



## Ferroptosis with Outlines

Arzu GEZER<sup>1,a\*</sup>, Ebru KARADAĞ SARI<sup>2,b</sup>

<sup>1</sup>Vocational School of Health Services Atatürk University, Erzurum, Türkiye

<sup>2</sup>Department of Histology and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Kafkas University, Kars

\*Corresponding author

### Review

#### History

Received: 24/02/2022

Accepted: 16/06/2022

### ABSTRACT

Ferroptosis is a form of cell death controlled by GPX4, discovered in recent years, in which a large accumulation of iron and lipid peroxidation is observed in the process of cell death. Glutathione peroxidase directly or indirectly affects ferroptosis, causing a decrease in antioxidant capacity and the accumulation of lipid reactive oxygen species (ROS) in cells, resulting in oxidative cell death. Oxidation of phospholipids containing polyunsaturated fatty acids, accumulation of redox-active iron and loss of lipid peroxide repair capacity are used as criteria for the degree of occurrence of ferroptosis. Recent studies have shown that ferroptosis is associated with the pathophysiological processes of many diseases, such as tumors, diseases of the nervous system and blood, kidney damage, ischemia-reperfusion injury. How ferroptosis can be regulated in the cell and interfere with the formation and development of diseases has become an important point of etiological research and treatment. Therefore, further research is needed in which the specific molecular mechanisms and functional changes of ferroptosis are explained. This study aims to understand the mechanism and pathogenesis of ferroptosis and summarizes the recent advances in research.

**Keywords:** Iron, lipid, ferroptosis

## Ana Hatları ile Ferroptozis

### Süreç

Geliş: 24/02/2022

Kabul: 16/06/2022

### Öz

Ferroptozis, son yıllarda keşfedilen ve hücre ölümü sürecinde büyük miktarda demir birikimi ve lipid peroksidasyonunun görüldüğü, GPX4 tarafından kontrol edilen hücre ölümü biçimidir. Glutasyon peroksidaz doğrudan veya dolaylı olarak ferroptozisi etkileyerek antioksidan kapasitede azalmaya ve hücrelerde lipid reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesine neden olarak oksidatif hücre ölümüne sebep olur. Çoklu doymamış yağ asidi içeren fosfolipidlerin oksidasyonu, redoks-aktif demir birikimi ve lipid peroksid onarım kapasitesinin kaybı ferroptozisin meydana gelme derecesinde kriter olarak kullanılır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla ferroptozisin; tümör, sinir sistemi ve kan hastalıkları, böbrek hasarı, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi birçok hastalığın patofizyolojik süreçleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hücrede ferroptozisin düzenlenerek hastalıkların oluşumuna ve gelişimine nasıl müdahale edilebileceği, etiyolojik araştırma ve tedavinin önemli noktası haline gelmiştir. Bundan dolayı ferroptozisin spesifik moleküler mekanizmalarının ve fonksiyonel değişikliklerinin açıklandığı daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışma ferroptozis mekanizması ve patogenezinin anlaşılmasını amaçlayarak, araştırmalardaki son ilerlemeleri özetlemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Demir, lipid, ferroptozis

### Copyright



This work is licensed under  
Creative Commons Attribution 4.0  
International License

<sup>a</sup> arzu.gezer@atauni.edu.tr

<sup>id</sup> 0000-0002-1658-2098

<sup>b</sup> ekaradag84@hotmail.com

<sup>id</sup> 0000-0001-7581-6109

**How to Cite:** Gezer A, Karadağ Sarı E (2022) Ferroptosis with Outlines, Turkish Veterinary Journal, 4(1): 24-27

## Giriş

Hücre ölümü ister fizyolojik ister patolojik koşullar altında olsun yaşam sürecinde önemli ve kaçınılmaz bir durumdur. Apoptoz, otofaji, nekroz gibi hücre ölüm modellerinin olduğu bilinmektedir. Ancak ilk olarak 2012 yılında Dixon tarafından; demire bağımlı, lipid reaktif oksijen türlerinin birikmesi ile karakterize edilen hücre ölümü modeli olarak ferroptoz kavramı literatüre girmiştir (Dixon, 2012). Daha sonra ferroptoz; lethal fosfolipid peroksitlerin birikimi ile oluşan, demir bileşenleri ve lipofilik antioksidanlar tarafından baskılanan, düzenlenmiş bir hücre ölümü olarak tanımlanmıştır (Stockwell ve ark., 2017). Ferroptoz, morfolojik ve işlevsel olarak nekroz, apoptoz ve otofajiden farklıdır (Xie ve ark., 2016). Morfolojik olarak; hücrelerde azalmış mitokondriyal hacim, artan çift katmanlı membran yoğunluğu ve mitokondriyal krista'nın azalması veya kaybolması şeklinde meydana gelir, ancak hücre zarı bozulmadan kalır, çekirdek normal boyuttadır ve kromatin konsantrasyonu yoktur. Organellerin şişmesi ve hücre zarının yırtılması gibi nekrozun tipik morfolojik özelliklerine sahip olmadığı gibi kromatin yoğunlaşması, hücrede küçülme ve apoptotik cisimlerin oluşumu gibi apoptozun özelliklerine de sahip değildir. Otofajide görülen otofajik vakuoller ferroptozda gözlenmez (Yang ve ark., 2014). Biyokimyasal olarak ise; hücre içi glutatyon (GSH) tükenmesi ve glutatyon peroksidad 4 (GPX4) aktivitesinde azalma meydana gelir. Lipid peroksitler GPX4 katalizli indirgeme reaksiyonu ile metabolize edilemez ve Fe<sup>2+</sup> lipitleri Fenton benzeri bir şekilde oksitler ve ferroptozu destekleyen büyük miktarda ROS ile sonuçlanır. Genetik olarak, ferroptoz, çoklu genler tarafından düzenlenen biyolojik bir süreçtir (Yang ve Stockwell, 2016).

Ferroptoz, birçok hastalığın ortaya çıkmasında ve gelişmesinde önemli bir rol oynaması ve ilgili hastalıkların tedavisi ve prognozunun iyileştirilmesinde etkin olması sebebiyle çok sayıda araştırmanın odak noktası haline gelmiştir. Ferroptozun böbrek, kalp, karaciğer, inme, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesinde rol oynadığı öne sürülmüştür (Feng ve Stockwell, 2018; Weiland ve ark., 2019). Ferroptoz indüksiyonunun, kanser karşıtı bir tedavi stratejisi olabileceği öne sürülmüştür. Birçok kanser hücrelerinin kaçabildiği apoptozun aksine, ferroptoz, kalıcı hücreler ve ilaca en dirençli ve agresif kanser hücrelerinin bazıları da dahil olmak üzere, hayatta kalmaları için ferroptozun baskılanmasına bağımlı hale gelen birçok tümör hücresi için öldürücüdür (Viswanathan ve ark., 2017). Bu nedenle, ferroptozun indüklenmesi, ilaca dirençli kanserlerin tedavisi için yeni terapötik hedef olabilir (Hangauer ve ark., 2017).

### Ferroptozis İnhibitörleri

Ferostatın-1 (Fer-1), lipoxstatin-1 ve vitamin E gibi birçok ferroptoz inhibitörü bulunmuştur. Bu maddeler, lipid peroksitlerin oluşumunu engelleyerek ferroptozu engellemektedir. Fer-1'in, Huntington hastalığı ve böbrek

yetmezliğinde hücre ölümünü inhibe ettiği öne sürülmüştür (Skouta ve ark., 2014).

### Ferroptozis İndükleyicileri

#### Sistem Xc'nin baskılanmasıyla ferroptozun uyarılması

Sistem Xc-, fosfolipid çift katmanlarında yaygın olarak dağıtılan bir amino asit anti-taşıyıcıdır. Hücrelerdeki önemli bir antioksidan sistemin parçasıdır ve SLC7A11 ve SLC3A2 olmak üzere iki alt birimden oluşan bir heterodimerdir. Sistin ve glutamat hücre içinde ve dışında sistem Xc- tarafından değiştirilir. GSH, glutatyon peroksidadların etkisi altında ROS'u ve reaktif nitrojeni azaltır. Xc- sisteminin aktivitesinin inhibe edilmesi, sistin emilimini inhibe ederek GSH sentezini etkiler, bu da GPX aktivitesinde ve hücre antioksidan kapasitesinde bir azalmaya, lipid ROS birikimine ve nihayetinde oksidatif hasar ve ferroptoz oluşumuna yol açmaktadır (Wu ve ark., 2019).

#### GPX4'ün baskılanarak ferroptozun indüklenmesi

GPX ailesinin bir üyesi olan GPX4, ferroptoz oluşumunda önemli bir rol oynar. GPX4, esas olarak lipid peroksitlerin oluşumunu engelleyerek ferroptoz oluşumunun ana düzenleyicisidir. GPX4, GSH'yi oksitlenmiş glutatyonla dönüştürür ve sitotoksik lipid peroksitlerine karşılık gelen alkollere indirger. GPX4 aktivitesinin inhibisyonu, ferroptozun bir belirteci olan lipid peroksitlerin birikmesine yol açabilir. Regüle edilmiş GPX4 ekspresyonuna sahip hücrelerin ferroptozu daha duyarlı olduğu, GPX4 ekspresyonunun yukarı regülasyonunun ise ferroptozu inhibe ettiği bildirilmiştir. Bir ferroptoz indükleyicisi olan RSL3, doğrudan GPX4'e etki ederek aktivitesini inhibe eder, böylece hücrelerin antioksidan kapasitesini azaltır ve ROS biriktirerek ferroptozu yol açmaktadır (Yang ve ark., 2014).

#### Mitokondriyal voltaja bağlı anyon kanallarının (VDAC) aracılık ettiği ferroptoz

VDAC; iyonları ve metabolitleri taşıyan ferroptoziste önemli bir düzenleyici rol oynayan transmembran kanallardır. Voltaja bağlı anyon kanallarına sahip olan erastin mitokondriyal işlev bozukluğuna ve demir aracılı hücre ölümüne yol açar (Yagoda ve ark., 2007). Erastin ile ferroptozis aktivasyonu GPX4 parçalanmasını ve otofajiyi teşvik ederek lizozomal bağlı membran proteini seviyesini yükseltmektedir (Wu ve ark., 2019).

#### p53 (tümör protein 53) aracılı ferroptoz

p53 önemli bir tümör baskılayıcı genidir. Ancak p53'ün ferroptozdaki rolü hala belirsiz olsa da son zamanlarda, asetilasyon eksikliği olan p53 mutantlarının ferroptozu teşvik ettiği öne sürülmüştür (Chu ve ark., 2019). p53 genine sahip H1299 (Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücre Hattı) hücrelerinin aktivitesinin, ROS ile tedavi edildiğinde değişmeden kaldığı bildirilmiştir. p53 aktivasyonundan sonra ROS ile tedavi edilen hücrelerin %90'unda ölüm gerçekleşmesi p53 aktivasyonunun bu hücrelerin antioksidan kapasitesini azalttığını düşündürmüştür. Bir ferroptoz inhibitörü olan Fer-1 ile tedaviden sonra, hücre ölüm oranının önemli ölçüde azaldığı ve p53'ün ferroptozu indüklediği tespit edilmiştir (Jiang ve ark., 2015). Ek olarak, p53-SAT1-ALOX15 yolu da

ferroptozun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Ou ve ark., 2016). Spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1 (SAT1), p53'ün transkripsiyonel bir hedefidir ve poliamin katabolizması için önemli bir hız sınırlayıcı enzimdir. SAT1'in aktivasyonu, araşidonat lipoksijenaz 15'in (ALOX-15) ekspresyon seviyesi ile yakından ilişkili olan ROS tarafından indüklenen lipid peroksidasyonunu ve ferroptozu indükler. p53 ekspresyonunun bazı hücrelerde ferroptozu engellediği belirtilmiştir. p53'ün sistem Xc-'nin aktivitesini ve bazı hücrelerin ferroptozu duyarlılığını azalttığı ifade edilmiştir. İnsan HT-1080 fibroblastları, tipik p53 eksprese eden hücrelerdir. p53 indükleyici nutlin3 ile tedavi edildiğinde, bu hücrelerin erastin-2 ile indüklenen ferroptozu duyarlı olmadığı belirlenmiştir (Tarangelo ve ark., 2022). Nutlin-3'ün, erastin-2 tarafından indüklenen ferroptozu direnebilen tip U-2OS (Kemik Kanseri Hücre Hattı), ACHN (Böbrek Kanseri Hücre Hattı), Caki-1 (İnsan Böbrek Kanseri Hücre Hattı) ve A549 (Akciğer Kanseri Hücre Hattı) hücrelerinde p53 seviyesini arttırdığı bildirilmiştir. Ek olarak, bu ferroptoz duyarlılığını azaltma işlemi, GSH metabolizmasını ve hücre içi GSH'yi düzenleyen bir p53 transkripsiyon hedefi olan cyclin dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A)'nın (p21'i kodlayan) katılımını gerektirir. Bu sonuçlardan yola çıkarak, p53-p21 ekseninin kanser hücrelerinde ferroptoz oluşumunu negatif olarak düzenleyebildiği, pP53, SLC7A11 (SLC7A11 geni Cystine/glutamate transporter antiporterini kodlar) ekspresyonunu regüle ederek sistem Xc- tarafından indüklenen ferroptozu inhibe edebildiği ve bu nedenle p53'ün, ferroptozu iki yoldan düzenleyebildiği kanısı oluşmuştur.

Ferroptozis baskılayıcı protein 1'in (FSP1) rolü (önceden apoptoz indükleyici faktör mitokondriyal 2 (AIF-M2) olarak biliniyordu). FSP1/AIFM2'nin ferroptozisin ortaya çıkmasındaki rolünü bildirerek, ferroptozu düzenlemenin ve apoptozu indükleyen faktörün (AIF) yeniden tanımlanmasının yeni ve etkili bir yolunu ortaya çıkarmıştır (Bersuker ve ark., 2019). Kaspaz bağımlı olmayan AIF bir mitokondriyal flavoprotein ve apoptotik hücre ölümünün mitokondriyal efektörüdür. AIF, izole edilmiş çekirdeklerde kromatin yoğunlaşmasına ve DNA'nın büyük ölçekli parçalanmasına neden olur (Delavallée ve ark., 2020). Apoptojenik proteinler sitokrom c ve kaspaz-9'u serbest bırakmak için saflaştırılmış mitokondriyi indükler. Flavoprotein olan AIF-M2'nin p53'e yanıt veren bir gen olduğu ve apoptozu indüklediği belirtilmiştir (Wu ve ark., 2002). FSP1'in, ferroptozis indükleyicilerine karşı önemli ölçüde duyarlı olduğu ve FSP1'in aşırı ekspresyonunun hücreyi apoptozisten koruduğu belirlenmiştir (Doll ve ark., 2019).

#### **Ferroptozda Demir Metabolizmasının Rolü**

Demir vücut için önemli bir eser elementtir. Vücuttaki demirin anormal dağılımı ve içeriği normal fizyolojik süreçleri etkileyebilir. Bağırsak absorpsiyonu veya eritrosit bozunması ile oluşan Fe 2+ (ferrus), seruloplazmin tarafından hücre zarı üzerindeki transferrine (TF) bağlanan Fe 3+ (ferric, düşük çözünürlük)'ya dönüşebilir ve membran proteini TF reseptörü 1 aracılığıyla bir kompleks oluşturan TF- Fe 3+ oluşturur. Fe 2+ daha sonra kararsız

demir havuzunda ve iki değerlikli metal taşıyıcı 1 (DMT1) veya Çinko-Demir düzenleyici protein ailesi 8/14 tarafından aracılık edilen ferritinde depolanır (Frazer ve Anderson, 2014). Fazla Fe 2+, ferroportin (FPN) tarafından Fe 3+'ya oksitlenir (Bogdan ve ark.,2016). Demirin bu geri dönüşümü, hücrelerdeki demir homeostazını kontrol eder. TRF1 ekspresyonunu inhibe ederek, hücre içi demir konsantrasyonunu azaltabilir (Gammella ve ark., 2015). Bu durum da ferroptozisi etkiler.

#### **Çıkarım ve Sonuç**

Bağımsız bir hücre ölümü modu olan ferroptoz, diğer hücre ölümü türleri ile birlikte hastalıklarda da rol oynayabilir, bu da mevcut tedavi şemalarının ortak uygulanmasına olanak sağlar ve bazı hastalıklarda ilaç direnci sorunlarının çözülmesine yardımcı olur.

Otofajinin aktivasyonu ferritinde değişikliklere neden olabildiği ve otofajinin ferroptoz oluşumunda rol oynadığı anlaşılmıştır. Ferritin ile ilişkili otofaji süreci, hücrelerdeki kararsız demir içeriğini artırabilir, böylece ferroptozu teşvik edebilir. Bu nedenle ferroptoz, apoptoz, otofaji ve diğer hücre ölümü modlarının düzenlenmesinde bazı ortak noktalar vardır. Demir iyonlarındaki değişiklikler, ferroptoz 1'in oluşumunda ve gelişmesinde önemli rol oynar. Serbest hücre içi Fe2+ Fenton reaksiyonunun etkisi altında hidroksil radikalleri veya peroksit radikalleri üretebilir, böylece lipidleri daha fazla oksitleyebilir. Bununla birlikte bir başka önemli geçiş metali olan bakırın biyolojik sistemin redoks metabolizmasında yer aldığı ve hipokampal nöronal hücre hattı hücrelerinde glutamat kaynaklı oksidasyon ve erastin aracılı ferroptoz üzerinde benzer etkilere sahip olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle, belirli koşullar altında demire ek olarak, diğer metal iyonlarının da ferroptoz oluşumunu düzenleyebileceği akla gelmektedir. Bu, orijinal ferroptoz kavramına ciddi bir meydan okuma teşkil eder. Artan kanıtlar, ferroptozu inflamasyonun eşlik edebileceğini ve hücrelerin ferroptoz uyarımı yoluyla bağışıklık sistemi faktörlerini aktive edebildiğini ve inflamasyon hasarını, sinyal iletimini ve hücre büyümesini düzenlemede rol oynadığı fark edilmektedir.

Özetle, ferroptozisin keşfi, hastalık araştırmaları alanında yeni bir platform açmış ve hastalıkların oluşumu, gelişimi ve tedavisinde klinik önemi giderek ortaya çıkmıştır. Ferroptoz ile ilgili araştırmalar henüz çok yeni olmasına rağmen Ferroptoz mekanizması ve hastalıklardaki rolününün araştırılması, etkili ve yüksek oranda hedeflenmiş tedavilerin geliştirilmesi için büyük bir değere sahiptir. Bu aynı zamanda ferroptoz araştırmasının gelecekteki yönüdür.

Bu çalışma 'International Congress of Multidisciplinary Studies in Health Sciences 2022' isimli kongrede sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

#### **Kaynaklar**

Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, Magtanong L, Ford B, Tang PH, Olzmann JA (2019) The CoQ oxidoreductase FSP1 acts

- parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature* 575.7784: 688-692.
- Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, Tsuji Y (2016) Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease. *TIBS* 41.3: 274-286.
- Chu B, Kon N, Chen D, Li T, Liu T, Jiang L, Gu W (2019) ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway. *Nat. Cell Biol* 21.5: 579-591.
- Delavallée L, Mathiah N, Cabon L, Mazeraud A, Brunelle-Navas MN, Lerner LK, Susin SA (2020) Mitochondrial AIF loss causes metabolic reprogramming, caspase-independent cell death blockade, embryonic lethality, and perinatal hydrocephalus. *Mol. Metab* 40: 101027.
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Stockwell BR (2012) Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 149.5: 1060-1072.
- Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, Conrad M (2019) FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 575.7784: 693-698.
- Feng H, Stockwell BR (2018) Unsolved mysteries: How does lipid peroxidation cause ferroptosis?. *PLoS Biol* 16.5: e2006203.
- Frazer DM, Anderson GJ (2014) The regulation of iron transport. *Biofactors*, 40.2: 206-214.
- Gammella E, Recalcati S, Rybinska I, Buratti P, Cairo G (2015) Iron-induced damage in cardiomyopathy: oxidative-dependent and independent mechanisms. *Oxid. Med. Cell. Longev* 2015.
- Hangauer MJ, Viswanathan VS, Ryan MJ, Bole D, Eaton JK, Matov A, McManus MT (2017) Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition. *Nature* 551.7679: 247-250.
- Jiang L, Kon N, Li T, Wang SJ, Su T, Hibshoosh H, Gu W (2015) Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature* 520.7545: 57-62.
- Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JPF, Doll S, St Croix C, Bayir H (2017) Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat. Chem. Biol* 13.1: 81-90.
- Ou Y, Wang SJ, Li D, Chu B, Gu W (2016) Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses. *PNAS* 113.44: E6806-E6812.
- Skouta R, Dixon SJ, Wang J, Dunn DE, Orman M, Shimada K, Stockwell BR (2014) Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models. *J. Am. Chem. Soc* 136.12: 4551-4556.
- Stockwell BR, Angeli JPF, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Zhang DD (2017) Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 171.2: 273-285.
- Tarangelo A, Rodencal J, Kim JT, Magtanong L, Long JZ, Dixon SJ (2022) Nucleotide biosynthesis links glutathione metabolism to ferroptosis sensitivity. *Life Sci Alliance* 5.4.
- Viswanathan VS, Ryan MJ, Dhruv HD, Gill S, Eichhoff OM, Seashore-Ludlow B, Schreiber SL (2017) Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. *Nature* 547.7664: 453-457.
- Weiland A, Wang Y, Wu W, Lan X, Han X, Li Q, Wang J (2019) Ferroptosis and its role in diverse brain diseases. *Mol. Neurobiol* 56.7: 4880-4893.
- Wu M, Xu LG, Li X, Zhai Z, Shu HB AMID (2002) AMID, an apoptosis-inducing factor-homologous mitochondrion-associated protein, induces caspase-independent apoptosis. *Int. J. Biol. Chem* 277.28: 25617-25623.
- Wu Z, Geng Y, Lu X, Shi Y, Wu G, Zhang M, Yuan J (2019) Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis. *PNAS* 116.8: 2996-3005.
- Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, Tang D (2016) Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ* 23.3: 369-379.
- Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, Bauer AJ, Yang WS, Fridman DJ, Stockwell BR (2007) RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature* 447.7146: 865-869.
- Yang WS, Stockwell BR (2016) Ferroptosis: death by lipid peroxidation. *Trends Cell Biol* 26.3: 165-176.
- Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, Stockwell BR (2014) Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 156.1-2: 317-331.