

· 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.05.010

铁死亡抑制蛋白 1 在肿瘤中的作用

李寒童, 李悦凡, 周妍, 王琳✉

(西安医学院口腔医学院, 陕西 西安 710075)

【摘要】 铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1) 是铁死亡过程中的关键抑制因子, 能够阻止细胞死亡, 具有重要的生物学功能和潜在的临床应用价值。本研究详细探讨了 FSP1 的发现背景、基因定位与结构特性, 以及其在抑制铁死亡和促进细胞凋亡中的双重作用。临床研究已经开发出针对 FSP1 的抑制剂, 如铁死亡抑制蛋白 1 抑制剂 (iFSP1) 和相分离诱导型铁死亡抑制蛋白 1 抑制剂 (icFSP1), 未来的研究将进一步探讨 FSP1 的表达调控机制、与肿瘤免疫逃逸的关联以及其作为肿瘤预后和治疗反应监测指标的潜力。

【关键词】 铁死亡; 铁死亡抑制蛋白 1; 肿瘤; 铁死亡抑制蛋白 1 抑制剂; 相分离诱导型铁死亡抑制蛋白 1 抑制剂

The role of ferroptosis suppressor protein 1 in tumors

Li Hantong, Li Yuefan, ZHOU Yan, WANG Lin ✉

(School of Stomatology, Xi'an Medical University, Xi'an 710075, China)

Corresponding author: WANG Lin, E-mail: wanglin@xxyi.edu.cn

【Abstract】 Ferroptosis suppressor protein 1 (FSP1) is a key suppressor in the process of ferroptosis, which can prevent cell death and has important biological functions and potential value in clinical application. In this article, the discovery background, gene localization and structural characteristics of FSP1, as well as its dual role in inhibiting ferroptosis and promoting apoptosis were explicitly discussed. In clinical researches, FSP1 inhibitors, such as iFSP1 and icFSP1, have been developed. Subsequently, the regulatory mechanisms of FSP1 expression, its association with tumor immune escape, and its potential as a monitoring indicator for tumor prognosis and therapeutic response will be investigated.

【Key words】 Ferroptosis; Ferroptosis suppressor protein 1; Tumor; iFSP1; icFSP1

在现代癌症研究与治疗领域, 细胞死亡方式的多样性及其调控机制日益受到重视。其中, 铁死亡作为一种新近揭示的非凋亡形式的程序性细胞死亡, 因其在多种疾病特别是恶性肿瘤中的核心作用而备受关注。铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1) 作为调控此过程的关键分子, 深入理解其功能及作用机制对于肿瘤治疗策略的创新具有重要意义。本文通过全面梳理 FSP1 的发现历程、分子特征、生物学功能及其在肿瘤发展中的角色, 探讨其在临床治疗中的应用前景, 旨在提供一个全面的 FSP1 研究概况, 为未来 FSP1 相关的癌症治疗研究和临床应用提供理论基础和新的思路。

1 FSP1

1.1 FSP1 的发现与分子定义

FSP1 最初被描述为 p53 响应基因, p53 可以结合到 FSP1 启动子区域中的 p53 响应元件上, 从而调控其表达^[1]。2002 年, 有学者研究发现, FSP1 是一种 NAD(P)H 依赖性泛醌氧化还原酶, 属于黄素蛋白凋亡诱导因子 (AIF) 家族成员, 故将其更名为 AIF 同源线粒体相关死亡诱导蛋白 (AMID) 或线粒体凋亡相关诱导因子 2 (AIFM2)^[14]。随着研究的深入, Doll 等^[5] 学者发现 AIFM2 是一种以前未被识别的抗铁蛋白基因, 因此, 他们将

收稿日期: 2023-12-07

基金项目: 2023 年国家级大学生创新创业训练计划项目 (202311840029)

作者简介: 李寒童, 研究方向: 口腔鳞状细胞癌铁死亡抵抗的分子机制研究, E-mail: 2307935603@qq.com; 王琳, 通信作者, 副教授, 研究方向: 口腔癌发展机制及其治疗策略研究, E-mail: wanglin@xxyi.edu.cn

其重命名为 FSP1，与谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 和谷胱甘肽协同作用，抑制磷脂过氧化和铁死亡。

1.2 FSP1 的基因定位与结构特性

FSP1 位于染色体 10q21.3~q22.1 上^[2]，含有 9 个外显子^[6]。根据 DNA star 软件对其组成的分析，FSP1 经转录翻译合成含有 373 个氨基酸残基、分子量约 40.5 kDa 的蛋白，蛋白质等电点为 9.14，另外，该蛋白含有两个半胱氨酸，在纯化过程中可以考虑加还原型保护剂，防止蛋白聚集^[7]。

FSP1 的结构与细菌氧化还原酶高度相似，具有高度同源的 NAD (P) H 氧化还原酶区，大部分位于线粒体外膜，少数位于胞浆。其蛋白质结构中单体多以二聚体结构排列组成。FSP1 的晶体结构揭示了一个黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD) 结合结构域、一个 NAD (P) H 结合结构域和一个羧基末端结构域。FSP1 的 C 端结构域 (CTD) 参与同源二聚化、膜缔合和氧化还原酶活性，同时还介导 FAD 和泛醌结合口袋的形成。CTD 的缺失在体外环境下会导致 NAD (P) H 氧化还原性的消失，从而减弱细胞抵抗铁死亡的能力。FSP1 的羧基末端结构域对 FSP1 的催化活性和铁死亡抑制至关重要^[7,8]。

1.3 FSP1 的生物学功能与作用机制

铁死亡是细胞中的活性氧 (ROS) 在铁存在下，氧化脂膜上的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 产生脂质过氧化物，从而引起膜损伤，造成细胞死亡，是肿瘤抑制的关键机制之一^[9]。目前已知细胞内铁死亡抵抗系统主要包括位于细胞质和线粒体的 Cysteine/GSH/GPX4 系统^[10]，位于细胞质膜的辅酶 Q10/FSP1 系统^[5,11] 和 GCH1/BH4/DHFR 系统^[12] 等。辅酶 Q10/FSP1 系统构成的抑制系统独立于 Cysteine/GSH/GPX4 途径发挥作用，并与 GPX4 协同存在，共同防御铁诱导的细胞死亡现象。FSP1 具有酶活性，包括 NAD (P) H/NADH 依赖性辅酶 Q10 氧化还原酶和维生素 K 还原酶，它将辅酶 Q10 (泛醌) 还原为 CoQH2 (泛醇)，使其能够与 ROS 结合以防止脂质过氧化物在细胞膜中的积累并抑制铁死亡。此外，它还能还原维生素 K 以产生抗氧化产物，这些产物也有助于抑制铁死亡。

同时，FSP1 有促进细胞凋亡的功能。氧化应激使细胞线粒体外膜通透性增高，释放出的 FSP1 通过脂质过氧化产物 4-羟基-2-壬烯醛 (HNE) 与核输入蛋白 importin α 2 和 importin β 3 结合并转运至细胞核内^[13]，凭借与 DNA 的高亲和力，FSP1 与 DNA 非特异性结合，诱导 DNA 断裂和染色质浓缩，

细胞最终发生凋亡^[1,3]。

总的来说，在正常细胞中，FSP1 通过将抗氧化还原剂的电子传递给线粒体呼吸链成员蛋白，来保护细胞免受细胞内氧化应激的损伤，维持细胞的正常代谢；在肿瘤细胞的微环境中，FSP1 的过量表达有助于抵抗铁依赖性的细胞死亡进程，从而促进肿瘤细胞的存活和增殖。

1.4 FSP1 的调节网络

FSP1 受多种上游因子调节，包括转录因子和长链非编码 RNA (lncRNA)^[14]，如转录因子核因子红细胞系 2 相关因子 2 (NRF2) 激活 FSP1 并抑制铁死亡。FSP1 与包括 N-肉豆蔻酰基转移酶 (NMT) 和辅酶 Q10 生物合成的关键酶 (CoQ2) 在内的多种蛋白质和酶进行交互，发挥不同的生物学功能。这些使得 FSP1 在治疗与铁死亡相关的疾病中具有显著作用。

2 FSP1 在肿瘤中的作用

2.1 FSP1 在泛癌中的表达与功能

研究发现，通过调节铁死亡机制，FSP1 参与了不同类型癌症的发展，在众多癌症中的表达量与患者的临床预后显著相关。在无复发生存期缩短的肿瘤细胞中常可检测到高表达水平的 FSP1。此外，FSP1 的表达水平也与不同类型的免疫细胞浸润有关^[15]，例如，食管癌中 FSP1 的表达与 CD4⁺ T 淋巴细胞的浸润显著相关。FSP1 的过表达还在多种肿瘤中发挥作用，比如：食管癌^[16]、头颈部鳞状细胞癌 (HNSC)^[17]、肾透明细胞癌 (KIRC)^[18]、肝细胞癌 (HCC)^[19]、肺腺癌^[20]、胃腺癌^[21] 和宫颈癌^[22] 等。

2.2 FSP1 与结肠癌

研究发现，N-乙酰转移酶 10 (NAT10)^[23] 在结肠癌组织和细胞系中上调，其表达增加与患者生存期缩短有关。实验观察指出，NAT10 能够增强 FSP1 mRNA 的 N4 乙酰化程度，从而提升了 FSP1 的表达稳定性。这一过程显著提高了 FSP1 的水平，从而促进结肠癌细胞的增殖及迁移能力。综上所述，FSP1 通过增加其 mRNA 的稳定性和抑制铁死亡的发生，促进了结肠癌的发展^[24]。

2.3 FSP1 与 HCC

研究表明，FSP1 表达与 HCC 患者肿瘤转移的临床病理特征呈正相关，且 FSP1 的高表达与患者生存率低显著相关。HCC 肿瘤组织中 FSP1 的甲基

化水平和 miR-150-5p 水平比正常组织明显降低^[25], 可能导致 HCC 中 FSP1 的上调, 增加 NAD⁺ 的水平和 SIRT1 的活性, 导致 PGC-1 α (线粒体生物发生的主要调节因子) 的乙酰化水平降低, 激活 SIRT1/PGC-1 α 信号通路, 增加线粒体生物合成和氧化磷酸化, 从而促进 HCC 的转移^[26]。因此, 高表达的 FSP1 与 HCC 患者的低生存率显著相关, 这也表明 FSP1 可能成为 HCC 治疗的潜在靶点。

另有研究发现, lncFAL 与 FSP1 相互作用, lncFAL 的过表达可以显著增加 FSP1 蛋白的水平且延长其半衰期, 从而增加 FSP1 的稳定性; 同时, lncFAL 通过抑制 FSP1 蛋白的泛素化降解来增加 FSP1 的蛋白水平^[14], 从而促进肿瘤进展。

2.4 FSP1 与急性淋巴细胞白血病 (ALL)

FSP1 在 ALL 中的缺失导致 ALL 细胞对铁死亡更为敏感, 而过表达 FSP1 可以保护 ALL 细胞免受铁死亡的损害^[27]。在 FSP1 的启动子区, 存在一个 NRF2 结合位点, 该位点与 CpG 岛有交集, 因此 FSP1 的表达受到 NRF2 因子的影响和调节。FSP1 启动子区域的 DNA 甲基化阻止了 FSP1 在 NRF2 诱导剂刺激下的表达, 导致该基因的沉默和表达下调。这些发现为在肿瘤中开发针对 FSP1 的治疗策略提供了新的方向。

2.5 FSP1 与前列腺癌

FSP1 是 miR-3622b-3p 的直接靶标, 并建立了能够促进前列腺致癌功能的 miR-3622-FSP1 轴。miR-3622b-3p 主导的机制涉及调控细胞周期和细胞凋亡, 并通过作用于 p53 依赖的基因网络, 进而促进前列腺癌的进展。目前的研究表明, FSP1 的调控可能也受其影响, miR-3622b-3p 通过抑制 FSP1 的表达, 负调控凋亡^[28], 从而促进细胞的增殖。此外, miR-3622b-3p 还通过调节细胞迁移和侵袭相关基因 (如 Vimentin 和 Twist) 的表达, 参与细胞迁移和侵袭的调控^[29]。

2.6 FSP1 与肺癌

在肺癌细胞中, FSP1 的作用机制包括提升其自身的表达水平, 从而增强细胞对铁死亡的防御能力等过程^[30]。鼠类肉瘤病毒癌基因 (KRAS) 突变可以诱导 NRF2 的表达和 MAPK 途径, 并且 FSP1 被证明是 NRF2 的直接转录靶点。此外, FSP1 的表达与 KRAS 突变相关, 其在 KRAS 突变的肺癌患者中显著上调, FSP1 表达加速 KRAS 野生型肺癌细胞的进展^[31]。

同时, FSP1 在调节肿瘤微环境中也发挥重要

作用。研究表明, 在胃癌中, FSP1 和铁硫结构域 1 (CISD1) 的高表达与 CD8⁺ T 淋巴细胞和树突状细胞的浸润呈负相关。此外, FSP1 和 CISD1 的高表达与 B 淋巴细胞、细胞毒性细胞、T 淋巴细胞、辅助性 T 淋巴细胞和树突状细胞等 24 种免疫细胞亚群之间存在统计学上的显著差异。这些研究揭示了 FSP1 与 CISD1 可能在调控胃癌免疫微环境中, 特别是在调节肿瘤免疫细胞的入侵方面发挥作用^[32]。换言之, FSP1 和 CISD1 的高水平表达可能会抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞和树突状细胞的浸润, 进而影响肿瘤的免疫应答。这进一步表明了 FSP1 和 CISD1 在肿瘤免疫微环境调节中可能扮演着关键角色。

3 FSP1 的临床应用

在肿瘤细胞中, FSP1 通过催化生成泛醇, 使其与 ROS 相结合, 影响细胞的正常代谢, 从而对其发生发展起到促进作用。近年来, 针对靶向 FSP1, 研究人员开发出了铁死亡抑制蛋白 1 抑制剂 (iFSP1, 第一代)^[5] 及相分离诱导型铁死亡抑制蛋白 1 抑制剂 (icFSP1, 第二代)^[33]。

3.1 iFSP1

以目前的研究来看, iFSP1 主要通过 2 种途径诱导肿瘤细胞的铁死亡。首先, iFSP1 通过竞争性抑制 NAD (P) H 与 FSP1 结合, 因其具有较高的结合亲和力, 所以它能起到阻断 FSP1 功能的作用, 从而干扰 FSP1 对 NAD (P) H 的结合和还原膜嵌入型抗氧化剂的能力, 这导致脂质过氧化的传播和细胞死亡^[34]。其次, iFSP1 也增加肿瘤对 RSL3 (一种 GPX4 抑制剂) 诱导的铁死亡的敏感性。通过对基因表达和蛋白表达的相关性分析发现, 一些由 kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (KEAP1) 突变导致 NRF2 激活的肿瘤细胞表达了高水平的 FSP1^[35], 而导致其具有耐药性^[36]。因此, 使用 iFSP1 来抑制 FSP1 的活性, 可以从上述多种途径诱导细胞死亡, 从而提高肿瘤的治疗效果。

Tao 等^[37]学者研究发现, 用 iFSP1 处理后, 男性肝细胞中线粒体 Fe²⁺ 含量和线粒体 ROS 产生显著增加, 而女性肝细胞中的变化较小。在此研究中 iFSP1 被证实是一种能够诱导铁死亡的药物, 同时在男性肝细胞内作用显著。

在肝癌中, iFSP1 也发挥了同样的作用。研究发现, 肝癌细胞高度依赖辅酶 Q10/FSP1 系统^[5, 11]

来抵抗铁死亡。通过抑制 FSP1, 可以有效减少肝癌的负担, 并显著增加免疫细胞 (包括树突状细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞) 的浸润。

此外, iFSP1 还可以诱导树突状细胞和巨噬细胞表达抗原递呈相关基因和共刺激分子, 增强 T 淋巴细胞的活化。研究还发现, iFSP1 同时可以增加 CD8⁺ T 淋巴细胞的脂质过氧化, 从而促进其发生铁死亡, 并增强其抗肿瘤功能。并且 iFSP1 治疗还可以增加 CD4⁺ T 细胞的中央记忆 T 淋巴细胞亚群, 并提高抗程序性细胞死亡蛋白-1/ 程序性死亡受体配体-1 (PD-1/PD-L1) 治疗的效果。综上所述, FSP1 抑制剂可以通过诱导肿瘤细胞的铁死亡和增强抗肿瘤免疫反应来治疗肝癌^[38]。

3.2 icFSP1

由于第一代 FSP1 抑制剂 iFSP1 药化开发潜力有限^[5], 因此, 迫切需要下一代有效的体内 FSP1 抑制剂用于肿瘤治疗。

2023 年 6 月 28 日, 来自德国亥姆霍兹慕尼黑研究中心的 Marcus Conrad 研究小组通过小分子文库筛选, 鉴定并开发了新一代 FSP1 抑制剂 icFSP1, 与 iFSP1 不同, icFSP1 不会竞争性抑制 FSP1 酶活性, 而是在铁死亡前触发 FSP1 的亚细胞重新定位和相分离, 并与典型的铁死亡抑制剂协同诱导铁死亡, 是有效根除某些癌症实体的可行途径。FSP1 中的 N- 末端肉豆蔻酰化、氨基酸残基和无序的低复杂性区域对 icFSP1 介导的相分离至关重要^[33]。icFSP1 的独特作用机制为癌症治疗开辟了全新的途径, 通过促进 FSP1 的相分离和铁死亡来进行治疗, 这为以 FSP1 依赖性相分离为目标的抗癌治疗提供了理论基础。

同时, 基于不同患者 FSP1 表达模式的差异, 高度个性化、科学化和精细化的定制治疗方案, 是符合当前个性化医疗趋势的研究热点, 可以为患者提供更好的治疗效果和更佳的治疗体验。

4 总结与展望

FSP1 是一种 NAD (P) H 依赖性泛醌氧化还原酶, 在细胞内的铁死亡过程中起着关键作用。它在细胞膜上将辅酶 Q 还原为泛醇, 泛醇则中和引发脂质过氧化的 ROS, 阻断过氧化反应, 从而抑制铁死亡。

随着癌症发病率的不断攀升, 铁死亡抑制已被视为一种有前途的治疗策略, 能够与免疫治疗

相结合, 对抗耐药和具有转移性质的肿瘤。在这个过程中, FSP1 作为一个潜在的辅助防御系统, 对抑制铁死亡发挥着关键作用, 展现出其治疗难治性肿瘤的重要潜力。

尽管如此, FSP1 的临床应用还需要深入的研究支持和实践验证。当前, 可能需要进一步探索的领域包括 FSP1 的基因表达调节、其在肿瘤免疫逃逸机制中的角色, 以及其作为预后标记和治疗响应监测的潜力。深入理解 FSP1 的相关问题会为恶性肿瘤的管理和预后提供新的视角。

参 考 文 献

- [1] MARSHALL K R, GONG M, WODKE L, et al. The human apoptosis-inducing protein AMID is an oxidoreductase with a modified flavin cofactor and DNA binding activity [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (35): 30735-30740. DOI: 10.1074/jbc.M414018200.
- [2] OHIRO Y, GARKAVTSEV I, KOBAYASHI S, et al. A novel p53-inducible apoptogenic gene, PRG3, encodes a homologue of the apoptosis-inducing factor (AIF) [J]. *FEBS Lett*, 2002, 524 (1-3): 163-171. DOI: 10.1016/s0014-5793 (02) 03049-1.
- [3] WU M, XU L G, LI X, et al. AMID, an apoptosis-inducing factor-homologous mitochondrion-associated protein, induces caspase-independent apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (28): 25617-25623. DOI: 10.1074/jbc.M202285200.
- [4] BILYY R, KIT Y, HELLMAN U, et al. AMID: new insights on its intracellular localization and expression at apoptosis [J]. *Apoptosis*, 2008, 13 (5): 729-732. DOI: 10.1007/s10495-008-0198-5.
- [5] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575 (7784): 693-698. DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0.
- [6] MEI J, WEBB S, ZHANG B, et al. The p53-inducible apoptotic protein AMID is not required for normal development and tumor suppression [J]. *Oncogene*, 2006, 25 (6): 849-856. DOI: 10.1038/sj.onc.1209121.
- [7] 孙启超. AIFM2 蛋白结构与功能的初步研究及 c-di-AMP 的酶法大量制备 [D]. 济南: 山东大学, 2019.
SUN Q C. Study on the structure and function of AIFM2 and preparation of c-di-AMP at large-scale by enzymatic reaction [D]. Jinan: Shandong University, 2019.
- [8] LV Y, LIANG C, SUN Q, et al. Structural insights into FSP1 catalysis and ferroptosis inhibition [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1): 5933. DOI: 10.1038/s41467-023-41626-7.
- [9] 汪仕奎, 林映才, 蒋宗勇. 活性氧对细胞周期的影响及机制 [C]// 中国畜牧兽医学动物生理生化分会. 全国动物生理生化第十一次学术交流会论文摘要汇编. 南京: 畜牧与兽医, 2010: 26-28.
WANG S K, LIN Y C, JIANG Z Y. Effect of reactive oxygen

- species on cell cycle and its mechanism [C]. Chinese Society of Animal Husbandry and Veterinary Medicine Animal Physiology and Biochemistry Branch. Abstracts of the 11th National Symposium on Animal Physiology and Biochemistry. Nanjing: Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2010: 26-28.
- [10] ANGELI J P F, 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. DOI: 10.1038/ncb3064.
- [11] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575 (7784): 688-692. DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2.
- [12] SOULA M, WEBER R A, ZILKA O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16 (12): 1351-1360. DOI: 10.1038/s41589-020-0613-y.
- [13] MIRIYALA S, THIPPAKORN C, CHAISWING L, et al. Novel role of 4-hydroxy-2-nonenal in AIFm2-mediated mitochondrial stress signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 91: 68-80. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.002.
- [14] 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. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102546.
- [15] SHI Z Z, TAO H, FAN Z W, et al. Prognostic and immunological role of key genes of ferroptosis in pan-cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 748925. DOI: 10.3389/fcell.2021.748925.
- [16] QIAO G, ZHANG W, DONG K. Regulation of ferroptosis by noncoding RNAs: a novel promise treatment in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477 (9): 2193-2202. DOI: 10.1007/s11010-022-04441-0.
- [17] YU J, CHEN Y, PAN X, et al. Relationships of ferroptosis and pyroptosis-related genes with clinical prognosis and tumor immune microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3713929. DOI: 10.1155/2022/3713929.
- [18] XU F, JI S, YANG L, et al. Potential upstream lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network of the ferroptosis-related gene SLC7A11 in renal cell carcinoma [J]. *Transl Androl Urol*, 2023, 12 (1): 33-57. DOI: 10.21037/tau-22-663.
- [19] LIANG Y, SU S, LUN Z, et al. Ferroptosis regulator SLC7A11 is a prognostic marker and correlated with PD-L1 and immune cell infiltration in liver hepatocellular carcinoma [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 1012505. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1012505.
- [20] ZHANG W, YAO S, HUANG H, et al. Molecular subtypes based on ferroptosis-related genes and tumor microenvironment infiltration characterization in lung adenocarcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10 (1): 1959977. DOI: 10.1080/2162402X.2021.1959977.
- [21] ZHU D, WU S, LI Y, et al. Ferroptosis-related gene SLC1A5 is a novel prognostic biomarker and correlates with immune infiltrates in stomach adenocarcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22 (1): 124. DOI: 10.1186/s12935-022-02544-8.
- [22] XIE K, LIU L, WANG M, et al. IMPA2 blocks cervical cancer cell apoptosis and induces paclitaxel resistance through p53-mediated AIFM2 regulation [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55 (4): 623-632. DOI: 10.3724/abbs.2023069.
- [23] BALMUS G, LARRIEU D, BARROS A C, et al. Targeting of NAT10 enhances healthspan in a mouse model of human accelerated aging syndrome [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 1700. DOI: 10.1038/s41467-018-03770-3.
- [24] ZHENG X, WANG Q, ZHOU Y, et al. N-acetyltransferase 10 promotes colon cancer progression by inhibiting ferroptosis through N4-acetylation and stabilization of ferroptosis suppressor protein 1 (FSP1) mRNA [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42 (12): 1347-1366. DOI: 10.1002/cac2.12363.
- [25] KLUTSTEIN M, NEJMAN D, GREENFIELD R, et al. DNA methylation in cancer and aging [J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (12): 3446-3450. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3278.
- [26] GUO S, LI F, LIANG Y, et al. AIFM2 promotes hepatocellular carcinoma metastasis by enhancing mitochondrial biogenesis through activation of SIRT1/PGC-1 α signaling [J]. *Oncogenesis*, 2023, 12 (1): 46. DOI: 10.1038/s41389-023-00491-1.
- [27] PONTEL L B, BUENO-COSTA A, MORELLATO A E, et al. Acute lymphoblastic leukemia necessitates GSH-dependent ferroptosis defenses to overcome FSP1-epigenetic silencing [J]. *Redox Biol*, 2022, 55: 102408. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102408.
- [28] LU J, CHEN J, XU N, et al. Activation of AIFM2 enhances apoptosis of human lung cancer cells undergoing toxicological stress [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 258: 227-236. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.07.002.
- [29] ZHANG Y, XU Z, WEN W, et al. The microRNA-3622 family at the 8p21 locus exerts oncogenic effects by regulating the p53-downstream gene network in prostate cancer progression [J]. *Oncogene*, 2022, 41 (23): 3186-3196. DOI: 10.1038/s41388-022-02289-8.
- [30] 张国威, 卢珠明. 铁死亡与肺癌关系的研究现状 [J]. *新医学*, 2023, 54 (11): 779-782. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.11.003.
- ZHANG G W, LU Z M. Research progress in the association between ferroptosis and lung cancer [J]. *J New Med*, 2023, 54 (11): 779-782. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.11.003.
- [31] MÜLLER F, LIM J K M, BEBBER C M, et al. Elevated FSP1 protects KRAS-mutated cells from ferroptosis during tumor initiation [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30 (2): 442-456. DOI: 10.1038/s41418-022-01096-8.
- [32] ZANG J, CUI M, XIAO L, et al. Overexpression of ferroptosis-related genes FSP1 and CISD1 is related to prognosis and tumor immune infiltration in gastric cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25 (8): 2532-2544. DOI: 10.1007/s12094-023-03136-2.
- [33] NAKAMURA T, HIPPE C, SANTOS DIAS MOURÃO A, et al. Phase separation of FSP1 promotes ferroptosis [J]. *Nature*, 2023, 619 (7969): 371-377. DOI: 10.1038/s41586-023-

- 06255-6.
- [34] XAVIER DA SILVA T N, SCHULTE C, ALVES A N, et al. Molecular characterization of AIFM2/FSP1 inhibition by iFSP1-like molecules[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 (4): 281.DOI: 10.1038/s41419-023-05787-z.
- [35] KOPPULA P, LEI G, ZHANG Y, et al. A targetable CoQ-FSP1 axis drives ferroptosis- and radiation-resistance in KEAP1 inactive lung cancers[J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 2206. DOI: 10.1038/s41467-022-29905-1.
- [36] KIM J W, KIM M J, HAN T H, et al. FSP1 confers ferroptosis resistance in KEAP1 mutant non-small cell lung carcinoma in NRF2-dependent and-independent manner[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 (8): 567.DOI: 10.1038/s41419-023-06070-x.
- [37] TAO H, DAR H Y, TIAN C, et al. Differences in hepatocellular iron metabolism underlie sexual dimorphism in hepatocyte ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102892.DOI: 10.1016/j.redox.2023.102892.
- [38] CHEU J W S, LEE D, LI Q, et al. Ferroptosis suppressor protein 1 inhibition promotes tumor ferroptosis and anti-tumor immune responses in liver cancer[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 16 (1): 133-159.DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.03.001.
- (责任编辑: 郑巧兰)

