http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00053
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

泛素修饰调控胶质母细胞瘤铁死亡的机制及治疗研究进展

陈佳雯　肖子旭　聂小虎▲

湖州师范大学附属中心医院（湖州市中心医院）神经外科，浙江湖州 313000

[摘要] 胶质母细胞瘤恶性程度高、易复发，替莫唑胺耐药和放疗抵抗是影响长期疗效的重要因素。铁死亡与胶质母细胞瘤的发生发展及治疗反应密切相关，泛素修饰可通过调节铁死亡相关蛋白的稳定性、降解和亚细胞定位，影响细胞铁死亡敏感性。本文围绕泛素修饰调控胶质母细胞瘤铁死亡的分子机制及治疗研究进展，从抗氧化防御、铁稳态及铁蛋白自噬、脂质及线粒体代谢等方面进行归纳与比较，重点分析不同泛素链型、底物选择及其他翻译后修饰交叉调控的作用，并总结相关调控机制在替莫唑胺耐药、放疗抵抗及铁死亡诱导治疗中的临床前研究进展，旨在为胶质母细胞瘤治疗靶点筛选及联合治疗策略研究提供理论参考。

[关键词] 胶质母细胞瘤；铁死亡；泛素化；去泛素化酶

[中图分类号] R739.41　[文献标识码] A

根据 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类，胶质母细胞瘤（glioblastoma，GBM）属于异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase，IDH）野生型成人型弥漫性胶质瘤，其诊断强调组织学与分子特征的整合[1]。对于适宜的新诊断 GBM 患者，标准治疗包括最大范围安全切除、术后同步放疗联合替莫唑胺（temozolomide，TMZ），随后辅助 TMZ 治疗[2-3]。GBM 具有高度异质性和侵袭性，复发、TMZ 耐药及放疗抵抗仍影响长期疗效。铁死亡涉及抗氧化防御、铁稳态以及脂质和线粒体代谢等关键过程，相关蛋白的稳定性、降解和亚细胞定位可受到泛素化、去泛素化及其他翻译后修饰的共同调节。本文综述泛素修饰调控 GBM 铁死亡的机制及临床前治疗研究，重点分析底物、链型及翻译后修饰交叉调控的作用差异。

1 铁死亡与泛素修饰调控基础

1.1 铁死亡的关键调控环节

Dixon 等[4]于 2012 年将一种依赖细胞内铁、区别于凋亡和坏死的氧化性细胞死亡方式命名为铁死亡。Yang 等[5]进一步证实，谷胱甘肽（glutathione，GSH）耗竭或谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）抑制均可诱导细胞发生铁死亡。当铁依赖性脂质过氧化超过细胞抗氧化清除能力时，可诱发铁死亡。溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）是胱氨酸/谷氨酸逆向转运系统（system Xc^-）的重要组分，通过摄取胱氨酸支持 GSH 合成；该系统受抑可降低 GSH 水平和 GPX4 清除磷脂过氧化物的能力，增加铁死亡敏感性[4-5]。

细胞内可利用铁同样影响铁死亡敏感性。Mancias 等[6]鉴定核受体共激活因子 4（nuclear receptor coactivator 4，NCOA4）为铁蛋白选择性自噬的货物受体，NCOA4 缺失可减少铁蛋白向溶酶体的递送及生物可利用铁。Hou 等[7]进一步发现，抑制自噬相关蛋白 5（autophagy-related protein 5，ATG5）、自噬相关蛋白 7（autophagy-related protein 7，ATG7）或 NCOA4 均可使 Fe^{2+}和脂质过氧化下降，并减弱 erastin 诱导的铁死亡。

脂质底物组成影响脂质过氧化。含花生四烯酸或肾上腺酸的磷脂酰乙醇胺是铁死亡中重要的氧化脂质[8]。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4，ACSL4）能够改变膜脂组成，使多不饱和脂肪酸磷脂增加，从而提高铁死亡敏感性[9]。在线粒体内，二氢乳清酸脱氢酶（dihydroorotate dehydrogenase，DHODH）则借助 CoQ/$CoQH_2$ 体系抑制脂质过氧化[10]。因此，细胞对铁死亡的敏感性不仅取决于抗氧化能力和活性铁水平，还受到脂质底物组成及线粒体氧化还原状态的影响。

[基金项目] 浙江省自然科学基金资助项目（LTGY24H160002）；浙江省中医药科技计划（2024ZF149）
[通信作者] 聂小虎，医学博士，副主任医师，电子信箱：niexiaohu1986@126.com

10.12201/bmr.202611.00053V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00053
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

1.2 泛素修饰及其对蛋白稳定性和功能的调控

泛素化通过泛素分子与底物蛋白共价连接发挥作用，既可介导蛋白降解，也可调节底物稳定性、细胞内分布及功能。泛素化过程由 E1 泛素激活酶、E2 泛素结合酶和 E3 泛素连接酶依次参与，其中 E3 负责识别特定底物，是决定修饰选择性的关键环节[11]。与此同时，去泛素化过程可去除或重新编辑已连接的泛素链，使这一调控保持可逆。

泛素化后的底物是否进入蛋白酶体，还取决于泛素链的连接方式。K48 连接多聚泛素链通常与蛋白酶体降解相关；K63 连接则更多参与蛋白稳定性、亚细胞定位和信号传导等非降解性调控[12]，单泛素化等其他修饰形式亦具有不同功能。因此，即使作用于同一底物，不同链型也可能产生不同的生物学效应。

去泛素化酶（deubiquitinase，DUB）可去除或编辑底物上的泛素链，从而改变蛋白稳定性和功能[13-14]。泛素化状态还会受到其他翻译后修饰影响，例如棕榈酰化、乳酸化和去琥珀酰化可通过改变底物识别或蛋白间相互作用，进一步影响其泛素化状态。对铁死亡相关蛋白而言，其最终状态往往是泛素化、去泛素化以及其他翻译后修饰共同作用的结果。 因此，在解读 GBM 相关研究时，还需区分 E3 或 DUB 直接作用的底物与其下游效应分子。

2 泛素修饰调控胶质母细胞瘤铁死亡的分子机制

2.1 泛素修饰对抗氧化防御系统的调控

三结构域基序蛋白 26（tripartite motif-containing protein 26，TRIM26）作为 E3 泛素连接酶，可促进 GPX4 在 K107 和 K117 位点发生 K63 连接泛素化，同时降低其 K48 连接泛素化，使 GPX4 稳定性提高并抑制铁死亡[15]。该研究直接展示了同一底物受不同链型调控时的功能差异。抗氧化轴还受到非经典修饰影响：含 DHHC 结构域的锌指蛋白 8（zinc finger DHHC-type palmitoyltransferase 8，ZDHHC8）介导 SLC7A11 的 C327 位点棕榈酰化，减少 SLC7A11 多聚泛素化并延长蛋白半衰期[16]。相较于 TRIM26 的 E3 作用，ZDHHC8 通过另一类翻译后修饰间接改变底物泛素化状态，相关交叉机制将在 2.4 节讨论。

泛素特异性蛋白酶 7（ubiquitin-specific protease 7，USP7）与解旋酶样转录因子（helicase-like transcription factor，HLTF）构成不同的调控层级。长链非编码 RNA LINC01088 增强 USP7 与 HLTF 相互作用，促使 HLTF 的 K48 连接泛素化减少、蛋白稳定性提高，继而增强 SLC7A11 转录并降低铁死亡敏感性[17]。HLTF 为 USP7 的直接去泛素化底物，SLC7A11 为下游转录靶基因。

另一条抗氧化途径由三结构域基序蛋白 25（tripartite motif-containing protein 25，TRIM25）调控。在 TMZ 处理条件下，TRIM25 促进 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein 1，KEAP1）泛素化降解，减弱 KEAP1 对核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，NRF2）的抑制，提升抗氧化能力并降低铁死亡水平[18]。与 TRIM26 直接稳定 GPX4 不同，TRIM25 作用于上游抑制蛋白，USP7 则通过转录因子影响 SLC7A11。三项研究分别体现了直接底物稳定、去泛素化促进转录和降解抑制因子三种作用形式。

2.2 泛素修饰对铁稳态及铁蛋白自噬的调控

三结构域基序蛋白 7（tripartite motif-containing protein 7，TRIM7）通过结合 NCOA4 并促进其 K48 连接泛素化及降解，减少铁蛋白自噬与铁释放，从而抑制铁死亡。在 A172 细胞及胶质瘤干细胞（glioma stem cell，GSC）模型中，TRIM7 敲低增加细胞内可利用铁和脂质过氧化，NCOA4 敲低可减弱上述变化；在皮下患者来源异种移植瘤（patient-derived xenograft，PDX）及颅内异种移植模型中，TRIM7 敲低抑制肿瘤生长[19]。细胞功能挽救实验支持 NCOA4 的介导作用。

10.12201/bmr.202611.00053V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00053
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

HECT、C2 及 WW 结构域蛋白 1（HECW1）通过促进锌指蛋白 350（zinc finger protein 350，ZNF350）泛素化降解，解除 ZNF350 对 NCOA4 转录的抑制，使 NCOA4 表达及铁死亡相关表型增加[20]。TRIM7 通过直接降解 NCOA4 抑制铁死亡，HECW1 则通过降解其上游转录抑制因子 ZNF350 提高 NCOA4 表达，二者体现了不同底物选择下的相反铁死亡效应。相关实验明确了 ZNF350 的泛素化降解作用，也为进一步解析其泛素链连接类型提供了研究基础。

铁稳态的调控还延伸至铁储存与铁外排。在 TP53 突变相关 GBM 模型中，ITCH 型 E3 泛素连接酶（itchy E3 ubiquitin protein ligase，ITCH）促进铁蛋白重链（ferritin heavy chain，FTH）降解，增加游离铁并提高铁死亡敏感性[21]。在 TMZ 耐药细胞及 GSC 模型中，富亮氨酸重复与无菌 α 基序蛋白 1（leucine-rich repeat and sterile alpha motif containing 1，LRSAM1）作为 E3 泛素连接酶促进铁输出蛋白 SLC40A1 泛素化降解，减少铁外排并提高细胞内铁负荷[22]。泛素调控效应与底物在铁蛋白自噬、储铁及铁外排中的功能相关。不同研究采用 TP53 突变细胞、药物耐药模型和 GSC，其分子背景及基线铁代谢状态也是解释效应差异的重要因素。

2.3 泛素修饰对脂质及线粒体代谢的调控

脂质底物供给方面，冷诱导 RNA 结合蛋白（cold-inducible RNA-binding protein，CIRP）促进 E3 泛素连接酶 UBR5（ubiquitin protein ligase E3 component N-recognin 5）与 ACSL4 相互作用，增强 ACSL4 泛素化及蛋白酶体降解，从而减少脂质过氧化和铁死亡[23]。与此不同，间充质型 GSC 中的乳酸脱氢酶 A（lactate dehydrogenase A，LDHA）介导乳酸生成，经 p300 依赖的 H3K18 乳酸化提高泛素特异性蛋白酶 30（ubiquitin-specific protease 30，USP30）转录，进而稳定膜结合 O-酰基转移酶结构域蛋白 2（membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 2，MBOAT2），推动膜磷脂向单不饱和脂肪酸富集方向重塑并降低铁死亡[24]。前者直接调节促铁死亡酶 ACSL4，后者重塑膜脂组成，体现不同的抗铁死亡策略。

在线粒体防御方面，富含脯氨酸蛋白 11（proline-rich protein 11，PRR11）与 DHODH 直接结合，减少 E3 泛素连接酶 HERC4（HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 4）与 DHODH 结合及 DHODH 的泛素化降解，使 DHODH 稳定性提高，进而增强抗铁死亡能力[25]。原研究鉴定了与泛素化相关的 DHODH K306 位点。敲低 PRR11 后，HERC4 介导的 DHODH 泛素化降解增强，TMZ 敏感性随之提高，进一步支持该分子轴在治疗抵抗中的作用。

肿瘤坏死因子受体相关因子 3（TNF receptor-associated factor 3，TRAF3）则通过介导烯酰辅酶 A 水合酶 1（enoyl-CoA hydratase 1，ECH1）Lys214 位点 K63 连接泛素化，抑制 ECH1 向线粒体转位，减弱多不饱和脂肪酸的线粒体脂肪酸氧化利用，增加脂质过氧化与铁死亡[26]。这一作用体现了 K63 连接泛素化对蛋白亚细胞定位的调控。另一 E3 连接酶 TRIM25 可介导电压依赖性阴离子通道 2（voltage-dependent anion channel 2，VDAC2）的 K48 连接泛素化及蛋白酶体降解，减弱线粒体相关氧化损伤和铁死亡[27]。TRIM25 通过 KEAP1-NRF2 轴和 VDAC2 两种途径抑制铁死亡，体现同一 E3 连接酶的不同底物可产生相近表型。

2.4 其他翻译后修饰及单泛素化调控

除经典 K48、K63 连接泛素化外，单泛素化和其他翻译后修饰与泛素系统的交叉作用进一步扩展了 GBM 铁死亡调控网络。NEDD4 样 E3 泛素连接酶（NEDD4-like E3 ubiquitin protein ligase，NEDD4L）介导醛缩酶 A（aldolase A，ALDOA）单泛素化，并伴随哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1（mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1）-真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1（eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1，4EBP1）和脂质代谢相关信号改变及铁死亡敏感性变化[28]。现有细胞实验支持 NEDD4L 与 ALDOA 的相互作用及单泛素化关系，其与

10.12201/bmr.202611.00053V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00053
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

mTORC1-4EBP1 及脂质代谢信号之间的因果联系尚需通过功能挽救实验进一步明确，并在动物及患者来源模型中验证。

另一项研究发现，去琥珀酰化酶 SIRT5（sirtuin 5）与支链氨基酸转氨酶 1（branched-chain amino acid transaminase 1，BCAT1）直接相互作用，去除 BCAT1 K39 位点的琥珀酰基，减少其与 E3 连接酶 CHIP（C terminus of Hsc70-interacting protein）结合及后续 K48 连接泛素化，最终提高 BCAT1 稳定性并降低铁死亡敏感性[29]。这一机制体现了 SIRT5 介导的去琥珀酰化与随后发生的 K48 连接泛素化减少之间的连续调控关系。

将上述研究与 ZDHHC8-SLC7A11、LDHA-H3K18 乳酸化-USP30-MBOAT2 机制对照，可归纳出三种交叉调控形式：棕榈酰化改变底物的泛素化易感性[16]；组蛋白乳酸化通过增强 DUB 转录间接降低脂质代谢酶的泛素化[24]；去琥珀酰化改变底物与 E3 连接酶结合而影响降解[29]。这些交叉调控可能增强 GSC 和其他 GBM 细胞的适应性，为联合干预提供线索。上述泛素修饰调控 GBM 铁死亡的代表性分子机制及促铁死亡干预方向见图 1。

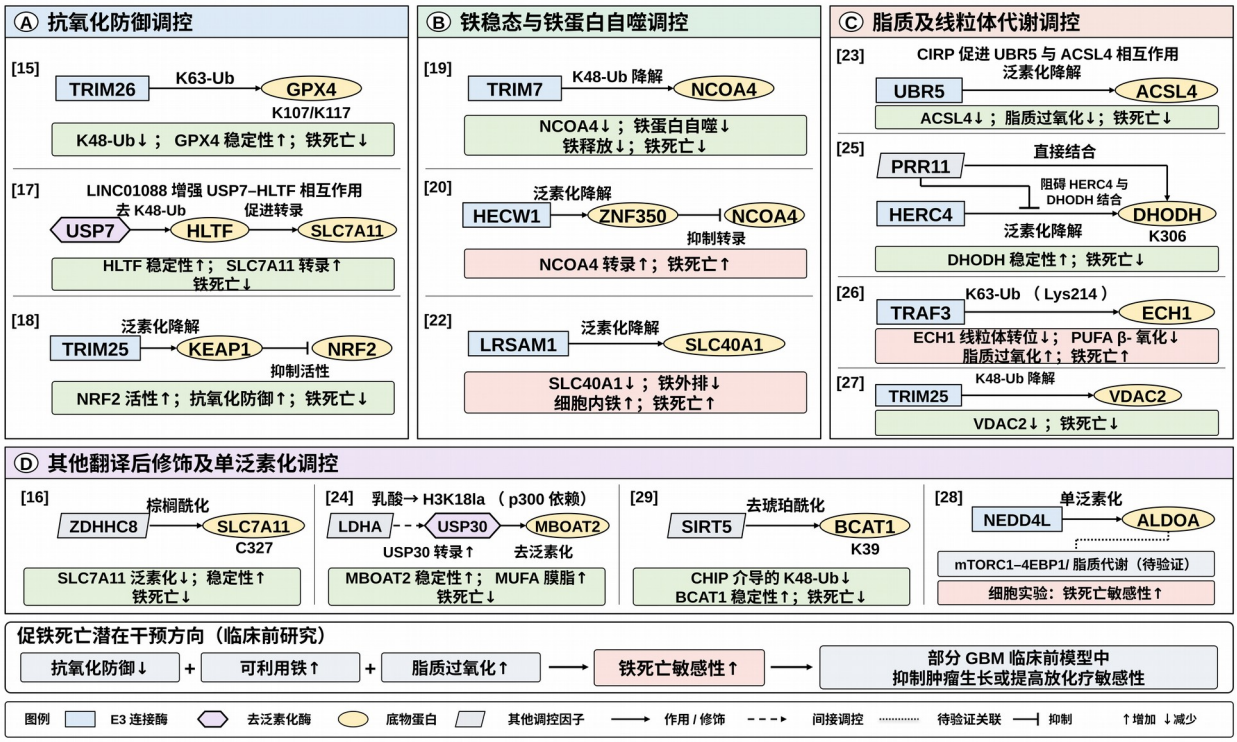

图 1 泛素修饰调控胶质母细胞瘤铁死亡的主要分子机制及治疗启示

注：A 为抗氧化防御调控；B 为铁稳态与铁蛋白自噬调控；C 为脂质及线粒体代谢调控；D 为其他翻译后修饰及单泛素化调控。其中 NEDD4L 介导 ALDOA 单泛素化。图中实线箭头表示作用或修饰，虚线箭头表示间接调控，无箭头点线表示待验证的关联，T 形线表示抑制；浅绿框和浅粉框分别表示抑制和促进铁死亡的相关表型；↑、↓分别表示相应指标增加、减少。K48 与 K63 为泛素链连接类型；K107、K117、K306、Lys214、C327 和 K39 为相关底物修饰位点。图底部所示促铁死亡干预方向依据细胞、胶质瘤干细胞及动物模型等研究，目前仍处于临床前探索阶段。

3 靶向泛素修饰-铁死亡轴的胶质母细胞瘤治疗研究

3.1 放化疗增敏的临床前证据与模型差异

针对 TMZ 耐药，已有多条干预线索。下调 TRIM25 可减弱 KEAP1-NRF2 抗氧化反应，并增强 TMZ 诱导的铁死亡[18]；TRIM7 缺失可促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬，并在细胞及 PDX 模型中表现出 TMZ 增敏相关效应[19]；毛兰素（Erianin）通过 REST-LRSAM1-SLC40A1 轴增加耐药 GSC 内铁负荷并增强 TMZ 反应[22]；降低 PRR11 则有利于 HERC4 介导的 DHODH 降解，减弱线粒体抗铁死亡防御[25]。这些路径均提示提高铁死亡敏感性有望增强 TMZ 效应。

10.12201/bmr.202611.00053V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00053
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

放疗方面，间充质型 GSC 的 LDHA-H3K18 乳酸化-USP30-MBOAT2 轴连接糖酵解、表观遗传调控与膜脂重塑；抑制其中关键环节可增加脂质过氧化，并在颅内异种移植瘤模型中增强放疗效应[24]。生长分化因子 15（growth differentiation factor 15，GDF15）与 NRF2 蛋白稳定性、铁死亡抵抗及 M2 型巨噬细胞相关免疫微环境变化有关[30]。USP7 还可通过去除细胞周期蛋白 D1（cyclin D1，CCND1）的 K48 连接泛素链维持 CCND1 稳定，参与胶质瘤放射抵抗相关铁死亡调控[31]。与其作用于 HLTF-SLC7A11 的研究[17]对照，USP7 体现出多底物效应，提示抑制单一 DUB 时需要同时考虑其对细胞周期和氧化还原过程的影响。

现有证据具有明确的模型层级差异：常规细胞系便于验证分子因果关系，TMZ 耐药细胞及间充质型 GSC 更接近特定耐药状态，PDX 和颅内模型则能够部分纳入肿瘤异质性和脑内生长环境。这些研究为放化疗增敏提供了临床前机制依据，其对 GBM 患者实际治疗获益的影响仍有待临床研究验证。将来可在 IDH 野生型 GBM 中，依据 TP53 状态、GSC 表型及治疗前后分子状态开展分层验证，并采用肿瘤抑制、毒性及长期生存等共同终点提高研究可比性。

3.2 铁死亡诱导、靶向递送与联合治疗

蛋白二硫键异构酶 A3（protein disulfide isomerase A3，PDIA3）是 NEDD4L 的另一底物。NEDD4L 可介导 PDIA3 的 K29 连接泛素化及降解，相关研究结合 STAT3/LCN2 轴探讨其对咪唑酮厄拉斯汀（imidazole ketone erastin，IKE）诱导铁死亡的机制，并设计四面体 DNA 纳米结构递送 IKE；PDIA3 抑制与 IKE 组合在 GBM 临床前模型中呈现协同抑瘤作用[32]。该研究通过分子互作、泛素化及功能挽救实验提供机制依据，并在皮下与颅内移植瘤模型中验证联合治疗效应；患者队列分析主要支持 PDIA3 表达与预后的相关性，完整分子通路在患者来源模型中的作用仍有进一步验证空间。与 NEDD4L-ALDOA 的单泛素化研究[28]相比，两者涉及不同底物、链型和下游信号，说明 NEDD4L 的功能应按具体底物进行评价。

天然产物也可作用于泛素-铁死亡网络。芍药苷在胶质瘤模型中上调 NEDD4L、促进信号转导与转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）相关泛素化，同时伴随铁死亡与凋亡相关变化；与 GPX4 抑制剂 RSL3 联合可增强临床前抑瘤效应[33]。由于该研究涉及多种细胞死亡方式，药效归因应结合遗传挽救及铁死亡抑制实验综合判断。

在脑靶向递送方面，Angiopep-2 修饰纳米颗粒递送 Cas9/sgTRIM25 可在动物模型中降低 TRIM25 表达，促进铁死亡并抑制肿瘤生长[27]。另有研究表明，TRAF3 过表达提高小鼠 GBM 对铁死亡诱导及抗程序性死亡配体 1（programmed death-ligand 1，PD-L1）治疗的敏感性[26]。这些研究提示血脑屏障通透性、细胞类型选择性、正常脑组织耐受性及联合治疗时序是转化研究的重要评价内容。

3.3 临床转化的关键路径

泛素修饰调控铁死亡的临床转化需要建立涵盖分子分层、药效验证、脑内暴露及安全性评价的连续证据链。可结合 TRIM25、TRIM7、USP7 及 NEDD4L 等调控因子及其底物特征，探索与治疗反应相关的复合生物标志物，并利用患者来源类器官、配对原发与复发样本及原位 PDX 模型，比较不同 GBM 分子背景和 GSC 状态下的铁死亡反应。E3 泛素连接酶和去泛素化酶的多底物特性增加了靶向小分子的选择性调控难度，部分候选药物可能伴随脱靶及非预期生物学效应。TRIM25、USP7 和 NEDD4L 等因子的干预需综合评价底物谱及下游抗氧化、细胞周期与代谢通路的变化。同时，血脑屏障及肿瘤组织内药物分布差异影响有效脑内暴露，后续应结合肿瘤与正常神经胶质细胞的差异性反应，系统评价脑组织药物浓度、铁稳态、脂质过氧化及放化疗协同效应。对于纳米递送、基因编辑及免疫联合治疗，还需关注给药剂量、干预时序、靶向选择性与长期安全性。

10.12201/bmr.202611.00053V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00053
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

4 小结与展望

泛素修饰及其与其他翻译后修饰的交叉调控通过影响抗氧化防御、铁稳态和脂质代谢参与 GBM 铁死亡调节。在机制层面，E3 泛素连接酶、去泛素化酶及其他修饰因子之间形成多层次调控网络，其生物学效应与底物功能、泛素链型及细胞状态密切相关。TRIM25、USP7 及 NEDD4L 的研究体现了泛素调控因子的多底物、多通路效应。由单一底物研究拓展至泛素修饰网络整合，有助于解析机制并筛选干预靶点。

在证据层面，GBM 的分子异质性为铁死亡调控机制研究提供了重要的分层视角。不同分子亚型、TP53 状态及间充质型胶质瘤干细胞可能具有差异化的铁代谢、膜脂组成和抗氧化防御特征，进而影响铁死亡敏感性及治疗反应。未来可结合患者来源类器官、原位 PDX 模型、配对原发与复发样本及多组学分析，通过统一的铁死亡评价指标、底物挽救实验和多模型交叉验证，进一步明确关键调控因子的作用条件、底物选择性及适用分子背景，建立铁死亡状态与治疗反应的分子证据体系。

在转化层面，靶向泛素修饰网络为提高 GBM 铁死亡敏感性及增强放化疗效果提供了新的干预思路。未来可围绕关键 E3 连接酶、去泛素化酶及其底物开展分层干预，将复合生物标志物、脑内有效药物暴露、肿瘤组织选择性及长期安全性纳入评价体系，并探索与铁死亡诱导、放化疗及免疫治疗的合理联合。发展底物特异性调控技术和脑靶向递送体系，有望推动 GBM 治疗向多通路协同及个体化干预拓展。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Louis D N, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1231-1251.
[2] Stupp R, Mason W P, van den Bent M J, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2005, 352(10): 987-996.
[3] Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(3): 170-186.
[4] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
[5] Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. Cell, 2014, 156(1/2): 317-331.
[6] Mancias J D, Wang X, Gygi S P, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy[J]. Nature, 2014, 509(7498): 105-109.
[7] Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. Autophagy, 2016, 12(8): 1425-1428.
[8] Kagan V E, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 81-90.
[9] Doll S, Proneth B, Tyurina Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 91-98.
[10] 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.
[11] Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system[J]. Annu Rev Biochem, 1998, 67: 425-479.
[12] Komander D, Rape M. The ubiquitin code[J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81: 203-229.
[13] Swatek K N, Komander D. Ubiquitin modifications[J]. Cell Res, 2016, 26(4): 399-422.
[14] Clague M J, Barsukov I, Coulson J M, et al. Deubiquitylases from genes to organism[J]. Physiol Rev, 2013, 93(3): 1289-1315.
[15] Wang Z, Xia Y, Wang Y, et al. The E3 ligase TRIM26 suppresses ferroptosis through catalyzing K63-linked ubiquitination of GPX4 in glioma[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10): 695.
[16] Wang Z, Wang Y, Shen N, et al. AMPKα1-mediated ZDHHC8 phosphorylation promotes the palmitoylation of SLC7A11 to facilitate ferroptosis resistance in glioblastoma[J]. Cancer Lett, 2024, 584: 216619.
[17] Zhou Y, Zhao Z, Jiang C, et al. LINC01088 prevents ferroptosis in glioblastoma by enhancing SLC7A11 via HLTF/USP7 axis[J]. Clin Transl Med, 2025, 15(3): e70257.

10.12201/bmr.202611.00053V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00053
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

[18] Wei J, Wang L, Zhang Y, et al. TRIM25 promotes temozolomide resistance in glioma by regulating oxidative stress and ferroptotic cell death via the ubiquitination of keap1[J]. Oncogene, 2023, 42(26): 2103-2112.
[19] Li K, Chen B, Xu A, et al. TRIM7 modulates NCOA4-mediated ferritinophagy and ferroptosis in glioblastoma cells[J]. Redox Biol, 2022, 56: 102451.
[20] Lin Y, Gong H, Liu J, et al. HECW1 induces NCOA4-regulated ferroptosis in glioma through the ubiquitination and degradation of ZNF350[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(12): 794.
[21] Huan X, Li J, Chu Z, et al. Dysregulation of iron homeostasis mediated by FTH increases ferroptosis sensitivity in TP53-mutant glioblastoma[J]. Neurosci Bull, 2025, 41(4): 569-582.
[22] Mansuer M, Zhou L, Wang C, et al. Erianin induces ferroptosis in GSCs via REST/LRSAM1 mediated SLC40A1 ubiquitination to overcome TMZ resistance[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(7): 522.
[23] Pang Z, Zu X, Yang Y, et al. Role of CIRP in glioma progression: inhibition of ferroptosis via UBR5-mediated ACSL4 degradation[J]. Exp Cell Res, 2026, 457(2): 114942.
[24] Miao Z, Gu W, Ren Y, et al. Metabolic reprogramming in glioblastoma stem cells promotes radiation resistance through a H3K18la/USP30/MBOAT2 axis[J]. Adv Sci (Weinh), 2026, 13(61): e77044.
[25] Miao Z, Xu L, Gu W, et al. A targetable PRR11-DHODH axis drives ferroptosis- and temozolomide-resistance in glioblastoma[J]. Redox Biol, 2024, 73: 103220.
[26] Zeng Y, Zhao L, Zeng K, et al. TRAF3 loss protects glioblastoma cells from lipid peroxidation and immune elimination via dysregulated lipid metabolism[J]. J Clin Invest, 2025, 135(7): e178550.
[27] Zhu M, Wu Y, Ou H, et al. Targeting TRIM25 as a therapeutic strategy to enhance ferroptosis in glioblastoma cells[J]. J Nanobiotechnology, 2026, 24(1): 20.
[28] 聂秋成, 李云峰, 田静, 等. NEDD4 样 E3 泛素蛋白连接酶通过介导果糖二磷酸 A 的泛素化修饰调控胶质母细胞瘤细胞铁死亡敏感性[J]. 山东大学学报(医学版), 2025, 63(11): 8-17.
[29] Wang T, Han X H, Chen J J, et al. SIRT5-mediated BCAT1 desuccinylation and stabilization leads to ferroptosis insensitivity and promotes cell proliferation in glioma[J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 261.
[30] Feng W, Liu Y, Zhang Q, et al. GDF15 drives glioblastoma radioresistance by inhibiting ferroptosis and remodeling the immune microenvironment[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(15): 6794-6807.
[31] Zhuo Y, Zhang C, Li X, et al. CCND1 stability regulated by USP7 deubiquitination controls glioma radioresistance via ferroptosis[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2026, 2026(1): 1041908.
[32] Zhang J, Wang W, Liu X, et al. PDIA3 inhibition facilitates sensitivity of IKE-induced ferroptosis via STAT3/LCN2 axis to improve glioblastoma therapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2026, 13(12): e14191.
[33] Nie X H, Qiu S, Xing Y, et al. Paeoniflorin regulates NEDD4L/STAT3 pathway to induce ferroptosis in human glioma cells[J]. J Oncol, 2022, 2022(1): 6093216.

10.12201/bmr.202611.00053V1