

·综述·

铁死亡基因在肾癌中的研究进展

高瀚¹, 夏庆华^{1,2*}

(1. 山东第一医科大学附属省立医院(山东省立医院) 泌尿外科, 山东 济南 250021;

2. 山东大学, 山东省立医院 泌尿外科, 山东 济南 250021)

摘要: 肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 是最常见的泌尿系统恶性肿瘤之一。铁死亡是一种与铁依赖相关新型细胞凋亡方式, 受多种细胞代谢的调节, 包括氧化还原稳态、铁吸收、线粒体活性和氨基酸、脂质和糖的代谢等。铁死亡与肾癌的发生发展密切相关, 铁死亡相关基因可以导致细胞膜不饱和脂肪酸发生氧化, 进而引起细胞凋亡, 一些铁死亡基因可作为肾癌早期诊断的潜在生物标志物。本文就铁死亡在肾癌中的作用机制及早期诊断相关生物学标志物做一综述。

关键词: 肾细胞癌; 铁死亡; 标志物

中图分类号: R737.11

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2023)01-0076-06

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2023.01.14

Research progress of ferroptosis gene in renal cell carcinoma

Gao Han¹, Xia Qinghua^{1,2}

1. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250021, China;

2. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China

Corresponding author: Xia Qinghua, E-mail: xiaqh2016@163.com

Abstract: Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common urological malignancies. Ferroptosis is a novel form of apoptosis associated with iron dependence and is regulated by a variety of cellular metabolisms, including redox homeostasis, iron uptake, mitochondrial activity and metabolism of amino acids, lipids and sugars. Ferroptosis is closely related to the development of kidney cancer, and iron death-related genes can lead to the oxidation of unsaturated fatty acids in cell membranes, which in turn causes apoptosis, and some iron death genes can be used as potential biomarkers for the early diagnosis of kidney cancer. In this paper, we review the mechanism of ferroptosis in RCC and the biological markers related to early diagnosis.

Keywords: Renal cell carcinoma; Ferroptosis; Markers

肾癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一^[1]。在过去的几十年里, 其发病率在世界范围内呈上升趋势, 仅2020年, 全球范围内肾癌新确诊人数就超过了40万例, 其中死亡人数约20万例, 占全球所有确诊癌症人数的2.4%^[2-4]。肾癌诊断目前依赖临床症状、影像学及病理改变, 缺乏早期诊断标志物。近年来, 铁死亡基因逐渐进入大众视野, 研究表明, 铁死亡基因

参与肾癌的发生发展, 并有早期诊断的潜力^[5]。

铁死亡是近年来发现的一种新型细胞死亡方式, 研究表明, 在细胞死亡过程中通常伴有大量铁元素积累和脂质过氧化反应^[6-7]。铁死亡的发生是铁依赖性的, 铁死亡相关诱导因子可通过不同途径直接或间接影响谷胱甘肽过氧化物酶的生物活性, 导致机体抗氧化能力下降以及细胞中脂质活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的积累, 最终导致细胞氧化死亡^[8-9]。铁死亡与许多疾病的病理生理过程存在密切关系, 如肿瘤、神经系统疾病、缺血再灌注损伤、肾损伤和血液疾病等^[10-11]。所以, 探索如何通过

基金项目: 国家自然科学基金 (82072816, 82272713);

山东省自然科学基金 (ZR2021LZY003)

*通信作者: 夏庆华, E-mail: xiaqh2016@163.com

调节细胞铁死亡过程来干预相关疾病的发生发展已成为疾病研究和治疗的热点。铁死亡在细胞形态和功能上与坏死、凋亡、自噬存在明显不同,它不具有典型细胞坏死的形态学特征,如细胞质和细胞器的肿胀和细胞膜的破裂,也不具有传统细胞凋亡的特征,如细胞收缩、染色质凝集、凋亡小体的形成和细胞骨架的分解^[12-14]。与细胞自噬相反,铁死亡没有形成经典的封闭双层膜结构。形态学上,铁死亡主要表现为线粒体明显萎缩,膜密度增加,线粒体嵴减少或消失,这是与其他细胞死亡模式不同的过程。

关于铁死亡机制研究表明,许多癌症相关基因和信号通路可以调节铁死亡,进一步研究观察到间充质干细胞和去分化癌细胞以及筛选的耐药癌细胞对铁死亡诱导剂均有高度敏感^[15-18],进一步证实了铁死亡诱导可以作为一种新型癌症疗法的可能。由于铁死亡是一种氧化应激诱导的脂质代谢形式的细胞死亡,因此提出癌细胞可能具有更强烈的铁死亡倾向似乎也是合乎逻辑的,因为肿瘤细胞具有更加活跃的新陈代谢和更高的ROS负荷。除此之外,已经表明癌细胞有更高的铁元素需求量^[19-20],这可能使他们对铁死亡更加敏感。并且铁死亡在癌症中的作用也取决于其特定的遗传背景。

肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)细胞对谷氨酰胺和胱氨酸的消耗有高度敏感性,谷氨酰胺和胱氨酸是谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成所必需的成分。机体通过GSH/谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)途径来防止脂质过氧化和细胞死亡。研究证实,抑制ccRCC中GSH合成可诱导铁死亡并抑制肿瘤的生长,这为肾癌中铁死亡的研究提供了依据。

1 胱氨酸-GSH-GPX4轴与肾癌

铁死亡是最广泛和最古老的细胞死亡形式之一,涉及铁依赖性活性氧的产生,这种独特的细胞死亡方式由铁依赖性磷脂过氧化驱动,同时受多种细胞代谢的调节,包括氧化还原稳态、铁吸收、线粒体活性和氨基酸、脂质和糖的代谢,以及与疾病相关的诸多信号通路^[21-22]。铁死亡基因参与多种肿瘤的发生发展,因此通过诱导和抑制铁死亡在对肾癌进行干预具有巨大应用潜力^[22-23]。近年来关于其作用机制方面研究取得了快速进展,其中胱氨酸-GSH-GPX4轴的研究最为广泛。

胱氨酸-GSH-GPX4轴被认为是铁死亡的主要途径^[24]。磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxides,

PLOOHs)是一种具有活性氧形式的脂质,可参与胱氨酸-GSH-GPX4铁死亡途径。PLOOHs的合成机制与肾癌代谢途径之间的密切关系,特别是PLOOHs的前体多不饱和脂肪酸的合成和活化。其他形式的细胞死亡,如坏死性凋亡,较容易被免疫系统监测,所以铁死亡理论上极有可能存在免疫系统靶点^[25]。佐藤实验室的研究表明,干扰素- γ (interferon gamma, IFN- γ)可以抑制免疫系统活性,CD8⁺T细胞就是利用这种机制通过干扰铁死亡增强对肿瘤细胞的敏感性^[26]。早期研究表明,白细胞介素4可以抑制某些细胞中的GPX4基因的表达,这与花生四烯酸-15-脂加氧酶重组蛋白(recombinant arachidonate-15-lipoxygenase, ALOX15)表达量增高是同时发生的,通过升高花生四烯酸代谢物导致全身免疫激活^[27]。研究表明,GPX4可以通过降低脂质过氧化物活性抑制脂氧合酶和环氧合酶的活性,GPX4的活性抑制可能对促炎和抗炎脂质介质的分泌产生影响,这反过来对先天免疫系统存在处于铁死亡敏感状态的细胞和组织产生预警作用^[28]。

2 肾癌中铁死亡相关标志物的研究

2.1 GPX4基因与肾癌 Yang等^[29]的研究表明,GPX4可以调节多同化合物诱导的铁死亡。上述结果同时表明,GPX4调节的铁死亡是多个独立小分子支架共有的机制。使用靶向代谢组学分析发现谷胱甘肽的耗竭导致GPX对一类化合物的失活,并使用蛋白质组学方法发现GPX4被第二类化合物直接抑制。GPX4的过表达和敲除调节了12种铁蛋白脱蛋白诱导物的致死性,但没有调节11种具有其他化合物的致死性^[30-31]。此外,在异种移植小鼠肿瘤模型中,两种具有代表性的铁死亡诱导剂抑制了肿瘤生长。通过对177个癌细胞系的分析表明,弥漫性大B细胞淋巴瘤和肾细胞癌易受到GPX4调节的铁死亡的影响^[32-33]。因此,GPX4是铁死亡有关的癌症细胞死亡的重要调节因子,即铁死亡相关生物学标志物。

Lu等^[34]的研究证实了KRUPPEL样因子2(Kruppel-like factor 2, KLF2)在抑制ccRCC转移中的重要作用。研究结果显示,原发性转移ccRCC中免疫组化检测到KLF2的下调与患者预后不良显著相关。体外实验显示,KLF2的过表达抑制了肾癌细胞的生长,迁移和侵袭。同时,临床样本分析表明,KLF2与GPX4在ccRCC中存在密切的相关性^[35]。从机制上讲,由于GPX4的转录抑制受损,导致KLF2表达下降进而抑制铁死亡,从而促进

肾癌细胞的迁移和侵袭。恢复体内KLF2表达可减少小鼠的癌转移病变并延长其寿命,而GPX4过表达则逆转了这些现象^[36]。总体而言,Lu等^[34]的研究结果发现了一种新的铁死亡相关的关键途径,可以干预ccRCC的侵袭和转移,这有可能成为ccRCC晚期治疗的一个新靶点。

2.2 KDM5C基因与肾癌 Zheng等^[37]的研究表明,KDM5C具有调节ROS在铁死亡中的作用。首先通过用活性氧诱导剂叔丁基过氧化氢(*tert*-butyl hydroperoxide, TBHP)处理不同的ccRCC细胞系来比较氧活性的差异。人肾癌细胞RCC4细胞系表现出比其他ccRCC细胞系更高的活性氧抗性^[38]。用TBHP治疗后,与RCC4-H514A细胞相比,RCC4-KDM5C的细胞死亡数量更多。值得注意的是,ROS诱导的细胞死亡可以通过铁死亡抑制剂Ferrostatin-1(Ferr-1)或铁螯合剂去铁胺(deferoxamine, DFO)逆转,但不能被细胞凋亡抑制剂Z-VAD-FMK(Z-VAD)或坏死性凋亡抑制剂坏死抑素-1s(Nec-1s)逆转^[39]。因此,与RCC4-H514A细胞相比,RCC4-KDM5C细胞中Erastin诱导的脂质过氧化增加更明显。研究结论表明,ccRCC中基因KDM5C的缺乏通过影响氧活性和抑制铁死亡来促进肿瘤的生长。

2.3 MITD1基因与肾癌 ccRCC是肾癌的主要组织病理学亚型,对铁死亡敏感。Zhang等^[40]的研究表明,MITD1(microtubule interacting and transport domain containing 1)蛋白可以通过TAZ-SLC7A11途径诱导铁死亡,抑制ccRCC的生长和迁移。Zhang等^[40]的研究首次提出MITD1可以通过调节铁死亡来改变ccRCC的增殖和迁移能力,进而影响预后。研究表明,MITD1高表达组患者的生存率较低,体外实验通过对常见肾癌细胞系和HK2细胞系中MITD1表达的蛋白质印迹分析,验证了MITD1在ccRCC中的高表达。此外,研究还发现在MITD1敲低处理后,ccRCC细胞的生长,增殖和迁移受到抑制^[41]。此外,还进一步验证了MITD1缺乏可以通过TAZ/SLC7A11途径增加ccRCC的铁死亡。因此,MITD1有望成为ccRCC的预后生物标志物和肿瘤铁死亡的新治疗靶点。

2.4 HO-1基因与肾癌 铁死亡是一种铁代谢紊乱和脂质过氧化物积累为特征的细胞死亡新形式,在癌症治疗特别是ccRCC方面显示出巨大的应用潜力。血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, HO-1)是一种广泛存在于水果和蔬菜中的天然类黄酮物质,已被证明具有强大的抗癌活性。

Han等^[42]的研究表明,HO-1可以通过增加活性铁含量和促进脂质过氧化参与木犀草素引发的ccRCC铁死亡。HO-1在适当激活时通过清除ROS可以发挥保护作用,但当激活过度时,HO-1会促进Fenton效应的积累,最终导致ROS过载并激活铁死亡级联反应^[43]。Fang等^[44]的研究证明,在阿霉素诱导的心脏损伤中,HO-1上调,从而催化血红素的降解,促进游离Fe²⁺的释放,并导致铁死亡,最终导致心力衰竭。目前研究的数据表明,木犀草素激活了ccRCC中的NRF2/HO-1轴,并且HO-1过度表达引起的恶化效应已经超过了NRF2 / SLC7A11轴的抗铁死亡作用,最终解释了SLC7A11的下调和铁死亡的关系^[45]。

2.5 ISCA2基因与肾癌 Yang等^[46]的研究表明,ISCA2(iron-sulfur cluster assembly 2)可以通过抑制ccRCC的缺氧诱导因子和低氧诱导因子-2(hypoxia inducible factor-1, HIF-2 α) HIF-2 α 并诱导铁死亡发生。ccRCC是最常见的肾癌形式,通常由VHL基因失活诱发,并导致缺氧诱导因子HIF-1 α 和HIF-2 α 的激活。研究通过HIF-2 α 选择性抑制剂的高通量筛选,揭示了一系列降低HIF-2 α 蛋白的小分子,并且在较高浓度下,还会降低了HIF-1 α ^[47]。这些化合物通过抑制铁硫簇组装体2(ISCA2)的功能介导其作用,ISCA2阻断铁响应启动子依赖性HIF-2 α 翻译并通过未知机制抑制HIF-1 α 翻译。同时对ccRCC切片和正常肾脏进行了ISCA2染色,结果显示,正常肾脏中的ISCA2染色主要表现出弥漫性胞质定位,特别是在在近端回旋小管的上皮细胞内染色最明显,相比之下,与未受累肾脏相比,ccRCC组织中的ISCA2染色明显较低,这可能是由于致癌转化过程中细胞器结构完整性的丧失导致的^[48]。有趣的是,具有较低水平ISCA2的pVHL缺陷细胞对ISCA2抑制诱导的铁死亡更敏感,而ISCA2过表达可防止ISCA2抑制和经典铁死亡诱导剂erastin诱导的死亡。虽然ISCA2抑制在pVHL缺陷细胞中的合成致死性可能是偶然的,但铁调节蛋白2(iron-responsive element binding protein 2, IRP2)已被证实与VHL基因有互作关系,这可能表明pVHL在调节IRP2和铁稳态中的潜在作用^[49]。总的来说,以上结论为ISCA2治疗ccRCC和其他HIF驱动和铁死亡敏感癌症的有效性和安全性提供了理论验证。

2.6 CSPP1基因与肾癌 中心体和纺锤体相关蛋白(centrosome and spindle pole associated protein 1, CSPP1)是一种中心体和微管结合蛋白,在细胞周

期依赖性细胞骨架组织和纤毛形成中起作用。研究表明, CSPP1在肿瘤发生中起作用。Wang等^[50]的研究表明, 通过生物信息学分析解释了CSPP1如何影响癌症的进展和预后和TME的影响。功能富集表明CSPP1参与铁死亡相关的代谢途径。基因突变分析进一步研究发现, CSPP1与TP53突变密切相关, 同时TP53突变与癌症和铁下垂有关, 因此推测CSPP1可能与铁死亡相关。CSPP1但是研究者对铁死亡和TME的调控的研究, 以及后续潜在的药物治疗和免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 治疗仅限于生物信息学预测, 后续研究仍需要基础实验进行验证。

2.7 FDFT1基因与肾癌 法尼基二磷酸法尼基转移酶1 (recombinant farnesyl diphosphate farnesyltransferase 1, FDFT1) 是一种蛋白质编码基因, Huang^[51]通过生物信息学分析结合基础实验证实, FDFT1过表达可通过介导AKT信号通路促进铁死亡发生, 同时FDFT1上调表达抑制786-O细胞增殖、迁移和侵袭。从临床角度来看, 癌症基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 数据集表明, 高FDFT1表达与KIRC患者更好的预后相关。以前的研究解决了FDFT1的抑制显著抑制前列腺癌细胞增殖, 反映了前列腺癌发展中的抗肿瘤作用及其通过抑制FDFT1表达的侵袭性表型。换句话说, 这可能与FDFT1过表达抑制KIRC恶性进展和改善患者预后有关。遗憾的是, 研究未能充分解释FDFT1在肿瘤发生过程中的具体分子机制及其在通过AKT途径调节铁死亡中的作用, 有待进一步研究。

3 总结与展望

铁死亡是一种与铁元素含量或活性氧相关的细胞死亡过程, 参与多种生物过程, 与肿瘤的发生发展密切相关。铁死亡过程可以通过多种药物调节, 铁死亡在肾癌的发生发展中起关键作用, 在肾癌中的研究有可能筛选出新的阻断肾癌进程的靶点, 通过诱导和抑制铁死亡过程对肾癌进行早期干预, 对肾癌患者的治疗有一定的指导意义。随着研究的深入, 铁死亡在越来越多的疾病的病理生理过程中被发现, 也为治疗这些疾病提供了新的思路。此外, 铁死亡作为一种独立的细胞死亡方式, 也可以与其他类型的细胞死亡一起在疾病中发挥作用, 这为联合应用现有治疗方案提供了可能性, 有助于解决某些疾病的耐药性问题。然而, 铁死亡的研究仍处于起步阶段, 许多问题仍未解决。但这并不阻碍一些

铁死亡基因有为肾癌早期诊断的生物学标志物, 总的来说, 铁死亡相关基因在肾癌的研究中有广阔的临床应用前景。

参考文献:

- [1] WANG B, SONG Q, WEI Y, et al. Comprehensive investigation into cuproptosis in the characterization of clinical features molecular characteristics, and immune situations of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 948042.
- [2] KAEHLIN WG JR. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(11): 865-873.
- [3] SCHRÖDTER S, BRAUN M, SYRING I, et al. Identification of the dopamine transporter SLC6A3 as a biomarker for patients with renal cell carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2016, 15: 10.
- [4] LOBO J, OHASHI R, AMIN MB, et al. WHO 2022 landscape of papillary and chromophobe renal cell carcinoma [J]. *Histopathology*, 2022, 81(4): 426-438.
- [5] ATKINS MB, TANNIR NM. Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 70: 127-137.
- [6] LIU J, KUANG F, KROEMER G, et al. Autophagy-Dependent Ferroptosis: Machinery and Regulation [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 420-435.
- [7] CHEN X, YU C, KANG R, et al. Cellular degradation systems in ferroptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(4): 1135-1148.
- [8] YANG WS, STOCKWELL BR. Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation [J]. *Trends in cell biology*, 2016, 26(3): 165-176.
- [9] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [10] JIANG N, ZHANG X, GU X, et al. Progress in understanding the role of lncRNA in programmed cell death [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1):30.
- [11] GALLUZZI L, VITALE I, ABRAMS JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012 [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1): 107-120.
- [12] GAO M, MONIAN P, PAN Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process [J]. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1021-1032.
- [13] GENG N, SHI BJ, LI SL, et al. Knockdown of ferroportin accelerates erastin-induced ferroptosis in neuroblastoma cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3826-3836.
- [14] HOU W, XIE Y, SONG X, et al. Autophagy promotes

- ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425–1428.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] BROWN CW, AMANTE JJ, GOEL HL, et al. The $\alpha\beta$ 4 integrin promotes resistance to ferroptosis [J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(12): 4287–4297.
- [18] 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.
- [19] TORTI SV, TORTI FM. Iron and cancer: more ore to be mined [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(5): 342–355.
- [20] MANZ DH, BLANCHETTE NL, PAUL BT, et al. Iron and cancer: recent insights [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2016, 1368(1): 149–161.
- [21] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107–125.
- [22] DISTÉFANO AM, MARTIN MV, CÓRDOBA JP, et al. Heat stress induces ferroptosis-like cell death in plants [J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(2): 463–476.
- [23] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDENBERGHE T. Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830–849.
- [24] SATO H, FUJIWARA K, SAGARA J, et al. Induction of cystine transport activity in mouse peritoneal macrophages by bacterial lipopolysaccharide [J]. *Biochem J*, 1995, 310(Pt 2): 547–551.
- [25] GREEN DR. The Coming Decade of Cell Death Research: Five Riddles [J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1094–1107.
- [26] WANG W, GREEN M, CHOI JE, et al. CD8(+) T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270–274.
- [27] SCHNURR K, BORCHERT A, KUHN H. Inverse regulation of lipid-peroxidizing and hydroperoxyl lipid-reducing enzymes by interleukins 4 and 13 [J]. *FASEB J*, 1999, 13(1): 143–154.
- [28] PRONETH B, CONRAD M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 14–24.
- [29] YANG WS, SRIRAMARATNAM R, WELSCH ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1–2): 317–331.
- [30] BRIGELIUS-FLOHÉ R, MAIORINO M. Glutathione peroxidases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(5): 3289–3303.
- [31] BASU A, BODYCOMBE NE, CHEAH JH, et al. An interactive resource to identify cancer genetic and lineage dependencies targeted by small molecules [J]. *Cell*, 2013, 154(5): 1151–1161.
- [32] DOLMA S, LESSNICK SL, HAHN WC, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells [J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285–296.
- [33] PENALOZA C, LIN L, LOCKSHIN RA, et al. Cell death in development: shaping the embryo [J]. *Histochem Cell Biol*, 2006, 126(2): 149–158.
- [34] LU Y, QIN H, JIANG B, et al. KLF2 inhibits cancer cell migration and invasion by regulating ferroptosis through GPX4 in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 1–13.
- [35] RANE MJ, ZHAO Y, CAI L. Kröppel-like factors (KLFs) in renal physiology and disease [J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 743–750.
- [36] SEIBT TM, PRONETH B, CONRAD M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 144–152.
- [37] ZHENG Q, LI P, ZHOU X, et al. Deficiency of the X-inactivation escaping gene KDM5C in clear cell renal cell carcinoma promotes tumorigenicity by reprogramming glycogen metabolism and inhibiting ferroptosis [J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 8674–8691.
- [38] CHANG S, YIM S, PARK H. The cancer driver genes IDH1/2, JARID1C/ KDM5C, and UTX/ KDM6A: crosstalk between histone demethylation and hypoxic reprogramming in cancer metabolism [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(6): 1–17.
- [39] NIU X, ZHANG T, LIAO L, et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein regulates gene expression and tumor growth through histone demethylase JARID1C [J]. *Oncogene*, 2012, 31(6): 776–786.
- [40] ZHANG Y, LI Y, QIU Q, et al. MITD1 Deficiency Suppresses Clear Cell Renal Cell Carcinoma Growth and Migration by Inducing Ferroptosis through the TAZ/SLC7A11 Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7560569.
- [41] AGROMAYOR M, MARTÍN-SERRANO J. Knowing when to cut and run: mechanisms that control cytokinetic abscission [J]. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(9): 433–441.
- [42] HAN S, LIN F, QI Y, et al. HO-1 Contributes to Luteolin-Triggered Ferroptosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma via Increasing the Labile Iron Pool and Promoting Lipid Peroxidation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3846217.
- [43] CHIANG SK, CHEN SE, CHANG LC. A Dual Role of Heme Oxygenase-1 in Cancer Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 39.
- [44] FANG X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a

- target for protection against cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7): 2672–2680.
- [45] DONG H, QIANG Z, CHAI D, et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1 [J]. *Aging*, 2020, 12(13): 12943–12959.
- [46] GREEN YS, FERREIRA DOS SANTOS MC, FUJA DG, et al. ISCA2 inhibition decreases HIF and induces ferroptosis in clear cell renal carcinoma [J]. *Oncogene*, 2022, 41(42): 4709–4723.
- [47] JONASCH E, WALKER CL, RATHMELL WK. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(4): 245–261.
- [48] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369–379.
- [49] STOCKWELL BR, FRIEDMANN ANGELI JP, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273–285.
- [50] WANG W, ZHANG J, WANG Y, et al. Identifies microtubule-binding protein CSPP1 as a novel cancer biomarker associated with ferroptosis and tumor microenvironment [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 3322–3335.
- [51] HUANG R, ZHANG C, WANG X, et al. Identification of FDFT1 as a potential biomarker associated with ferroptosis in ccRCC [J]. *Cancer Med*, 2022, 11(21): 3993–4004.