

Relation of Iron and Cervical Cancer

Dongxiang Chen^{1*}, Yuanping Xu²

¹The First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou

²Hubei College of Traditional Chinese Medicine, Jingzhou

Email: chendongxiang7268@163.com

Received: Sep. 25th, 2013; revised: Sep. 27th, 2013; accepted: Oct. 11th, 2013

Copyright © 2014 Dongxiang Chen, Yuanping Xu. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. In accordance of the Creative Commons Attribution License all Copyrights © 2014 are reserved for Hans and the owner of the intellectual property Dongxiang Chen, Yuanping Xu. All Copyright © 2014 are guarded by law and by Hans as a guardian.

Abstract: Iron is an essential element for cell growth. The iron contents in tumor cells are higher than those in normal cells. The addition of exogenous iron can prevent apoptosis while iron chelators can inhibit the growth of tumor cells. Therefore, the anti-tumor effect of iron chelators obtains more and more extensive concern. This article aims to present a review on recent advancements in studies of iron and cervical cancer, and to explore the mechanism of iron in initiating cervical cancer as well as the effects of iron chelators on treatment of cervical cancer.

Keywords: Iron; Cervical Cancer

铁元素与子宫颈癌的关系

陈东祥^{1*}, 徐元屏²

¹长江大学附属第一医院, 荆州

²湖北省中医药高等专科学校, 荆州

Email: chendongxiang7268@163.com

收稿日期: 2013年9月25日; 修回日期: 2013年9月27日; 录用日期: 2013年10月11日

摘要: 铁是细胞生长的必需元素, 肿瘤细胞内铁的含量高于正常细胞。增加外源性的铁元素可以防止细胞凋亡, 而铁螯合剂可以抑制肿瘤细胞生长。因此, 铁螯合剂在抗肿瘤方面受到日益广泛的关注。近年来研究表明, 铁与子宫颈癌细胞的增殖和凋亡有着密切关系, 对此, 本文探讨了铁元素在子宫颈癌发生中的作用机制及铁螯合剂在治疗宫颈癌方面的作用。

关键词: 铁; 子宫颈癌

1. 引言

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一。近年来, 随着分子生物学的发展, 国内外对宫颈癌的研究已取得了较大的发展。铁是细胞生长必需的营养元素之一, 包括肿瘤细胞。它在细胞周期、分化、凋亡等生物过程中起重要作用。铁是维持核苷酸还原酶(ribonucleotide reductase, RR)活性的关键成分, 该酶是 DNA 合成和修*通讯作者。

复的关键酶和限速酶, 对细胞的增殖和分化起着调控作用。动物实验表明富铁饲料可促进肿瘤的生长, 缺铁会延缓肿瘤的生长^[1,2]。因此, 铁螯合剂在抗肿瘤方面受到日益广泛的关注。

2. 铁与子宫颈癌

铁是细胞生长和 DNA 复制的必需元素, 同时也是病原体 and 某些病毒复制的必须元素^[3]铁是是氧传

递和细胞代谢的重要物质。铁促进 ATP 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成, 众多研究证明, 肿瘤的发生、发展过程伴有体内微量元素铁的异常, 铁状态和癌症的风险增加相关^[4,5]。多种实体瘤患者的血清铁水平均明显增加^[6], 富铁促进癌细胞的增殖和引起 DNA 氧化损伤^[7], 富铁导致的 ROS 通过影响病毒的转录活性而直接影响包括人类乳头瘤病毒(HPV)的几个致癌病毒的病毒活性^[8]。Siegel EM^[9]用 3 年多的时间观察 327 名妇女铁蛋白和可溶性转铁蛋白受体(sTfR)。Cox 比例风险模型计算 HPV 清除率与多重感染之间的关系。认为高铁状态可能使妇女置于持续性 HPV 感染的危险, 对早期宫颈癌有促进作用。顾庆等, 对 76 例晚期宫颈癌研究, 认为血清铁既能检测治疗效果, 又能判断其预后^[10], 提示肿瘤患者机体普遍存在铁代谢失衡和铁超负荷。吴国芳等^[11], 通过试验研究了人乳铁蛋白(human lactoferrin, hLTF)对 HeLa 细胞的生长抑制及其对细胞凋亡、细胞周期的影响, 以及凋亡调节基因 p53 的表达水平和 Caspase-3 的活化情况。发现人乳铁蛋白对宫颈癌 HeLa 细胞的抑制呈现时间和剂量依赖性, 有 73% 的 HeLa 细胞停滞在 G0~G1 期; Western-blot 检测显示人乳铁蛋白可以上调 p53 蛋白的表达; 人乳铁蛋白作用 48 h 后 Caspase-3 的活性是其在 0 小时的 5.5 倍, 二者差异极显著($P < 0.01$)。说明人乳铁蛋白能显著抑制宫颈癌 HeLa 细胞生长, 其抗肿瘤机制与诱导细胞凋亡、调控细胞周期、上调 p53 表达、活化 Caspase-3 有关。以上研究提示, 铁在肿瘤发生中有作用。但也有证据表明, 许多致癌理化因子可直接或间接干扰动物和人体铁代谢。这提示我们需进一步研究体内铁含量升高和肿瘤的因果关系。一般认为, DNA 氧化损伤引起的基因突变是引起肿瘤的关键步骤。铁在肿瘤发生中的作用机制可能为: 1) 铁是细胞增殖的必需因子, 是维持核苷酸还原酶活性的关键成分, 铁有利于 DNA 合成和组织增生^[12], 且支持病毒的复制^[13]。2) 铁促进活性氧的产生, 引发脂质过氧化; 使核酸、蛋白质变性^[14]。使机体生物膜中不饱和脂肪酸发生过氧化, 而损害膜功能, 从而引发广泛的损伤, 生物膜过氧化程度以及线粒体、内质网酶结构和功能的损害与铁超载程度相关^[15]。3) 铁过多抑制单核细胞的吞噬能力和巨噬细胞的杀伤作用, 干扰人类外周血淋巴细胞的识别位点, 抑制 E-玫瑰花结形成,

抑制正常 B 和 T 淋巴细胞从血液迁至淋巴结和脾脏。从而破坏机体对恶性细胞的免疫监视^[16]。4) 超载的铁能拮抗其它营养素, 如锌、维生素 E 和 C 等, 降低机体的防御功能^[17]。5) 激活参与氧化反应的转录因子和炎症因子^[5]。

3. 铁在子宫颈癌研究中存在的问题

子宫颈癌是一种与人乳头状瘤病毒(HPV)相关的肿瘤。而 HPV 是依赖于铁敏感宿主的转录因子, 如 NFκ-B^[18]。基于铁元素可能以几种方式参病毒的感染和癌症的发病机制, Poljak-Blazi M 等, 对(HPV)阳性宫颈癌癌细胞株(HeLa 细胞和 SiHa)和一个 HPV 阴性的外阴细胞系(A431)进行补铁实验, 观察铁离子对细胞增殖, E6 和 E7 癌基因的表达和活性氧(ROS)的产生的影响。结果显示铁增强 HPV16-阳性细胞的生存, 并可能与 HPV 癌变有关^[19]。Simonart T 等, 研究了去铁敏和去铁酮对宫颈癌 HPV-16 和 HPV-18 阳性细胞系的作用。通过细胞计数、胸腺嘧啶脱氧核苷摄取实验、使用 Ki-67 肿瘤增殖标记物进行免疫染色和增殖细胞核抗原(PCNA)等方法研究细胞增值情况。通过形态分析、TUNEL 分析和流式细胞仪检测异硫氰酸荧光素-共轭膜联蛋白-V 等方法研究细胞凋亡的情况。结果显示, 螯合铁可以抑制癌细胞生长并可以导致人乳头状瘤病毒阳性癌细胞的凋亡。并认为, 对于子宫颈癌的治疗, 铁螯合剂可以作为一种可能的治疗方法^[20]。第二年, 他们对 BALB/C 背景的裸鼠(nu/nu)进行了人类宫颈癌移植瘤铁螯合治疗实验。在皮下注射 Si-Ha 细胞前, 给予 6 周贫铁饮食, 注射后分别给予铁螯合剂[去铁胺(DFO), 去铁酮(L1), 淀粉-DFO]用最大耐受剂量治疗 5 周, 这些非铁过载小鼠没有显著的铁丧失, 而贫铁的饮食导致了血清铁, 转铁饱和度和铁蛋白水平的急剧减少。然而, 无论是铁螯合剂, 还是贫铁饮食都没有显著抑制肿瘤的生长。尽管铁螯合剂在体外能有效的抗肿瘤, 但未能防止小鼠宫颈癌移植瘤的生长。基于此, 认为铁螯合剂用于宫颈癌患者的临床试验是不恰当的^[21]。然而, 2011 年, 日本山口大学科学家尝试用去铁胺(10~80 mg/kg)动脉灌注的方法, 治疗肝癌, 取得一定成效^[22]。这可能与用药方式、疾病类别及机体细胞内铁的代谢状态、细胞分化相关信号调控分子的表达有关。

4. 小结

铁与子宫颈癌细胞的增殖和凋亡关系密切，补铁可以防止细胞凋亡，而铁螯合剂可以抑制肿瘤细胞生长。祛铁在体外能有效的抗肿瘤，而在防止小鼠宫颈癌移植瘤生长的实验中却不尽人意。目前，还不清楚这些因子之间如何协调作用而发挥作用。因此，铁与子宫颈癌的关系有重要的研究价值。

参考文献 (References)

- [1] Hann, H.W., Stahlhut, M.W. and Menduke, H. (1991) Iron enhances tumor growth. Observation on spontaneous mammary tumors in mice. *Cancer*, **68**, 2407-2410.
- [2] Hann, H.W., Stahlhut, M.W. and Blumberg, B.S. (1988) Iron nutrition and tumor growth: Decreased tumor growth in iron-deficient mice. *Cancer Research*, **48**, 4168-4170.
- [3] Drakesmith, H. and Prentice, A. (2008) Viral infection and iron metabolism. *Nature Reviews Microbiology*, **6**, 541-552.
- [4] Stevens, R.G., Jones, D.Y., Micozzi, M.S., et al. (1988) Body iron stores and the risk of cancer. *New England Journal of Medicine*, **319**, 1047-1052.
- [5] Huang, X. (2003) Iron overload and its association with cancer risk in humans: Evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutation Research*, **533**, 153-171.
- [6] Richardson, D.R., Kalinowski, D.S., Lau S., et al. (2009) Cancer cell iron metabolism and the development of potent iron chelators as anti-tumour agents. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1790**, 702-717.
- [7] Huang, X., Dai, J., Fournier, J., et al. (2002) Ferrous ion autoxidation and its chelation in iron-loaded human liver HepG2 cells. *Free Radical Biology & Medicine*, **32**, 84-92.
- [8] Palmer, H.J. and Paulson, K.E. (1997) Reactive oxygen species and antioxidants in signal transduction and gene expression. *Nutrition Reviews*, **55**, 353-361.
- [9] Siegel, E.M., Patel, N., Lu, B., et al. (2012) Circulating biomarkers of iron storage and clearance of incident human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **21**, 859-865.
- [10] 顾庆, 杨朝晖, 薛金玲等 (2007) 晚期宫颈癌患者在动脉介入化疗前后血清铁含量变化的探讨. *河北医学*, **13**, 383-385.
- [11] 吴国芳, 李青旺, 李健等 (2009) 人乳铁蛋白对宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的影响. *黑龙江畜牧兽医(科技版)*, **11**, 70.
- [12] Radha, K.S., Sugiki, M., Yoshida, E., et al. (2005) Iron-mediated stability of PAI-1 mRNA in adenocarcinoma cells-involvement of a mRNA-binding nuclear protein. *Thrombosis Research*, **116**, 255-263.
- [13] Drakesmith, H. and Prentice, A. (2008) Viral infection and iron metabolism. *Nature Reviews Microbiology*, **6**, 541-555.
- [14] Eaton, J.W. and Qian, M. (2002) Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radical Biology & Medicine*, **32**, 833-840.
- [15] 吴训贤 (1992) 铁摄入过量对健康影响. *国外医学医学地理分册*, **13**, 100.
- [16] Weinberg, E.D. (1983) Iron in neoplastic disease. *Nutrition Cancer*, **4**, 223-233.
- [17] Potischman, N. and Brinton, L.A. (1996) Nutrition and cervical neoplasia. *Cancer Causes Control*, **7**, 113-126.
- [18] Pham, C.G., Bubici, C., Zazzeroni, F., Papa, S., Jones, J., Alvarez, K., et al. (2004) Ferritin heavy chain upregulation by NF-kappaB inhibits TNFalpha-induced apoptosis by suppressing reactive oxygen species. *Cell*, **119**, 529-542.
- [19] Poljak-Blazi, M., Jaganjac, M., Sabol, I., et al. (2011) Effect of ferric ions on reactive oxygen species formation, cervical cancer cell lines growth and E6/E7 oncogene expression. *Toxicology in Vitro*, **25**, 160-166.
- [20] Simonart, T., Boelaert, J.R., Mosselmans, R., et al. (2002) Anti-proliferative and apoptotic effects of iron chelators on human-cervical carcinoma cells. *Gynecologic Oncology*, **85**, 95-102.
- [21] Simonart, T., Boelaert, J.R., Andrei, G., et al. (2003) Iron withdrawal strategies fail to prevent the growth of SiHa-induced tumors in mice. *Gynecologic Oncology*, **90**, 91-95.
- [22] Takahiro, Y., Shuji, T., Isao, S., et al. (2011) Deferoxamine for advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **365**, 576-578.