 - [15] Oerlemans, M.I.F.J., Liu, J., Arslan, F., Ouden, K., Middelaar, B.J., Doevendans, P.A., *et al.* (2012) Inhibition of RIP1-Dependent Necrosis Prevents Adverse Cardiac Remodeling after Myocardial Ischemia-Reperfusion *in vivo*. *Basic Research in Cardiology*, **107**, 270. <https://doi.org/10.1007/s00395-012-0270-8>
 - [16] Kung, J.E. and Jura, N. (2019) Prospects for Pharmacological Targeting of Pseudokinases. *Nature Reviews Drug Discovery*, **18**, 501-526. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0018-3>
 - [17] Kwok, A.J., Mentzer, A. and Knight, J.C. (2020) Host Genetics and Infectious Disease: New Tools, Insights and Translational Opportunities. *Nature Reviews Genetics*, **22**, 137-153. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00297-6>
 - [18] Harris, P.A., King, B.W., Bandyopadhyay, D., Berger, S.B., Campobasso, N., Capriotti, C.A., *et al.* (2016) Dna-Encoded Library Screening Identifies Benzo[b][1,4]Oxazepin-4-Ones as Highly Potent and Monoselective Receptor Interacting Protein 1 Kinase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **59**, 2163-2178. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01898>
 - [19] Harris, P.A., Berger, S.B., Jeong, J.U., Nagilla, R., Bandyopadhyay, D., Campobasso, N., *et al.* (2017) Discovery of a First-in-Class Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) Kinase Specific Clinical Candidate (GSK2982772) for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 1247-1261. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01751>
 - [20] Frank, D. and Vince, J.E. (2018) Pyroptosis versus Necroptosis: Similarities, Differences, and Crosstalk. *Cell Death & Differentiation*, **26**, 99-114. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0212-6>
 - [21] Kayagaki, N., Warming, S., Lamkanfi, M., Walle, L.V., Louie, S., Dong, J., *et al.* (2011) Non-Canonical Inflammation Activation Targets Caspase-11. *Nature*, **479**, 117-121. <https://doi.org/10.1038/nature10558>
 - [22] Martinon, F., Burns, K. and Tschopp, J. (2002) The Inflammasome: A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of proIL- β . *Molecular Cell*, **10**, 417-426. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00599-3)
 - [23] Yu, P., Zhang, X., Liu, N., Tang, L., Peng, C. and Chen, X. (2021) Pyroptosis: Mechanisms and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00507-5>
 - [24] Fearnhead, H.O., Vandenabeele, P. and Vanden Berghe, T. (2017) How Do We Fit Ferroptosis in the Family of Regulated Cell Death? *Cell Death & Differentiation*, **24**, 1991-1998. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.149>
 - [25] Jiang, X., Stockwell, B.R. and Conrad, M. (2021) Ferroptosis: Mechanisms, Biology and Role in Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 266-282. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8>
 - [26] Conrad, M., Lorenz, S.M. and Proneth, B. (2021) Targeting Ferroptosis: New Hope for As-yet-Incurable Diseases. *Trends in Molecular Medicine*, **27**, 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.08.010>
 - [27] Lei, G., Zhuang, L. and Gan, B. (2022) Targeting Ferroptosis as a Vulnerability in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **22**, 381-396. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00459-0>
 - [28] Zhang, Y., Tan, H., Daniels, J.D., Zandkarimi, F., Liu, H., Brown, L.M., *et al.* (2019) Imidazole Ketone Erastin Induces Ferroptosis and Slows Tumor Growth in a Mouse Lymphoma Model. *Cell Chemical Biology*, **26**, 623-633. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.01.008>
 - [29] Tsvetkov, P., Coy, S., Petrova, B., Dreishpoon, M., Verma, A., Abdusamad, M., *et al.* (2022) Copper Induces Cell Death by Targeting Lipoylated TCA Cycle Proteins. *Science*, **375**, 1254-1261. <https://doi.org/10.1126/science.abf0529>
 - [30] Lichtmanegger, J., Leitzinger, C., Wimmer, R., Schmitt, S., Schulz, S., Kabiri, Y., *et al.* (2016) Methanobactin Reverses Acute Liver Failure in a Rat Model of Wilson Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 2721-2735. <https://doi.org/10.1172/jci85226>
 - [31] Liu, X., Nie, L., Zhang, Y., Yan, Y., Wang, C., Colic, M., *et al.* (2023) Actin Cytoskeleton Vulnerability to Disulfide Stress Mediates Disulfidptosis. *Nature Cell Biology*, **25**, 404-414. <https://doi.org/10.1038/s41556-023-01091-2>
 - [32] Liu, X., Zhuang, L. and Gan, B. (2024) Disulfidptosis: Disulfide Stress-Induced Cell Death. *Trends in Cell Biology*, **34**, 327-337. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.07.009>