

• 肿瘤专栏 •

# 铁死亡在黑色素瘤中作用的研究进展

姜楠(综述),陈峻江\*(审校)

(锦州医科大学附属第一医院烧伤整形外科,辽宁 锦州 121012)

**[摘要]** 黑色素瘤是最具侵袭性的皮肤癌症。尽管有不同的抗黑色素瘤治疗方法,但疗效有待提高,全球死亡例数仍在继续增加。因此,通过确定新的治疗靶点和方法,以增强靶向治疗方案将决定着黑色素瘤患者的未来治疗结果。铁死亡是一种新发现的铁依赖性、过氧化物驱动的非凋亡形式的调节性细胞死亡,在黑色素瘤的进展中起着关键作用,特别是诱导铁死亡可以抑制黑色素瘤细胞的生长。本文概述了铁死亡的分子机制及其在黑色素瘤中的作用。

**[关键词]** 黑色素瘤;铁死亡;综述文献 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.07.009

**[中图分类号]** R739.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)07-0796-06

黑色素瘤是一种高度致死的皮肤肿瘤,起源于黑色素细胞的恶性转化。尽管黑色素瘤在所有皮肤相关癌症患者中的发病率为5%,但其总病死率为80%。由于没有早期症状,黑色素瘤经常被诊断为晚期,只有10%的患者有5年的生存期<sup>[1]</sup>。在过去的几十年里,已经开发了几种抗黑色素瘤的治疗方法,包括手术切除、化疗、放射治疗、靶向治疗、免疫治疗和免疫检查点抑制剂、纳米疗法、溶瘤病毒疗法等<sup>[2]</sup>。缺乏有效治疗方法。铁依赖性、过氧化物驱动的调节性细胞死亡,即铁死亡在黑色素瘤的发展中发挥重要作用,药物可以通过诱导铁死亡途径治疗黑色素瘤。本文总结了铁死亡参与黑色素瘤的发病机制进展。

## 1 黑色素瘤

黑色素瘤是黑色素细胞来源的一种高度恶性的肿瘤,简称恶黑,恶性黑色素瘤多发生于皮肤,也可发生于黏膜(包括内脏黏膜)、眼葡萄膜、软脑膜等部位。我国人群好发于肢端皮肤(足底、足趾、手指末端和甲下等部位),约占全部肿瘤的3%。皮肤恶性黑色素瘤占皮肤恶性肿瘤的第3位(占6.8%~20%)。半数黑色素瘤患者携带构象改变的B-Raf

原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶第600位缬氨酸至谷氨酸突变(BRAF gene valine-to-glutamic acid mutation at position 600, BRAFV600E)突变<sup>[3]</sup>,其组成性激活有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径。与达卡巴嗪化疗相比, BRAFV600E抑制剂维莫非尼将客观有效率从5%提高到50%,并将6个月总生存率(overall survival, OS)从64%提高到84%。在美国食品药品监督管理局批准促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MEK)抑制剂科比替尼和曲美替尼后,组合丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)抑制和MEK抑制将5年OS从达卡巴嗪加干扰素 $\alpha$ 的7%增加到34%。靶向MAPK疗法将转移性黑色素瘤从一个快速的死刑判决重塑为一种可治疗的状态,对许多患者来说具有良好的疗效。不幸的是,在40%~60%符合条件的BRAFV600E患者中,一半的靶向治疗受试者表现出内在或发展出获得性耐药性<sup>[4]</sup>。目前缺乏针对恶性黑色素瘤的高效化疗药物,主要用于术后的辅助治疗或晚期患者的姑息治疗。因此探索黑色素瘤新的发病机制,对于黑色素瘤的治疗具有重要意义。

癌症的去分化与内在和后天对治疗的抵抗有关,黑色素瘤细胞通过逐步去分化过程产生耐药性,这使其易受铁死亡诱导剂的影响,铁死亡诱导剂提供了一种治疗方法,以黑色素瘤细胞的分化可塑性为靶向,从而提高靶向治疗和免疫治疗的效果<sup>[5]</sup>,诱导铁死亡能够抑制黑色素瘤的进展<sup>[6]</sup>。使靶向诱导铁死亡成为治疗黑色素瘤的新途径<sup>[7]</sup>。表明,铁死

[收稿日期] 2024-03-26

[基金项目] 辽宁省自然科学基金项目(2015020341)

[作者简介] 姜楠(1999-),男,蒙古族,内蒙古赤峰人,锦州医科大学附属第一医院医学硕士研究生,从事烧伤整形外科疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail: 89391341@qq.com

亡参与黑色素瘤的发病机制。

## 2 铁死亡

铁死亡是一种由细胞膜中含有磷脂的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated-fatty-acid-containing phospholipids, PUFA-PL) 的过氧化损伤驱动的、铁依赖性的调节性细胞死亡 (regulated cell death, RCD) 方式, 主要包括铁的聚集、铁依赖的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生、脂质过氧化 (lipid peroxidation, LPO) 3 个过程<sup>[8]</sup> (图 1)。铁死亡的诱导需要 2 个关键信号, 即游离铁的积累和溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7, member 11, SLC7A11) 还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH)-谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 抗氧化系统的抑制<sup>[9]</sup>。铁死亡反映了铁死亡诱导物和铁死亡防御系统之间的微妙不平衡。当包括铁依赖性 ROS 和 LPO 在内的促铁细胞凋亡因子显著超过抗氧化防御系统时, 脂质过氧化物会积聚在细胞膜上, 从而导致质膜破裂, 最终导致铁细胞凋亡<sup>[10]</sup>。LPO 的主要底物是 PUFA-PL, PUFA-PL 可以直接影响细胞膜对氧化应激的敏感性, 同等氧化应激条件下, PUFA-PL 比其他脂质组分更易发生 LPO 反应<sup>[11]</sup>。PUFA-PL 由不同的酶产生, 如酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl coenzyme A synthetase long-

chain family member 4, ACSL4) 和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 (lysophosphatidylcholine acyltransferase, LPCATs)。后者将游离多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 并入磷脂 (phospholipids, PL) 中。在存在生物活性铁的情况下, PUFA-PL 可以通过酶促芬顿反应和非酶脂质过氧化反应转化为磷脂过氧化物 (phospholipid hydroperoxides, PLOOH)<sup>[12-13]</sup>。在非酶 LPO 中, ACSL4 将 PUFA 与辅酶 A (coenzyme A, CoA) 连接以产生酰基 CoA, 酰基 CoA 可通过 LPCATs 在 PL 中再酯化以产生 PUFA-PL。乙酰辅酶 A 通过乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC) 的作用, 作为 PUFA 合成的基石<sup>[11]</sup>。一旦 PUFA-PL 并入膜环境, 花生四烯酸脂氧合酶 (arachidonate lipoxygenases, ALOX) 和细胞色素 P450 氧化还原酶 (cytochrome P450 reductase, POR) 以及不稳定铁利用分子氧 (O<sub>2</sub>) 进行过氧化反应, 生成过氧化 PUFA-PL (PUFA-PL-OH)<sup>[11, 14]</sup>。这一过程需要来自铁依赖性芬顿反应或 POR 和 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 激活的过氧化氢, 或线粒体电子运输链途径。LPO 或其二级产物如 4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 会导致血浆或细胞器膜中的孔隙形成, 从而在铁死亡的最后一步中引发细胞死亡<sup>[15]</sup>。

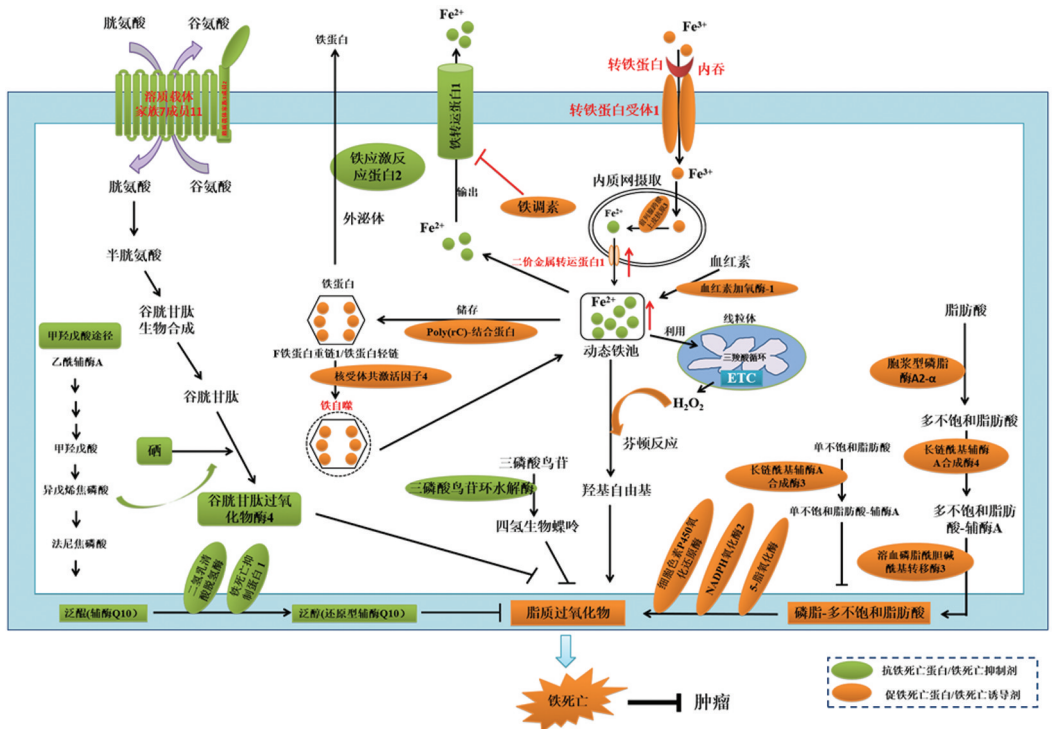


图 1 铁死亡核心分子机制及其抗肿瘤作用

### 3 铁死亡与黑色素瘤

**3.1 非编码RNA通过调控铁死亡诱导信号参与黑色素瘤恶性进展** miR-137通过直接靶向黑色素瘤细胞中的谷氨酰胺转运蛋白SLC1A5抑制铁死亡。miR-137的过表达抑制了SLC1A5,导致谷氨酰胺摄取和丙二醛积累减少。同时,内源性miR-137的失活增加了黑色素瘤细胞对铁死亡激活剂埃拉斯汀(erastin)和GPX4抑制剂RSL3诱导的铁死亡的敏感性,miR-137的敲除通过在体外和体内增强铁死亡来增加erastin的抗肿瘤活性,miR-137通过抑制谷氨酰胺裂解在铁死亡中发挥作用,并为黑色素瘤的治疗提供了一种潜在的方法<sup>[16]</sup>。miR-9的过表达通过直接与天冬氨酸转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT1)的3'-UTR结合来抑制GOT1,进而减少erastin和RSL3诱导的铁死亡。抑制miR-9的增加黑色素瘤细胞对erastin和RSL3的敏感性,而抑制miR-9导致的肿瘤细胞铁死亡可以通过抑制谷氨酰胺裂解过程来消除,因此miR-9在黑色素瘤中通过下调GOT1进而抑制铁死亡<sup>[17]</sup>。miR-130b-3p通过激活分泌性糖蛋白(dickkopf1, DKK)介导的核因子-1红系2 p45相关因子(nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, HO-1)激活进而抑制黑色素瘤铁死亡<sup>[18]</sup>。在黑色素瘤高表达的lncRNA AGAP2-AS1通过胰岛素样生长因子II mRNA结合蛋白2(insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2, IGF2BP2)介导m6A修饰稳定SLC7A11,从而抑制黑色素瘤对铁死亡的敏感性,从而促进黑色素瘤的发生,表明lncRNA AGAP2-AS1在黑色素瘤中发挥抑制铁死亡作用<sup>[19]</sup>。

**3.2 GPX4依赖性持续状态抑制铁死亡脂质过氧化赋予治疗耐药性** 越来越多的证据强调了非突变耐药机制在癌症细胞中的重要性<sup>[20]</sup>。上皮癌细胞可以去分化为间充质或混合上皮-间充质(epithelial-mesenchymal, EM),指的是表型上皮-间质可塑性(epithelial-mesenchymal plasticity, EMP)<sup>[21-23]</sup>。EMP是癌症细胞的可塑性类型之一,它定义了细胞在不同表型状态之间可逆和动态地进行变化的能力,导致获得癌症干细胞特性和对治疗的抵抗<sup>[20]</sup>。癌症细胞具有间充质状态,通常对传统疗法诱导的凋亡产生抵抗,强烈依赖GPX4,这与锌指E-盒结合同源盒1(zinc finger E-box

binding homeobox 1, ZEB1)的表达上调有关<sup>[24]</sup>。ZEB1是上皮-间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)和脂肪生成因子的驱动因素。间充质状态的癌症细胞显示PUFA-PL合成增强,可能是由于ZEB1诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )上调所致,PPAR $\gamma$ 是肝脏脂质代谢的主要调节因子<sup>[25]</sup>。高水平的ZEB1会增加细胞对铁死亡的敏感性<sup>[25]</sup>。PUFA-PL水平的提高使MM细胞对依赖GPX4生存的脂质过氧化物进行解毒,导致这些细胞极易发生铁死亡<sup>[25]</sup>。间充质样状态下的持续耐药黑色素瘤细胞非常容易受到GPX4的抑制<sup>[26]</sup>。对GPX4的依赖使来自耐药患者的黑色素瘤细胞依赖转化生长因子 $\beta$ <sup>[25]</sup>。GPX4的消融会诱导化疗耐药的A375黑色素瘤细胞死亡,这可以被铁死亡抑制剂铁抑素1(ferrostatin-1, Fer-1)逆转<sup>[27]</sup>。结合达巴芬尼和曲美替尼, Fer-1增强了携带A375 GPX4<sup>-/-</sup>细胞的异种移植小鼠的肿瘤生长,而Fer-1的停用会抑制GPX4<sup>-/-</sup>肿瘤的生长<sup>[27]</sup>。

**3.3 特异性因子调控铁死亡铁稳态机制参与黑色素瘤恶性进展** Erastin通过激活FOXO1诱导黑色素瘤中Nedd4表达,促进电压相关阴离子通道VDAC2和VDCA3泛素化降解,进而诱导肿瘤铁死亡,而Nedd4敲除抑制VDAC2/3的蛋白质降解,从而增加了黑色素瘤对铁死亡的敏感性<sup>[28]</sup>。黑色素瘤患者的单个循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)协同上调脂肪生成和铁稳态途径,从而导致肿瘤对BRAF突变体CTC的克隆培养中对BRAF抑制剂的内在和获得性抗性有关。胆固醇调节元件结合蛋白2(sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)直接诱导铁载体转铁蛋白(transferrin, TF)的转录,减少黑色素瘤CTC内动态铁池、活性氧和脂质过氧化进而减少铁死亡发生,从而导致CTC对铁死亡诱导剂的耐药性,而铁死亡抑制剂Fer-1和亲脂性抗氧化剂维生素E部分逆转除内源性TF敲低后导致的肿瘤形成抑制,表明,TF敲低后通过诱导铁死亡机制抑制肿瘤形成。而SREBP2同时转录激活GPX4,进而在促进黑色素瘤CTC对铁死亡抵抗机制中发挥作用,协同促进黑色素瘤CTC对铁死亡的抵抗,促进转录发生<sup>[29]</sup>。在高转移特性B16F10黑色素瘤细胞系中敲除SLC7A11能够抑制肿瘤细胞增殖,并抑制体内肿瘤形成能力和转移倾向,表明黑色素瘤中靶向抑制

SLC7A11 进而诱导肿瘤铁死亡成为治疗黑色素瘤的潜在途径<sup>[30]</sup>。铁调节蛋白(iron regulatory protein, IRP)在维持铁稳态方面发挥着重要作用。铁死亡诱导剂 erastin 和 RSL3 在黑色素瘤细胞中增加了 IRP1 和 IRP2 的表达。IRP1 的耗竭显著抑制了 erastin 和 RSL3 诱导的铁死亡。Erastin 和 RSL3 促进了乌头碱 1 (aconitase 1) 向 IRP1 的转变, IRP1 调节下游的铁代谢蛋白, 包括转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)、铁蛋白(ferroportin, FPN)和铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1)。此外, 在 IRP1 敲低的黑色素瘤细胞中, TfR 的过表达和 FPN 和 FTH1 的敲低显著促进了 erastin 和 RSL3 诱导的铁死亡。表明, IRP1 通过调节铁稳态, 在 erastin 和 RSL3 诱导的铁死亡中发挥重要作用<sup>[31]</sup>。磷脂酶 A2 第 VI 组(phospholipase A2 group VI, PLA2G6)在黑色素瘤组织中显著上调, 并且在体外 SK-MEL-28 和 M14 黑色素瘤细胞系中与人类黑色素细胞相比显著增加。敲低 PLA2G6 显著抑制细胞增殖、迁移和侵袭, 促进治疗细胞死亡, PLA2G6 敲低的 SK-MEL-28 和 M14 细胞中 SLC7A11/GPX4 降低、铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)和前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2) 上调, 表明 PLA2G6 在黑色素瘤中发挥癌基因作用, 并通过抑制铁死亡发挥对肿瘤的促进作用<sup>[32]</sup>。钙和代谢信号有助于黑色素瘤的侵袭性潜在的分子机制不清楚。线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  单向转运体(the mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  uniporter, MCU)复合物是钙进入线粒体基质的主要途径, 线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  单向转运体  $\alpha$  亚基(mitochondrial calcium uniporter alpha subunit, MCUA)的表达与黑色素瘤患者的生存率相关, 并且在 BRAF 激酶抑制剂耐药的黑色素瘤中降低。MCUA 的敲除抑制黑色素瘤细胞的生长并刺激迁移和侵袭。在黑色素瘤异种移植中, MCUA 敲除减少了肿瘤体积、促进肺转移。抗氧化剂增强黑色素瘤细胞迁移, 而促氧化剂减少 MCUA 敲除诱导的侵袭表型。此外, MCUA 敲除增加了黑色素瘤细胞对免疫疗法和铁死亡的抵抗力。MCUA 控制黑色素瘤的侵袭行为和治疗敏感性, 调控线粒体钙和氧化还原稳态是治疗黑色素瘤的潜在方法<sup>[33]</sup>。索拉非尼治疗会导致黑色素瘤细胞死亡, 并在 mRNA 和蛋白质水平上降低精氨酸酶 2 (arginase 2, Arg2)。Arg2 的敲除增加了脂质过氧化, 从而导致铁死亡, 并降低了 Akt 的磷酸化。

Arg2 的过度表达挽救了索拉非尼诱导的铁死亡。抑制 Arg2 能够在体外和肿瘤同种移植物模型中改善索拉非尼在黑色素瘤细胞中的抗癌活性。Arg2 通过激活 Akt/GPX4 信号通路抑制铁死亡, 对索拉非尼诱导的黑色素瘤细胞死亡进行负调控<sup>[34]</sup>。

3.4 铁死亡调控免疫影响黑色素瘤治疗 T 调节细胞(regulatory T cells, Treg)对维持免疫耐受和抑制抗肿瘤免疫至关重要。Treg 特异性 GPX4 缺失会损害免疫稳态, 导致 T 细胞受体/CD28 共同刺激下脂质过氧化物的过度积累和 Treg 细胞的铁死亡。抑制脂质过氧化物和螯合铁有效性阻断了 GPX4 缺陷 Treg 细胞的铁死亡。GPX4 缺陷的 Treg 细胞中线粒体超氧化物的产生和白细胞介素  $1\beta$  的产生, 从而促进 T 辅助 17 反应。此外, Treg 特异性切除 GPX4 抑制肿瘤生长, 同时增强抗肿瘤免疫力。表明, GPX4 可防止脂质过氧化和铁死亡, 以维持 Treg 细胞的活化和抗肿瘤免疫的抑制<sup>[35]</sup>。钙/钙调素依赖性蛋白激酶 2 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2, CaMKK2)在铁死亡中被激活, CAMKK2 通过激活 Nrf2 和抑制脂质过氧化来抑制铁死亡。CAMKK2 通过激活 AMPK 上调 Nrf2, 进而抑制铁死亡。在临床前异种移植物肿瘤模型中, 抑制 CAMKK2 通过抑制 AMPK-Nrf2 通路促进铁死亡, 并增加铁死亡诱导剂和抗 PD-1 免疫疗法的效果。总之, CAMKK2 为铁死亡抑制因子, 通过激活 AMPK-Nrf2 途径在黑色素瘤中抑制铁死亡。靶向 CAMKK2 可能是提高铁死亡诱导剂和免疫疗法治疗黑色素瘤疗效的一种潜在方法<sup>[36]</sup>。由代谢活性调节的  $\text{CD}8^+$  T 细胞寿命在癌症免疫治疗中起着重要作用。尽管在体外极化, 转移的分泌白细胞介素 9(interleukin-9, IL-9)的细胞毒性 T 淋巴细胞亚群 9( $\text{CD}8^+$  type 9 cytotoxic T cells,  $\text{CD}8^+$  Tc9)比 1 型细胞毒性 T 细胞(type 1 cytotoxic T cells, Tc1)具有更大的持久性和抗肿瘤功效, 但其潜在机制尚不清楚。肿瘤浸润的 Tc9 细胞表现出比 Tc1 细胞显著更低的脂质过氧化, Tc9 细胞表现出独特的脂质代谢程序, Tc9 细胞衍生的 IL-9 激活 STAT3, 上调脂肪酸氧化和线粒体活性, 并使 Tc9 细胞在肿瘤微环境中的脂质过氧化和对肿瘤或 ROS 诱导的铁死亡的抵抗力降低。IL-9 信号传导缺乏、抑制 STAT3 或脂肪酸氧化增加了 Tc9 细胞的脂质过氧化和铁死亡, 导致寿命和抗肿瘤能力受损。在黑色素瘤患者中, 人类 Tc9 细胞也表现出比 Tc1 细胞更

低的脂质过氧化,并且肿瘤浸润的 CD8<sup>+</sup> T 细胞比循环的 CD8<sup>+</sup> T 细胞表达更低的 IL-9 和更高的脂质过氧化和铁死亡相关基因,表明,脂质过氧化通过 IL-9/STAT3/脂肪酸氧化途径调节 Tc9 细胞寿命和抗肿瘤作用,调节 T 细胞脂质过氧化可用于增强人类癌症的 T 细胞免疫治疗<sup>[37]</sup>。

#### 4 结 语

本文综述了铁死亡参与黑色素瘤的发病机制,总结了非编码 RNA 通过调控铁死亡参与黑色素瘤恶性进展机制、GPX4 依赖性持续状态赋予治疗耐药性、特异性因子调控铁死亡参与黑色素瘤恶性进展机制,以及铁死亡调控免疫影响黑色素瘤治疗进展。然而铁死亡在黑色素瘤的详细机制还有待进一步深度挖掘,其广阔的应用前景也有待进一步开拓。首先,其他非编码 RNA 是否调控黑色素瘤铁死亡仍有待深入探索。其次,探索其他因子通过调控铁死亡在黑色素瘤中作用仍有待进一步探索。第三,表观修饰调控铁死亡在黑色素瘤中作用鲜有涉及,值得探索。总之,铁死亡在黑色素瘤发病进展中具有非常重要的地位,而靶向诱导铁死亡是治疗黑色素瘤的有希望的靶点,一种潜在的治疗方法,探索通过调控铁死亡治疗黑色素瘤也值得进一步研究。

#### [参考文献]

[1] Zeng H, You C, Zhao L, et al. Ferroptosis-associated classifier and indicator for prognostic prediction in cutaneous melanoma [J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 3658196.

[2] Isacescu E, Chiroi P, Zanoaga O, et al. Melanoma cellular signaling transduction pathways targeted by polyphenols action mechanisms [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12 (2): 407.

[3] Alqathama A. BRAF in malignant melanoma progression and metastasis: Potentials and challenges [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(4): 1103-1114.

[4] Patel H, Yacoub N, Mishra R, et al. Current advances in the treatment of BRAF-mutant melanoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 482.

[5] Tsoi J, Robert L, Paraiso K, et al. Multi-stage differentiation defines melanoma subtypes with differential vulnerability to drug-induced iron-dependent oxidative stress [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5): 890-904.e5.

[6] Wang Z, Jin D, Ma D, et al. Ferroptosis suppressed the growth of melanoma that may be related to DNA damage [J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(4): e12921.

[7] Ashrafzadeh M, Mohammadinejad R, Tavakol S, et al. Autophagy, anoikis, ferroptosis, necroptosis, and endoplasmic

reticulum stress: Potential applications in melanoma therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19471-19479.

[8] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.

[9] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(6): e20210518.

[10] Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381-396.

[11] Hadian K, Stockwell BR. SnapShot: Ferroptosis [J]. *Cell*, 2020, 181(5): 1188.e1.

[12] Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: Machinery and regulation [J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081.

[13] Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215-2227.

[14] Zou Y, Li H, Graham ET, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 302-309.

[15] Tang D, Kroemer G. Ferroptosis [J]. *Curr Biol*, 2020, 30(21): R1292-R1297.

[16] Luo M, Wu L, Zhang K, et al. miR-137 regulates ferroptosis by targeting glutamine transporter SLC1A5 in melanoma [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(8): 1457-1472.

[17] Zhang K, Wu L, Zhang P, et al. miR-9 regulates ferroptosis by targeting glutamic-oxaloacetic transaminase GOT1 in melanoma [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(11): 1566-1576.

[18] Liao Y, Jia X, Ren Y, et al. Suppressive role of microRNA-130b-3p in ferroptosis in melanoma cells correlates with DKK1 inhibition and Nrf2-HO-1 pathway activation [J]. *Hum Cell*, 2021, 34(5): 1532-1544.

[19] An L, Huang J, Ge S, et al. lncRNA AGAP2-AS1 facilitates tumorigenesis and ferroptosis resistance through SLC7A11 by IGF2BP2 pathway in melanoma [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 1972516.

[20] Boumahdi S, de Sauvage FJ. The great escape: Tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(1): 39-56.

[21] Lambert AW, Weinberg RA. Linking EMT programmes to normal and neoplastic epithelial stem cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5): 325-338.

[22] Williams ED, Gao D, Redfern A, et al. Controversies around epithelial-mesenchymal plasticity in cancer metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(12): 716-732.

[23] Yang J, Antin P, Berx G, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(6): 341-352.

[24] Krebs AM, Mitschke J, Lasierra Losada M, et al. The EMT-activator Zeb1 is a key factor for cell plasticity and promotes metastasis in pancreatic cancer [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19

- (5);518-529.
- [25] Viswanathan VS, Ryan MJ, Dhruv HD, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway[J]. *Nature*, 2017, 547(7664):453-457.
- [26] Xu T, Ding W, Ji X, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8):4900-4912.
- [27] Hangauer MJ, Viswanathan VS, Ryan MJ, et al. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition[J]. *Nature*, 2017, 551(7679):247-250.
- [28] Yang Y, Luo M, Zhang K, et al. Nedd4 ubiquitylates VDAC2/3 to suppress erastin-induced ferroptosis in melanoma[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):433.
- [29] Hong X, Roh W, Sullivan RJ, et al. The lipogenic regulator SREBP2 induces transferrin in circulating melanoma cells and suppresses ferroptosis[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(3):678-695.
- [30] Sato M, Onuma K, Domon M, et al. Loss of the cystine/glutamate antiporter in melanoma abrogates tumor metastasis and markedly increases survival rates of mice [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(11):3224-3235.
- [31] Yao F, Cui X, Zhang Y, et al. Iron regulatory protein 1 promotes ferroptosis by sustaining cellular iron homeostasis in melanoma[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(3):657.
- [32] Wang Y, Song H, Miao Q, et al. PLA2G6 silencing suppresses melanoma progression and affects ferroptosis revealed by quantitative proteomics[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:819235.
- [33] Stejerean-Todoran I, Zimmermann K, Gibhardt CS, et al. MCU controls melanoma progression through a redox-controlled phenotype switch[J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(11):e54746.
- [34] Yu Y, Ren Y, Wang C, et al. Arginase 2 negatively regulates sorafenib-induced cell death by mediating ferroptosis in melanoma[J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2022, 54(11):1658-1670.
- [35] Xu C, Sun S, Johnson T, et al. The glutathione peroxidase Gpx4 prevents lipid peroxidation and ferroptosis to sustain Treg cell activation and suppression of antitumor immunity [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(11):109235.
- [36] Wang S, Yi X, Wu Z, et al. CAMKK2 defines ferroptosis sensitivity of melanoma cells by regulating AMPK-NRF2 pathway[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(1):189-200.e8.
- [37] Xiao L, Ma X, Ye L, et al. IL-9/STAT3/fatty acid oxidation-mediated lipid peroxidation contributes to Tc9 cell longevity and enhanced antitumor activity[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(7):e153247.

(本文编辑:赵丽洁)