

• 肿瘤专栏 •

m⁶A 介导的表观遗传修饰调控铁死亡在肝细胞癌生物学中作用研究进展

刘春丽¹(综述),朱 磊^{2*},郝丹丹³(审校)

(1.赤峰学院附属医院普外三科,内蒙古 赤峰 024005;2.赤峰学院附属医院检验科,内蒙古 赤峰 024005;
3.赤峰学院医学部基础医学院生理学教研室,内蒙古 赤峰 024000)

[摘要] 铁死亡一种由脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)驱动的铁依赖性的非凋亡性调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)方式,在调节肿瘤生物学中起着关键作用。失调的表观遗传修饰动态驱动异常转录过程,促进肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)生物学。越来越多的研究表明, N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m⁶A)介导的表观遗传修饰可以调节 HCC 中的铁细胞凋亡。本文首先简要总结了铁死亡的核心分子机制,然后简要讨论了 m⁶A 表观遗传修饰的作用,最后详细描述了 m⁶A 修饰调控铁死亡在 HCC 发生中的作用机制进展。

[关键词] 肝肿瘤;铁死亡;m⁶A 修饰 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.08.006

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)08-0900-06

铁死亡一种由脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)驱动的铁依赖性的非凋亡性调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)方式^[1]。细胞内铁浓度失衡引起,导致 LPO 增强。铁死亡失调是导致包括肿瘤在内的多种致疾病发病的重要因素^[1]。而包括表观遗传学修饰等精确调控机制调控铁死亡^[2]。N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m⁶A)是高等生物 mRNA 上最为普遍的转录后修饰,是发生在 RNA 水平的重要表观遗传学修饰机制之一,影响肿瘤的发生发展。研究表明, m⁶A 修饰调节肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的铁死亡。本文首先简要概述了铁死亡分子机制,然后简要讨论了 m⁶A 介导的表观遗传过程,最后详细总结了 m⁶A 介导的表观遗传修饰调控 HCC 中铁死亡的机制。

1 铁死亡的分子机制

铁死亡是 2012 年提出的一种由铁依赖性、脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)引起的非凋亡形式的调节性细胞死亡方式^[1,3-5]。铁死亡反映了铁

死亡防御系统和促进因素之间的不平衡^[1]。当后者取代前者时,致命的脂质过氧化物会积聚在细胞膜上,导致膜破裂和细胞死亡。铁死亡的关键特征包括细胞内铁稳态失衡、膜 LPO 和抗氧化防御体系的失衡。游离铁的积累和抗氧化系统溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)/谷胱甘肽 (glutathione, GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 通路受到抑制是铁死亡发生的两个关键启动信号。在铁死亡过程中,酯酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 使多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 酯化生成 PUFA-CoA, 随后溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 将 PUFA-CoA 掺入磷脂膜。PUFA 极易发生过氧化,从而破坏脂质双层,破坏膜功能。铁死亡的最后一步是 LPO 或其产物(如 4-HNE 和 MDA)直接或间接诱导细胞器膜上形成孔隙,触发细胞死亡。生物化学上,细胞内 GSH 的耗尽和 GPX4 的活性失活导致细胞铁死亡,因为 GPX4 催化的还原反应不能消除过量产生的脂质过氧化物^[6]。

细胞抗氧化系统构成铁死亡防御系统,直接中和脂质过氧化物。存在主要的 6 个具有特定的亚细胞定位的铁死亡防御系统^[7]。

1.1 SLC7A11-GSH-GPX4 轴 SLC7A11-GSH-

[收稿日期] 2025-01-20

[基金项目] 内蒙古自然科学基金(2022MS08032)

[作者简介] 刘春丽(1984-),女,内蒙古赤峰人,赤峰学院附属医院主管护师,医学学士,从事肿瘤生物标志物发现研究。

* 通信作者。E-mail:995006979@qq.com

GPX4 轴是第一个发现并明确定义的铁死亡防御系统^[8-9]。因此,GPX4 已被确定为铁死亡的关键抑制剂^[10-14]。GPX4 是一种脂质修复酶^[15-16],它将 LOOH 转化为无毒的 PL 醇,同时将两种还原型 GSH 氧化为氧化型谷胱甘肽^[17-18]。溶质载体家族 3 成员 2,也称为 System Xc⁻^[19-20]和 SLC7A11,也称为 xCT,介导反转运蛋白活性,通过该活性输出细胞内谷氨酸和输入细胞外胱氨酸^[19,21]。然后使用胞质 NADPH 将胱氨酸还原为半胱氨酸,半胱氨酸作为 GSH 的前体发挥作用,GSH 是 GPX4 诱导的 LPO 解毒所需的辅因子^[20]。

1.2 铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)-CoQH2 系统 泛醌,又叫辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 是线粒体和不同膜的一种成分,是抑制 LPO 和铁死亡的第二种内源性防御系统。FSP1 定位于质膜,并首次被发现是独立于 GPX4、GSH 非依赖性铁死亡抑制蛋白^[22-23],其作为 NAD(P)H-依赖性氧化还原酶 [NAD(P)H-dependent oxidoreductase],将泛醌还原成泛醇,泛醇又叫还原型 CoQ10 (CoQH2)。CoQH2 可以捕获脂质过氧化自由基,从而抑制脂质过氧化和铁死亡发生。FSP1 通过修复质膜损伤和激活内吞体运输必需分选复合物 III (endosomal sorting complex required for transport III, ESCRT-III) 来阻止铁死亡^[24-25]。

1.3 GTP 环水解酶 1 (GTP cyclohydrolase 1, GCH1)-四氢生物蝶呤 (BH4) 系统 GCH1-BH4 系统是第二个不依赖于 GPX4 的铁死亡防御系统,GCH1 介导自由基捕获抗氧化剂 BH4 的产生,BH4 作为芳香族氨基酸羟化酶的辅因子发挥作用^[26-27]。

1.4 DHODH-CoQH2 系统 二氢乳清酸脱氢酶 (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)-泛醇 (CoQH2) 系统是被发现的第三个独立于 GPX4 的铁死亡防御系统,其对线粒体脂质过氧化物进行解毒,补偿 GPX4 损失^[28]。最初发现参与嘧啶合成的 DHODH 在线粒体内膜中将 CoQ10 还原为 CoQH2,从而还原线粒体 CoQ10,类似于 FSP1 在线粒体外膜中的功能^[28]。一旦 GPX4 急性失活,DHODH 介导的流量显著增加,以促进 CoQH2 的产生,从而中和 LPO 并阻止线粒体来源的铁死亡^[28]。

1.5 磷脂修饰酶 O-酰基转移酶结构域 1/2 (membrane bound O-acyltransferase domain containing 1, MBOAT1)-磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE)-单不饱和脂肪酸

(monounsaturated fatty acid, MUFA) 系统 MBOAT1/2-MUFA 系统是新发现的一种独立于 GPX4 和 FSP1 的铁死亡防御系统。在此系统中,MBOAT1 和 MBOAT2 发挥抑制铁死亡的作用^[29]。PE-PUFA 是 LPO 的首选底物,决定了细胞对铁死亡的敏感性^[30-31]。作为赖氨酰-磷脂酰基转移酶 (lyso-PL acyltransferase, LPLAT),膜结合的 MBOAT2 选择性地将 MUFA 转移到赖氨酰磷脂酰乙醇胺 (Lyso-PE) 中,从而降低细胞 PE-PUFA 并增加细胞 PE-MUFA,最终抑制铁死亡。雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 和雄激素受体 (androgen receptor, AR) 分别直接转录上调 MBOAT1 和 MBOAT2。同时,ER 或 AR 拮抗剂增强了铁死亡诱导剂在 AR⁺ 前列腺癌和 ER⁺ 乳腺癌中的抗肿瘤活性,即使在具有耐药性的肿瘤中也是如此。

1.6 板条甾醇氧化酶 (sterol C5-desaturase, SC5D)-7-脱氢胆固醇 (7-dehydrocholesterol, 7-DHC) 轴 SC5D-7-DHC 轴是 2024 年发现的一种新的铁死亡抑制剂^[32-33]。7-DHC 在内质网中合成而存在于细胞膜和线粒体上,其作为铁死亡的天然抑制剂。7-DHC 产生于胆固醇合成途径中,该途径包括酵母甾醇/泡沫甾醇的中间体以及酶 EBP、SC5D 和 DHCR7^[32-33]。当自由基攻击磷脂时,脂质被氧化并碎裂。7-DHC 通过转移磷脂的过氧化途径,捕获自由基并抑制质膜和线粒体中的脂质过氧化,从而减轻铁死亡^[32-33]。

2 m⁶A 介导的表观遗传修饰与肿瘤

表观遗传是一个动态和可逆的过程,在不改变 DNA 序列的情况下调节基因表达^[34-35]。表观遗传学调控有 4 种主要机制,包括 DNA 甲基化、染色质结构调控、组蛋白翻译后修饰 (PTM) 和非编码 RNA 调控^[34-35]。DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调节是已被充分研究的常见表观遗传学调节机制^[36]。作为表观遗传调控的一个重要层,RNA m⁶A 修饰最近通过调控 RNA 代谢 (包括 RNA 剪接、输出、翻译和衰变) 与肿瘤的各种生物学特征联系在一起。甲基转移酶 (“writers”)、去甲基化酶 (“erasers”) 和 m⁶A 结合蛋白 (“readers”) 统称 m⁶A 调控蛋白 (m⁶A regulator proteins)。异常 m⁶A 修饰是一种由 m⁶A 调控蛋白介导的动态可逆转录后 RNA 修饰。m⁶A 甲基转移酶包括包括 METTL3、METTL14、METTL16、METTL5、WTAP、VIRMA (KIAA1429)、RBM15、RBM15B、

ZCCHC4、ZC3H13 和 METTL4^[37]；m⁶A 结合蛋白包括 YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3、IGF2BP1、IGF2BP2、IGF2BP3、YTHDC1、YTHDC2、HNRNPA2B1、HNRNPG、HNRNPC、eIF3、FMRP 和 PRRC2A^[37]；去甲基化酶包括 FTO、ALKBH3 和 ALKBH5^[37]。研究表明，与肿瘤的发生、发展、耐药等相关^[38]。最近研究显示 m⁶A 修饰调节肿瘤

中的铁死亡。

3 HCC 中 m⁶A 修饰调控铁死亡机制

新的研究表明，m⁶A 修饰调节 HCC 中的铁死亡，m⁶A 修饰通过调控铁死亡关键因子实现对肿瘤中铁死亡的调控作用，见表 1。

表 1 m⁶A 介导的表观遗传修饰对 HCC 中铁死亡的调控

甲基转移酶	m ⁶ A 结合蛋白	铁死亡靶标	对铁死亡影响	生物学作用	参考文献
METTL3	IGF2BP1	SLC7A11	↓	METTL3 通过 IGF2BP1 介导的 m ⁶ A 修饰稳定 SLC7A11 mRNA，从而增强肝母细胞瘤(HB)的铁死亡抗性	[39]
KIAA1429	—	SLC7A11	↓	KIAA1429 可稳定 SLC7A11	[40]
—	IGF2BP3	SLC7A11	↓	LINC00942 募集 IGF2BP3 以稳定 SLC7A11，抑制铁死亡并诱导 Treg 介导的免疫抑制	[41]
—	YTHDF2	FSP1	↓	HDLBP 通过稳定 lncFAL，阻止 Trim69 介导的 FSP1 多泛素化降解和铁死亡。YTHDF2 以 m ⁶ A 依赖的方式增强 lncFAL 的剪接	[42]
—	IGF2BP3	Nrf2	↓	IGF2BP3 通过稳定 Nrf2 mRNA 抵抗索拉非尼诱导的铁死亡	[43]
METTL3； WTAP	YTHDF2	ACSL5	↓	在常氧和缺氧条件下，METTL3 和 WTAP 分别通过 m ⁶ A-YTHDF2 依赖性途径介导 PPARGC1A 的降解	[44]
METTL16	IGF2BP2	Lactotransferrin	↓	METTL16 通过稳定 SENP3 mRNA 抑制 HCC 铁死亡，并通过去 SUMO 化上调 LTF 表达	[45]
WTAP	YTHDC2	ATG5	↑	YTHDC2 结合 WTAP 修饰的 ATG5 mRNA，促进铁蛋白自噬(ferritinophagy)和铁死亡	[46]
—	IGF2BP3	RRM2	↓	IGF2BP3 通过 m ⁶ A 依赖性调控 RRM2 mRNA 抑制铁死亡，从而促进 HCC 进展	[47]
WTAP	IGF2BP1	PARK7	↓	WTAP 介导的 CircCMTM3 m ⁶ A 修饰通过募集 IGF2BP1 稳定 PARK7，抑制铁死亡并促进致癌	[48]
WTAP	—	NOA1	↓	WTAP 调控 NOA1 的 m ⁶ A 甲基化，激活 GPX4 轴以抑制铁死亡	[49]
METTL3	YTHDF3	DECRI	↑	METTL3 与 Lnc HNF4A-AS1 相互作用，导致 DECRI mRNA 的 m ⁶ A 修饰，通过 YTHDF3 依赖性 mRNA 降解降低 DECRI 表达。HNF4A-AS1 的减少会上调 DECRI 过表达并降低细胞内多不饱和脂肪酸(PUFA)含量，从而增强对索拉非尼诱导铁死亡的抵抗	[50]

3.1 m⁶A 靶向 SLC7A11 m⁶A 阅读器 YT521-B 同源结构域包含 2 的下调与肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 的不良临床结果有关。METTL3 介导的 m⁶A 修饰通过防止去烯基化来稳定肝母细胞瘤细胞中的 SLC7A11 mRNA，从而增加其表达并促进铁死亡抗性。IGF2BP1 促进了这一过程，它识别 m⁶A 修饰的 SLC7A11 mRNA，强调了 METTL3 在增强肝母细胞瘤细胞抗铁凋亡机制中的作用^[39]。KIAA1429 通过 m⁶A 依赖性的转录后修饰上调 SLC7A11 的表达，有助于 HCC 细胞的铁死亡抗性。因此，靶向 KIAA1429 可以提高铁死亡的敏感性并抑制 HCC 的进展^[40]。LINC00942 通过 IGF2BP3 募集稳定 SLC7A11 mRNA，促进铁死亡抗性并诱导免疫抑制性 Treg 细胞转化。沉默 LINC00942 可抑制肿瘤增殖，增强铁死亡，并增加 Treg 细胞活性，突出其在免疫调节和铁死亡抵抗中的双重作用。沉默 LINC00942 对小鼠具有抗癌作

用，并增加 FOXP3+CD25+T 细胞的数量，同时增强铁死亡^[41]。

3.2 m⁶A 靶向 FSP1 铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 首个被鉴定不依赖于 GPX4 在铁死亡防御系统，进而抑制铁死亡的发生^[22-23]。FSP1 作为 NAD(P)H 依赖性氧化还原酶发挥作用，还原泛醌(也称为辅酶 Q10 或辅酶 Q10)以再生还原形式的辅酶 Q10 泛醌醇(辅酶 Q10-H2)，其也可以捕获脂质过氧化自由基，从而抑制脂质过氧化和铁死亡。HDLBP 以 m⁶A 依赖的方式稳定长非编码 RNA lncFAL，由 YTHDF2 介导。lncFAL 直接与 FSP1 相互作用，阻止其 Trim69 介导的泛素化和降解。这种稳定的相互作用增强了 HCC 的抗铁死亡能力^[42]。

3.3 m⁶A 靶向 Nrf2 Nrf2 是机体中重要抗氧化反应通路。在生理条件下主要定位于细胞质内的 Nrf2 与其上游调控因子 Keap1 结合，经泛素蛋白酶

途径降解,使 Nrf2 维持在基础水平^[51]。在铁死亡途径中,Nrf2 调控 SLC7A11/GPX4 和谷氨酸一半胱氨酸连接酶(glutamate-cysteine ligase, GCLC)、铁代谢基因转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TfR1)、膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)和血红素加氧酶 1(HO-1)和铁蛋白(ferritin)。因此,Nrf2 是铁死亡的关键调节因子,Nrf2 的上调能够抑制铁死亡发生^[52-54]。IGF2BP3 通过 m⁶A 修饰稳定 Nrf2 mRNA,抑制索拉非尼诱导的 HCC 细胞铁死亡。沉默 IGF2BP3 通过促进铁死亡来提高索拉非尼的疗效,将 IGF2BP3 定位为改善治疗结果的治疗靶点,这表明了一种新的抗癌策略,旨在通过抑制 IGF2BP3 来提高索拉非尼的疗效^[43]。

3.4 m⁶A 靶向 ACSL5 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅活化因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PPARGC1A)与 HCC 有关,其在 HCC 中的低表达,并且与预后不良有关。低表达的 PPARGC1A 导致 WNT/ β -catenin 的激活,从而诱导骨形态发生蛋白和激活素膜结合抑制剂(bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor, BAMBI)激活,从而抑制 TGF- β /SMAD 信号通路,导致 ACSL5 的活性收到抑制和减少铁死亡的发生,从而降低乐伐替尼敏感性和促进 HCC 进展。进一步研究发现 m⁶A 修饰导致 HCC 中 PPARGC1A 低表达。乐伐替尼增加 METTL3 表达,而敲低 METTL3 增加 PPARGC1A 的 mRNA 和蛋白水平,敲低 METTL3 降低 PPARGC1A 的 m⁶A 修饰水平,沉默 YTHDF2 可提高 PPARGC1A 的 mRNA 和蛋白表达,YTHDF2 可以直接与 PPARGC1A mRNA 结合。METTL3 或 YTHDF2 的敲除在放线菌素 D 诱导的转录抑制后保持了 PPARGC1A 的稳定性,这表明 METTL3 以 m⁶A-YTHDF2 依赖的方式降低了 HCC 中 PPARGC1A mRNA 的稳定性^[44]。二甲双胍通过抑制 METTL3 减少其 m⁶A 修饰恢复 PPARGC1A 的表达,二甲双胍可能对 PPARGC1A 失调的 HCC 患者有益。

3.5 m⁶A 靶向其他靶点 METTL16 与 IGF2BP2 合作,通过 m⁶A 修饰稳定 SENP3 mRNA,从而通过 SUMO 化抑制蛋白酶体介导的乳转铁蛋白(lactotransferrin, LTF)降解。升高的 LTF 螯合游离铁,减少不稳定铁池,抑制铁死亡。METTL16 在促进肝细胞癌生长中的作用突显了其铁死亡抗性的关系。这些结果表明,METTL16 通过稳定 HCC 中的 SENP3 mRNA,通过 SUMOylation 依赖性

上调 LTF 来抑制铁死亡,从而促进 HCC 的发展^[45]。YTHDC2 结合 WTAP 介导的 m⁶A 修饰的 ATG5 mRNA,增强其翻译和表达。ATG5 水平升高会引发铁素体吞噬,这是一种释放游离铁并诱导铁死亡的机制。该途径强调了 YTHDC2 在 HCC 中的促铁凋亡作用^[46]。Li 等^[46]报道了核糖核苷酸还原酶调节亚基 M2(ribonucleotide reductase regulatory subunit M2,RRM2),RRM2 是编码核糖核苷酸还原酶的两个不同亚基之一。有研究^[47]表明,RRM2 能够促进前列腺癌、胶质母细胞瘤及乳腺癌等肿瘤的进展。RRM2 通过谷胱甘肽合成酶刺激 GSH 合成,在肝癌细胞中发挥抗铁死亡作用。进一步机制研究^[47]表明,转录因子叉头框 M1(transcription factor forkhead box M1,FOXM1)诱导 IGF2BP3 上调,后者通过 m⁶A 依赖性调节 RRM2 mRNA 进而抑制铁死亡,促进 HCC 细胞恶性行为和巨噬细胞 M2 极化,因此靶向 FOXM1/IGF2BP3/RRM2 增强铁死亡可能被用作 HCC 的有效治疗策略。WTAP 介导的 circCMTM3 m⁶A 修饰通过结合 IGF2BP1 抑制铁死亡,IGF2BP1 有助于稳定 PARK7 mRNA。这一途径增强了 HCC 的铁细胞凋亡抵抗力和致癌作用^[48]。

HCC 肿瘤组织中的 WTAP、METLL14 和 YTHDF3 明显降低。WTAP 的下降最为明显。在 HCC 细胞中条件敲除 WTAP 可诱导线粒体损伤,表现为线粒体较小和线粒体膜间隙压缩,线粒体膜电位降低,而 WTAP 过表达可以逆转这种作用^[49]。WTAP 敲除或过表达可分别促进或抑制 GPX4 的表达,进一步的研究表明,WTAP 敲除后,细胞的 GSH/GSSG 水平显著升高,Fe²⁺ 浓度明显降低,在 WTAP 过表达的细胞中观察到相反的结果,表明 WTAP 诱导铁死亡^[49]。进一步机制研究显示 WTAP 调节 NOA1 的 m⁶A 甲基化,进而负调控一氧化氮相关蛋白 1(Nitric oxide-associated protein 1,NOA1)^[49]。总之,WTAP 可能影响 NOA1 的 m⁶A 甲基化,诱导线粒体损伤,同时激活 GPX4 轴抑制脂质氧化,导致 HCC 的发生。Lnc HNF4A-AS1 在对索拉非尼耐药的 HCC 癌组织中低表达^[50]。Lnc HNF4A-AS1 过表达逆转了 HCC 细胞对索拉非尼的耐药性^[51]。机制研究显示,Lnc HNF4A-AS1 与 METTL3 相互作用,导致 DECR1 mRNA 的 m⁶A 修饰,随后通过 YTHDF3 依赖性 mRNA 降解降低二烯酰辅酶 A 还原酶(dienoyl-coenzyme A reductase, DECR1)表达,因此,Lnc HNF4A-AS1 水平的降低导致 DECR1 过表达,导

致细胞内导致细胞内多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 含量降低, 并促进对索拉非尼诱导的 HCC 铁死亡的抵抗^[52]。Lnc HNF4A-AS1 通过促进 METTL3/m⁶A/YTHDF3 介导的 DECR1 mRNA 降解, 导致细胞内 PUFA 积累, 进而导致索拉非尼诱导的铁死亡, 从而抑制 HCC 中的索拉非尼耐药性^[53]。Lnc HNF4A-AS1 通过减少 m⁶A 介导的 DECR1 降解导致索拉非尼抗性, 这进一步有助于减少细胞内 PUFA, 从而抑制 PUFA 依赖性铁死亡^[54]。

4 结 语

m⁶A 介导的表观遗传修饰广泛参与肿瘤生物学。m⁶A 通过调控铁死亡关键调节因子, 进而在多种中调控铁死亡。但 m⁶A 调控铁死亡在 HCC 中的作用仍有待深入研究, 首先, 目前研究显示 m⁶A 甲基转移酶 METTL3、METTL16、WTAP、KIAA1429, m⁶A 结合蛋白 YTHDF2、YTHDF3、IGF2BP3、YTHDC2 和 IGF2BP3 调控 HCC 中铁死亡, 其它 m⁶A 甲基转移酶和 m⁶A 结合蛋白是否调控 HCC 铁死亡仍有待深入研究。其次, 去甲基化酶包括 FTO、ALKBH3 和 ALKBH5 在 HCC 中是否调控铁死亡尚缺乏。第三, 目前研究显示在 HCC 中, m⁶A 主要靶向 SLC7A11、Nrf2 和 FSP1 等, 但其是否调控死亡的其他靶点, 如对 ACSL4 的调控和对铁代谢通路关键酶的调控, 都值得进一步深入探讨。第四, 目前研究显示 LncRNA 与 m⁶A 调节蛋白协同作用, 调控 HCC 中国铁死亡, 但是其它非编码 RNA, 如 miRNA 和 circRNA 是否与 m⁶A 调节蛋白协同作用调控 HCC 中铁死亡仍有待深入探索。总之, m⁶A 修饰调控 HCC 中铁死亡是一个方兴未艾的探索领域, 探索 m⁶A 修饰调控 HCC 中铁死亡的其它机制, 为靶向干预 HCC 奠定基础。

[参考文献]

- [1] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14):2401-2421.
- [2] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107-125.
- [3] 王金红, 郝丹丹, 王玉敏. 非编码 RNA 调控铁死亡介导肺癌耐药研究进展[J]. *河北医科大学学报*, 2025, 46(7):792-795.
- [4] 李林林, 郝丹丹, 王玉敏. 非编码 RNA 调控铁死亡在肝细胞癌中作用的研究进展[J]. *河北医科大学学报*, 2024, 45(2):191-195.
- [5] 姜楠, 陈峻江. 铁死亡在黑色素瘤中作用的研究进展[J]. *河北医科大学学报*, 2025, 46(7):796-801.
- [6] Yu Y, Yan Y, Niu F, et al. Ferroptosis: A cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1):193.
- [7] Gu Y, Li Y, Wang J, et al. Targeting ferroptosis: Paving new roads for drug design and discovery[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 247:115015.
- [8] Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7):381-396.
- [9] Sun Y, Xia X, Basnet D, et al. Mechanisms of ferroptosis and emerging links to the pathology of neurodegenerative diseases[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:904152.
- [10] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [11] Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12):1180-1191.
- [12] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2):317-331.
- [13] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis[J]. *Cell*, 2018, 172(3):409-422.e21.
- [14] Forcina GC, Dixon SJ. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. *Proteomics*, 2019, 19(18):e1800311.
- [15] Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(5):3289-3303.
- [16] Brigelius-Flohé R, Flohé L. Regulatory phenomena in the glutathione peroxidase superfamily [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33(7):498-516.
- [17] Ursini F, Maiorino M, Valente M, et al. Purification from pig liver of a protein which protects liposomes and biomembranes from peroxidative degradation and exhibits glutathione peroxidase activity on phosphatidylcholine hydroperoxides[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1982, 710(2):197-211.
- [18] Seibt TM, Proneth B, Conrad M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133:144-152.
- [19] Sato H, Tamba M, Ishii T, et al. Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(17):11455-11458.
- [20] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: Ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8):599-620.
- [21] Koppula P, Zhang Y, Zhuang L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1):12.
- [22] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ

- oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [23] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [24] Dai E, Zhang W, Cong D, et al. AIFM2 blocks ferroptosis independent of ubiquinol metabolism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523(4): 966-971.
- [25] Pedrera L, Espiritu RA, Ros U, et al. Ferroptotic pores induce Ca²⁺ fluxes and ESCRT-III activation to modulate cell death kinetics [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(5): 1644-1657.
- [26] Kraft V, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP Cyclohydrolase 1/ tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41-53.
- [27] Soula M, Weber RA, Zilka O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12): 1351-1360.
- [28] Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590.
- [29] Liang D, Feng Y, Zandkarimi F, et al. Ferroptosis surveillance independent of GPX4 and differentially regulated by sex hormones [J]. *Cell*, 2023, 86(13): 2748-2764.
- [30] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [31] Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.
- [32] Freitas FP, Alborzinia H, Dos Santos AF, et al. 7-Dehydrocholesterol is an endogenous suppressor of ferroptosis [J]. *Nature*, 2024, 626(7998): 401-410.
- [33] Li Y, Ran Q, Duan Q, et al. 7-dehydrocholesterol dictates ferroptosis sensitivity [J]. *Nature*, 2024, 626(7998): 411-418.
- [34] Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease [J]. *Nature*, 2019, 571(7766): 489-499.
- [35] Cao J, Yan Q. Cancer epigenetics, tumor immunity, and immunotherapy [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(7): 580-592.
- [36] Wang N, Ma T, Yu B. Targeting epigenetic regulators to overcome drug resistance in cancers [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 69.
- [37] Deng LJ, Deng WQ, Fan SR, et al. m⁶A modification: Recent advances, anticancer targeted drug discovery and beyond [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 52.
- [38] Zhuang H, Yu B, Tao D, et al. The role of m⁶A methylation in therapy resistance in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 91.
- [39] Liu L, He J, Sun G, et al. The N⁶-methyladenosine modification enhances ferroptosis resistance through inhibiting SLC7A11 mRNA deadenylation in hepatoblastoma [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(5): e778.
- [40] Wang H, Chen W, Cui Y, et al. KIAA1429 protects hepatocellular carcinoma cells from ferroptotic cell death with a m⁶A-dependent posttranscriptional modification of SLC7A11 [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(24): 4118-4132.
- [41] Jin D, Hui Y, Liu D, et al. LINC00942 inhibits ferroptosis and induces the immunosuppression of regulatory T cells by recruiting IGF2BP3/SLC7A11 in hepatocellular carcinoma [J]. *Funct Integr Genomics*, 2024, 24(1): 29.
- [42] Yuan J, Lv T, Yang J, et al. HDLBP-stabilized lncFAL inhibits ferroptosis vulnerability by diminishing Trim69-dependent FSP1 degradation in hepatocellular carcinoma [J]. *Redox Biol*, 2022, 58: 102546.
- [43] Lu Z, Yang H, Shao Y, et al. IGF2BP3-NRF2 axis regulates ferroptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 627: 103-110.
- [44] Zhang Q, Xiong L, Wei T, et al. Hypoxia-responsive PPARG1A/BAMBI/ACSL5 axis promotes progression and resistance to lenvatinib in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2023, 42(19): 1509-1523.
- [45] Wang J, Xiu M, Wang J, et al. METTL16-SEN3-LTF axis confers ferroptosis resistance and facilitates tumorigenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 78.
- [46] Li Y, Guo M, Qiu Y, et al. Autophagy activation is required for N⁶-methyladenosine modification to regulate ferroptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Redox Biol*, 2024, 69: 102971.
- [47] Gao H, Shi L, Liu J, et al. FOXM1-activated IGF2BP3 promotes cell malignant phenotypes and M2 macrophage polarization in hepatocellular carcinoma by inhibiting ferroptosis via stabilizing RRM2 mRNA in an m⁶A-dependent manner [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(5): 3051-3066.
- [48] Chen S, Xia H, Sheng L. WTAP-mediated m⁶A modification on circCMTM3 inhibits hepatocellular carcinoma ferroptosis by recruiting IGF2BP1 to increase PARK7 stability [J]. *Dig Liver Dis*, 2023, 55(7): 967-981.
- [49] Liu S, Shang M, Gong J, et al. WTAP regulates Mitochondrial damage and Lipid oxidation in HCC by NOA1 mediated m⁶A modification [J]. *J Cancer*, 2025, 16(1): 315-330.
- [50] Zhao Y, Han S, Zeng Z, et al. Decreased lncRNA HNF4A-AS1 facilitates resistance to sorafenib-induced ferroptosis of hepatocellular carcinoma by reprogramming lipid metabolism [J]. *Theranostics*, 2024, 14(18): 7088-7110.
- [51] Cuadrado A, Rojo AI, Wells G, et al. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(4): 295-317.
- [52] Kajarabille N, Latunde-Dada GO. Programmed cell-death by ferroptosis: Antioxidants as mitigators [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4968.
- [53] Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2019, 23: 101107.
- [54] Qu Z, Sun J, Zhang W, et al. Transcription factor NRF2 as a promising therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159: 87-102.