

Moduladores de ferroptosis como posible tratamiento para la degeneración macular asociada a la edad

Marta Estalrich^{1*}, Estela Tébar^{1*}, Mateo Ruíz-Conca¹ y Laura Fernández-Sánchez².

¹Fundación Teófilo Hernando.

² Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

* Estos autores han contribuido por igual.

La ferroptosis es un mecanismo programado de muerte celular cuyo desencadenante principal está relacionado con alteraciones de la homeostasia del hierro intracelular, provocando un incremento de la peroxidación lipídica que desencadena la muerte celular. En el sistema visual, con los años, el hierro tiende a acumularse en la retina y en el epitelio pigmentario, hecho que está relacionado con la activación de la ferroptosis en la degeneración macular asociada a la edad. En este trabajo revisamos el conocimiento actual sobre los fármacos inhibidores y moduladores de la ferroptosis y sus efectos en diversos estudios preclínicos con modelos de esta enfermedad.

RESUMEN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) representa la principal causa de pérdida grave e irreversible de visión en individuos mayores de 55 años. La DMAE, cuya prevalencia se ha visto muy aumentada en los últimos años, se caracteriza por una disminución gradual de la agudeza visual debido a la neurodegeneración del complejo fotorreceptor-epitelio pigmentario de la retina, produciéndose un deterioro de la mácula. Descrita como una enfermedad de una etiología compleja y multifactorial, ha sido asociada a factores inflamatorios, metabólicos, funcionales, genéticos y ambientales. En esta enfermedad juega un papel fundamental la acumulación de hierro en la retina, que favorece la aparición de especies reactivas de oxígeno y la peroxidación de fosfolípidos, dando lugar a un tipo de muerte celular programada no apoptótica conocida como ferroptosis. Teniendo en cuenta lo anterior, la inhibición de la ferroptosis podría ser una potencial estrategia de interés para mitigar la progresión de la DMAE. En esta revisión se recopila y analiza el efecto de fármacos que han sido utilizados para la inhibición de la ferroptosis en estudios preclínicos, haciendo referencia al modelo de estudio utilizado y su mecanismo de acción y que podrían resultar aplicables para el tratamiento de la DMAE.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) represents the main cause of severe and irreversible vision loss in individuals older than 55 years of age. AMD, whose prevalence has rapidly increased over the last years, is defined by a progressive decrease in visual acuity due to neurodegeneration of the photoreceptor-retinal pigment epithelium (RPE) complex, resulting in deterioration of the macula. It is a disease with a complex and multifactorial etiology, and it has been associated with inflammatory, metabolic, functional, genetic and environmental factors. There is an accumulation of iron in the retina occurring in course of this disease that plays a crucial role favoring the presence of reactive oxygen species and the peroxidation of phospholipids, leading to a non-apoptotic programmed cell death known as ferroptosis. Hence, the inhibition of ferroptosis may be a potential strategy of interest in order to mitigate the progression of AMD. In this review, we compiled and analyzed a list of drugs that have been used for the inhibition of ferroptosis in preclinical studies, referring to the study model and its mechanism of action, and that may potentially be applicable for the treatment of AMD.

DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) representa la principal causa de pérdida de visión grave e irreversible en individuos mayores de 55 años, manifestándose como un deterioro de la zona central de la retina, la mácula (Liu *et al.*, 2024). En la mácula encontramos la fovea central, que está compuesta por una agrupación densa de conos y que desempeña un papel fundamental en la visión nítida central, permitiendo actividades como leer y reconocer caras. Esta estructura está circundada por el cinturón parafoveal y la región perifoveal externa (Figura 1). La DMAE se caracteriza por una disminución gradual de la agudeza visual debida a la degeneración del complejo fotorreceptor-epitelio pigmentario de la retina (EPR) en esta zona central de la retina. El EPR es una monocapa de células altamente especializadas y no proliferativas que desempeñan múltiples funciones vitales para la supervivencia de los fotorreceptores (Cuenca *et al.*, 2014). Con el transcurso del tiempo, el EPR experimenta diversos cambios que conllevan la formación de depósitos de material polimorfo extracelular denominados drusas, en la interfaz entre el EPR y la membrana de Bruch.

Esta enfermedad se desarrolla con el paso del tiempo y se considera una enfermedad adquirida (Deng *et al.*, 2021). La progresión de la DMAE puede manifestarse mediante diversas afectaciones, tales como el desprendimiento focal del EPR, la atrofia externa de la retina y la formación de nuevos vasos sanguíneos entre la membrana de Bruch y la retina. Estas complicaciones pueden evolucionar hacia formas más graves de la enfermedad, conocidas como atrofia geográfica o neovascularización coroidea, denominadas DMAE seca o húmeda, respectivamente (Thomas *et al.*, 2021). La incidencia de la DMAE está en aumento, afectando a 8.4 millones de personas en todo el mundo, según datos de 2015 (Flaxman *et al.*, 2017; Wong *et al.*, 2014). Con el envejecimiento de la población mundial, se prevé que el número de pacientes con DMAE alcance los 288 millones en 2040, incrementándose especialmente en Asia y Europa, dado que se ha observado que la DMAE es más frecuente en la población blanca (Deng *et al.*, 2021). Se han identificado diferentes factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, incluyendo, además de la edad, el tabaquismo, las intervenciones quirúrgicas previas de cataratas, historial médico de hipertensión, enfermedades cardiovasculares e incluso el historial familiar de casos de DMAE, dado que 34 loci genéticos han sido relacionados con la enfermedad (Al-Zamil *et al.*, 2017).

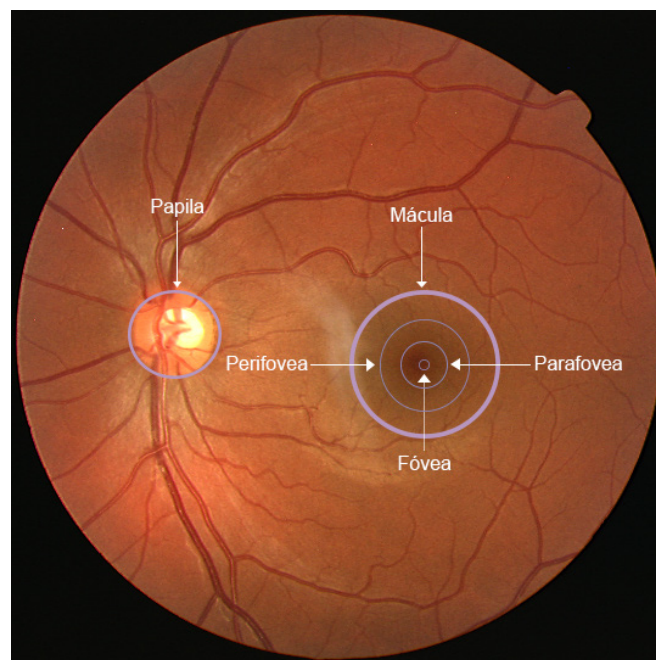


Figura 1. Retinografía que muestra la retina central de un paciente sano. Se observa la localización y dimensiones de la mácula y la papila del nervio óptico (elaboración propia).

El estudio de la fisiopatología de enfermedades que afectan a la mácula, como la DMAE, resulta un reto debido a la falta de modelos animales que puedan reproducir fielmente la enfermedad humana. La retina central humana presenta características anatómicas y fisiológicas que no poseen los animales de experimentación más frecuentemente utilizados, como los roedores. Teniendo en cuenta estas limitaciones, los resultados obtenidos con estos modelos experimentales han de interpretarse con cautela. Para el estudio de la patogénesis y los posibles enfoques terapéuticos de esta patología se han desarrollado numerosos modelos animales (revisado en Carozza *et al.*, 2024). Además, también se utilizan algunas líneas celulares como por ejemplo la línea celular ARPE-19 que presenta una estructura y características funcionales similares a las células del EPR, lo que las convierte en un modelo susceptible para estudiar la fisiología y fisiopatología de estas células en cultivo (Dunn *et al.*, 1996).

Se cree que la patogénesis de la DMAE resulta de una compleja interacción entre factores metabólicos, funcionales, genéticos y ambientales que derivan en la muerte del EPR. La retina es uno de los tejidos con mayor consumo de oxígeno en el organismo (Eshaq *et al.*, 2014). La alta tasa de metabolismo de oxígeno, junto con la alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados y el alto contenido de fotosensibilizadores puede conducir

a la producción excesiva de especies reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) en la retina, cuya acumulación parece jugar un papel importante en el proceso fisiopatológico de la DMAE. Se ha descrito que con el paso del tiempo aparecen alteraciones en el grosor de la membrana de Bruch además de la acumulación de material residual en las células del EPR, como la lipofuscina (Okubo *et al.*, 1999). La lipofuscina es un producto de desecho originado por digestión incompleta de los fagosomas en el EPR (Rózanowska, 2023), este producto se acumula de manera normal con la edad en las células del epitelio y es una de las principales fuentes de ROS, aumentando aún más el estrés oxidativo en la retina (Deng *et al.*, 2021). Este escenario se puede agravar con la activación de cascadas inflamatorias en los lugares de estos depósitos (revisado en Kijlstra *et al.*, 2015), que finalmente pueden dar lugar a la formación de drusas, promoviendo la pérdida del EPR y la muerte de los fotorreceptores. Entre los mecanismos de muerte identificados en esta patología, la ferroptosis parece ser uno de los predominantes.

FERROPTOSIS

La ferroptosis es un proceso de muerte celular programada no apoptótica dependiente de hierro que ha sido recientemente descrita y que parece tener un papel relevante en la patogénesis de la DMAE. La activación de la ferroptosis parece estar relacionada con (i) la alteración del metabolismo del hierro, (ii) la producción de ROS y peroxidación lipídica de los ácidos grasos poliinsaturados y (iii) la activación de la inflamación (Figura 2) (revisado en Liu *et al.*, 2023).

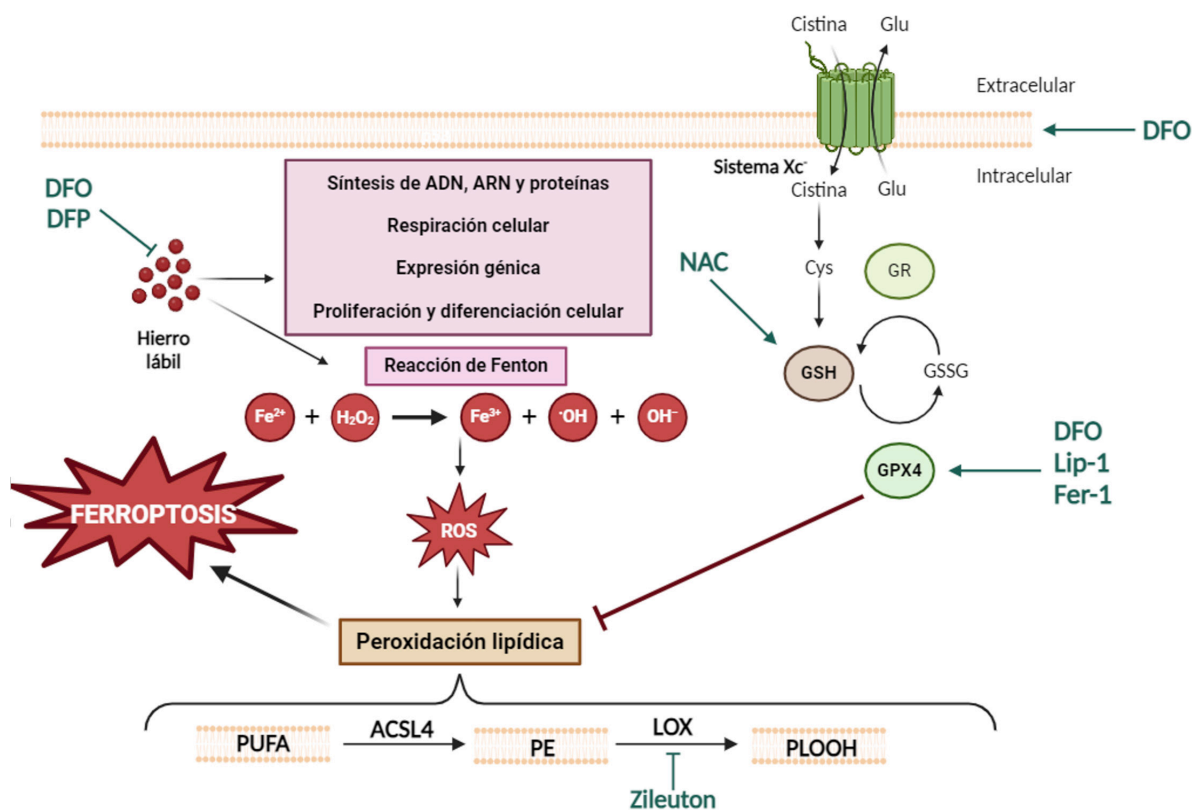


Figura 2. Inhibidores de la ferroptosis y las vías de señalización sobre las que actúan. La activación de la ferroptosis se caracteriza por varios mecanismos que incluyen: acumulación de hierro, inhibición del sistema Xc y peroxidación lipídica. El hierro está implicado en varias funciones celulares como la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, la respiración celular, la expresión génica y la proliferación y diferenciación celulares. El exceso de hierro lábil en el citoplasma conduce a la reacción de Fenton, generando especies reactivas del oxígeno (ROS), y en última instancia peroxidación lipídica, causando ferroptosis. El miembro 4 de la familia de cadena larga de acil-coenzima A sintetasa (ACSL4) cataliza los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en fosfatidil etanolamina (PE). Las lipoxigenasas (LOX) convierten la PE en hidroperóxidos lipídicos (PLOOH), los cuales degradan la integridad de la membrana plasmática. El sistema Xc intercambia cistina y glutamato dentro y fuera de la célula. La cisteína participa en la biosíntesis de glutatión reducido (GSH). La enzima glutatión peroxidasa 4 (GPX4) convierte el GSH en disulfuro de glutatión (GSSG) y reduce los PLOOH citotóxicos. La deferroxamina (DFO) es un quelante de hierro que inhibe la ferroptosis mediante la regulación positiva del sistema Xc y de la GPX4. Al igual que la DFO, la deferiprona (DFP) es un quelante de hierro que impide la producción de ROS. La N-acetilcisteína (NAC) actúa como donante de cisteína para la síntesis de GSH. La ferrostatina-1 (Fer-1) y la lipoxstatina-1 (Lip-1) inducen la actividad de GPX4, impidiendo la formación de PLOOH. El zileuton inhibe LOX, reduciendo la formación de PLOOH, y por tanto la peroxidación lipídica. Los inhibidores de la ferroptosis están indicados en verde (modificado de Costa *et al.* 2023, con Biorender.com).

Debido a su capacidad para aceptar y donar electrones, la alteración de la homeostasia del hierro y su acumulación patológica puede provocar daño oxidativo y la generación de ROS (Figura 2). Además, el Fe^{2+} reacciona con el peróxido de hidrógeno, produciendo radicales hidroxilo (OH) con propiedades oxidantes, dando como resultado concentraciones elevadas de peróxidos lipídicos. La retina es un tejido altamente sensible a la peroxidación ya que presenta un elevado metabolismo lipídico, debido al reciclado constante de los segmentos externos de los fotorreceptores en el EPR. La peroxidación excesiva de la membrana de los fosfolípidos, que es rica en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), es causa directa de activación de la ferroptosis (Liu *et al.*, 2024). En este proceso, los radicales libres capturan electrones de los lípidos de las membranas celulares, especialmente los PUFA, produciendo peróxidos lipídicos tóxicos que destruyen la integridad de la bicapa lipídica. Los fosfolípidos se convierten en fosfatidil etanolamina (PE), que es el sustrato principal en el proceso de oxidación de la ferroptosis (Guo *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2024). Por lo tanto, la acumulación excesiva de ROS y la peroxidación lipídica conducen al daño de la membrana celular, lo que resulta en ferroptosis (Figura 2) (revisado en Chen *et al.*, 2021; Rochette *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2024).

Las células poseen moléculas como el glutatión o enzimas relacionadas que le permite contrarrestar el daño oxidativo y mitigar así la peroxidación lipídica. Cuando esta maquinaria se ve desbordada o presenta carencias las células se vuelven más sensibles a la ferroptosis. En este sentido se ha demostrado que la inhibición del sistema antioxidante glutatión peroxidasa 4 (GPX4) puede provocar la acumulación de peróxidos lipídicos facilitando la activación de la ferroptosis (Li *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2022; Guo *et al.*, 2023). De hecho, se ha descrito que, en la ferroptosis, se produce el agotamiento del glutatión intracelular (GSH) y la disminución de la enzima GPX4, ambas situaciones provocan que los peróxidos lipídicos no sean metabolizados, dando como resultado una gran cantidad de ROS (Figura 2) (Li *et al.*, 2020).

Por otra parte, existen estudios que revelan una relación directa entre la acumulación de hierro y la inflamación (Chen, Fang *et al.*, 2023; Tan *et al.*, 2020). Varias vías de señalización vinculadas a la inflamación, tales como la vía de las cinasas Jano (JAK-STAT) o la vía de señalización del factor nuclear kappa B (NF- κ B), están implicadas en el proceso de ferroptosis. Además, se ha descrito que algunas citocinas proinflamatorias como el interferón (IFN)- γ , el factor de necrosis tumoral (TNF)- α ,

e interleucinas (IL-1 β , IL-6) pueden afectar a la síntesis de ferritina, influyendo en la acumulación de Fe^{2+} en las células (Chen, Fang *et al.*, 2023). El IFN- γ se ha relacionado con la disminución de la síntesis de GSH, conduciendo a la ferroptosis de las células del EPR y a la degeneración macular *in vivo*.

Se ha demostrado que en la retina envejecida se acumulan diversos productos de oxidación de la ferroptosis, como la lipofuscina, el 4-hidroxinonenal (4-HNE) y el malondialdehído (MDA), que junto con los trastornos del metabolismo del hierro y los desequilibrios del sistema redox están relacionados con una respuesta inflamatoria anormal y son características distintivas de la DMAE (Liu *et al.*, 2024).

MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo, se han consultado diversas fuentes de información, incluyendo bases de datos como *PubMed*, *ScienceDirect*, *Scopus* y *Google Scholar*. La búsqueda de artículos científicos se realizó utilizando palabras clave, tanto individualmente como en combinación y operadores lógicos como «AND» y «OR» para afinar los resultados. Las palabras clave utilizadas fueron: *ferroptosis*, *inhibitors*, *ocular* y *age-related macular degeneration* (AMD), *system Xc*, *iron*, *lipid peroxide*. Esta búsqueda bibliográfica se realizó con el objetivo de identificar los mecanismos de ferroptosis y los inhibidores asociados a esta muerte celular. Tras recopilar un listado de inhibidores, estos fueron seleccionados en base a si existían estudios clínicos y/o preclínicos relacionados con la DMAE. En primer lugar, se buscó información sobre estudios clínicos de cada inhibidor, utilizando el nombre (en inglés) del principio activo y/o medicamento, en caso de estar comercializado, utilizando la base de datos *ClinicalTrials*. Posteriormente, se buscaron ensayos preclínicos de cada inhibidor en relación con la DMAE en *PubMed*. Se realizó un proceso de cribado para identificar los artículos relevantes, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión que se incluyen en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de los artículos de estudios clínicos/preclínicos seleccionados para la búsqueda bibliográfica.

TIPO DE ESTUDIO	INCLUSIÓN ✓	EXCLUSIÓN ✗
Estudios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Acceso abierto • Lengua inglesa • Relacionados con la DMAE 	<ul style="list-style-type: none"> • Involucran más de una sustancia
Ensayos preclínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Acceso abierto • Lengua inglesa • Relacionados con patologías oculares 	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de búsqueda > 35 resultados: se excluyen estudios anteriores a 2019

MODELOS EXPERIMENTALES UTILIZADOS EN LOS ESTUDIOS DE DMAE

Como se ha comentado, el estudio de esta patología con el objetivo de encontrar nuevas dianas terapéuticas y evaluar el efecto de determinados fármacos es harto complejo, debido a la falta de modelos experimentales que reproduzcan fielmente la fisiopatología que se da en humanos. En esta revisión se incluyen los resultados de varias publicaciones en las que se han utilizado diversos modelos animales y celulares que se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Tabla resumen de los modelos celulares y animales utilizados en estudios preclínicos que incluyen el uso de inhibidores de la ferroptosis en modelos de estudio de DMAE.

MODELO	TIPO CELULAR	DESCRIPCIÓN
Línea celular	ARPE-19	Línea celular derivada de cultivo primario de EPR obtenida de un paciente sano, inmortalizada espontáneamente. Estas células fueron tratadas con diversos tóxicos y con diversos fármacos para evaluar supervivencia celular y estudiar diversas rutas moleculares relacionadas con la ferroptosis.
Línea celular	661 W	Línea celular de fotorreceptores de tipo cono, obtenida a partir de células tumorales de retina de ratón. Estas células se trataron con tóxicos o con daño por luz.
Modelo celular	Cultivos primarios de EPR	Células procedentes de ratones sanos o ratones con determinados defectos genéticos.
Modelo animal	Distintas cepas de roedores: C57BL/6J; C57BL/6JNarl; A/J albinas; Abca4 -/- Rdh8 -/-	Ratones sanos o con determinadas mutaciones genéticas o expuestos a daño por luz o determinados tóxicos para simular degeneración retiniana.

EFFECTO DE LA INHIBICIÓN DE LA FERROPTOSIS EN MODELOS EXPERIMENTALES DE DMAE

Se está estudiando la eficacia de diversos compuestos en la reducción de la ferroptosis en estudios preclínicos. Todavía no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia de estos compuestos en pacientes con DMAE, únicamente un estudio clínico en fase III que se encuentra reclutando pacientes y se estima que finalizará en 2026 (NCT06165068). La tabla 3 resume los estudios que se han llevado a cabo en los últimos años en diversos modelos experimentales de DMAE. Entre los compuestos utilizados encontramos fármacos inhibidores de la ferroptosis que actúan como quelantes del Fe^{2+} , fármacos que intervienen en el metabolismo del Fe^{2+} , compuestos antioxidantes, encontrando en algunos casos mecanismos de acción múltiples.

Fármacos quelantes del Fe^{2+}

Dado el papel fundamental del hierro en el desarrollo de la ferroptosis, es lógico pensar que el uso de quelantes podría disminuir los niveles anormales de Fe^{2+} en las máculas afectadas por la DMAE, y por tanto disminuir el estrés oxidativo en las células del EPR (Hahn *et al.*, 2003). En este sentido, la **deferroxamina (DFO)** ha mostrado en diversos estudios una actividad protectora frente a la ferroptosis debido a su naturaleza como agente quelante del hierro (Figura 2). La DFO proporcionó un efecto protector en células del RPE (ARPE-19) tras la exposición a agentes oxidantes como el NaIO_3 (Lee *et al.*, 2022) y el hidropéroxido terbutílico (tBH) (Totsuka *et al.*, 2019, Li, Zhu *et al.*, 2023). También se observó una reducción del Fe^{2+} inducida por DFO en células fotorreceptoras 661W que habían sido tratadas con ATRA (ácido transretinoico), un inductor de la ferroptosis, y se detectó una disminución en la producción de ROS (Chen, Chen *et al.*, 2021). En modelos animales, la DFO revirtió los fenotipos de senescencia y alteraciones retinianas similares a la DMAE en ratones C57BL/6J tratados con D-galactosa y citrato de amonio férrico (FAC) (Li, Wei *et al.*, 2023). A su vez, en ratones C57BL/6J $Narl$, la DFO también protegió del daño inducido por NaIO_3 (Lee *et al.*, 2022). Otro quelante de hierro utilizado en estudios con modelos animales es la **deferiprona (DFP)** (Figura 2). La DFP disminuyó tanto los niveles de Fe^{2+} como el estrés oxidativo presente en la retina de ratones con características similares a la DMAE (Cp $^{-/-}$ Heph^{slia/slia}) y proporcionó una protección notable contra la degeneración retiniana (Hadziahmetovic *et al.*, 2011). En otro estudio en ratones hembra albinos A/J expuestos a la luz, la DFP redujo la concentración de hierro en la retina, así como la apoptosis de fotorreceptores y los

niveles de estrés oxidativo (Song, Song *et al.*, 2012). Por otra parte, la quelación de hierro con **2,2'-bipiridilo** en células 661W expuestas a la luz, redujo los niveles de radicales hidroxilo y la muerte celular, además de aumentar de manera significativa el ARNm del receptor de transferrina (TfR1), el cual sirve como biomarcador de la presencia de ferroptosis (Imamura *et al.*, 2014). El quelante lipófilo **hidrazona de salicilaldehído isonicotinoil (SHI)** protegió completamente a las células ARPE-19 de concentraciones letales de H_2O_2 , observándose a su vez un aumento de ARNm de TfR1 y una disminución de la reserva de hierro intracelular (Lukinova *et al.*, 2009).

Fármacos que actúan sobre el metabolismo del hierro, eje Nrf2/HO-1

La hemo-oxigenasa 1 (HO-1), es una isoenzima inducible por estrés, responsable de catalizar el grupo hemo en biliverdina, CO y Fe^{2+} , y regulada en gran medida por el factor nuclear eritroide 2 (NRF2) (Loboda *et al.*, 2016). El papel de la vía NRF2/HO-1 en la ferroptosis resulta controvertido, ya que se ha observado tanto un papel protector, como estimulador de la ferroptosis tanto en modelos in vitro como in vivo (Fang *et al.*, 2019, Adedoyin *et al.*, 2018, Stockwell *et al.*, 2020, Kwon *et al.*, 2015). En el caso del uso de un inhibidor de la HO-1 como la **protoporfirina-9 de zinc (ZnPP)**, se observaron efectos similares a los de la ferostatina-1 (Fer-1), un inhibidor clásico de la ferroptosis, ya que la ZnPP mitigó drásticamente la degeneración del EPR de ratones Abca4 $^{-/-}$ Rdh8 $^{-/-}$ expuestos a la luz (Chen, Yang *et al.*, 2023). Sin embargo, el tratamiento con ácido **salviánico A (Sal A)**, un compuesto con capacidad antioxidante y activador del eje NRF2/HO-1, protegió a las células ARPE-19 del estrés oxidativo inducido por H_2O_2 (Zhang *et al.*, 2014). Por tanto, es necesario todavía dilucidar el papel exacto de la HO-1 en la ferroptosis de la DMAE. (Jin *et al.*, 2022).

Fármacos antioxidantes

La disminución del daño oxidativo parece efectivamente jugar un papel destacado en la reducción de la ferroptosis. Así, el GSH puede reducir los niveles de H_2O_2 y proteger al ADN y las proteínas del estrés oxidativo, ya que elimina de manera eficaz los ROS en las células (Guo *et al.*, 2023). En esta dirección se interpretan los resultados de diversos estudios del efecto de la **N-acetilcisteína (NAC)** (Figura 2), un precursor de la L-cisteína que induce la producción de GSH, protegiendo así a las células del daño oxidativo (Costa *et al.*, 2023). El tratamiento con el antioxidante

NAC disminuyó significativamente los niveles de ROS en células ARPE-19 y 661W, después de la inducción de estrés oxidativo mediante su exposición a la luz (Song, Fan *et al.*, 2012), tratamiento con NaIO₃ (Ren *et al.*, 2022) y tratamiento con ácido transretinoico endógeno (ATRA) (Wu *et al.*, 2022). Así mismo, en un estudio realizado en Minnesota (EEUU) se observó que el pretratamiento con NAC durante dos horas en cultivo primario de EPR de donantes humanos con y sin DMAE, redujo la producción de ROS 24 horas después de ser inducida artificialmente por tBH, además de proteger contra la muerte celular inducida por H₂O₂ y la depleción del ATP. En ausencia de factores de inducción de la oxidación, la NAC disminuyó la concentración ROS y aumentó la síntesis de GSH solamente en el EPR de donantes con DMAE (Terluk *et al.*, 2019). Como se ha indicado anteriormente, la peroxidación lipídica de los PUFA derivada del incremento de ROS parece ser clave en la activación de la ferroptosis (Liu *et al.*, 2024). En este sentido, la reducción de la peroxidación lipídica parece una estrategia razonable contra los efectos deletéreos de la ferroptosis. Como ejemplo de esto, el pretratamiento con extracto de **Ginkgo biloba (GBE)** demostró ser útil en la reducción de la peroxidación lipídica y aumentó la viabilidad en células ARPE-19 expuestas a tBH, por la activación de la vía de señalización ERK1/2, que ha sido asociada con la sobreexpresión de Nrf2 (Li *et al.*, 2023). Entre otros componentes bioactivos, el GBE contiene flavonoides, como la procianidina B2 y la rutina, los cuales ya han demostrado una actividad protectora frente a la muerte celular por estrés oxidativo (Li *et al.*, 2021).

También el tratamiento con **Sal A** inhibió la peroxidación lipídica en células 661W tratadas con FAC tras regular las expresiones de GPX4, SLC7A11 y la enzima Acil-CoA sintetasa 4 (ACSL4) (Zhao *et al.*, 2023), que también parece jugar un papel clave en el mecanismo de la ferroptosis a través del metabolismo de los lípidos (Jia *et al.*, 2023).

Fármacos inductores de GPX-4

Los fármacos **liproxstatina-1 (Lip-1)** y **Fer-1** pueden inhibir la ferroptosis mediante la inducción de GPX-4, impidiendo la formación de LOOH (Figura 2) (Fan *et al.*, 2021; Miotto *et al.*, 2020). El pretratamiento con Fer-1 ha mostrado un efecto protector contra el daño inducido por NaIO₃, tanto en modelos celulares (Liu *et al.*, 2021, Lee *et al.*, 2022, Henning *et al.*, 2022), como en modelos animales (Lee *et al.*, 2022). En un estudio se mostró que, mientras que la eliminación de SLC7A11 en las células ARPE-19 (SLC7A11^{KD} ARPE-19) provoca la muerte

ferroptótica, los inhibidores de ferroptosis Fer-1 y Lip-1 aumentaron la viabilidad celular de las SLC7A11KD ARPE-19 (Zhao *et al.*, 2021). El antiportador de cistina-glutamato SLC7A11, también conocido como xCT, es otro factor implicado en la muerte celular por ferroptosis. Es un componente clave del sistema Xc⁻, el sistema de transporte de aminoácidos y regula la proporción de GSH intracelular mediante la importación de cisteína para la síntesis de glutatión y la promoción del poder antioxidante (Figura 2). Además, parece estar implicado en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Wang *et al.*, 2023).

Otros fármacos

Por otro lado, la inhibición de la enzima 5-lipooxigenasa mediante el uso del fármaco antiinflamatorio **zileutón** (Figura 2), puede atenuar la peroxidación lipídica inducida por ROS *in vitro* en células ARPE-19, e *in vivo* en ratones C57BL/6JNarl expuestos a NaIO₃ por vía intraperitoneal (Lee *et al.*, 2022).

(Ver tabla página siguiente)

Tabla 3. Moléculas utilizadas para reducir la ferroptosis en modelos de estudio de DMAE. Se indica su mecanismo de acción principal y el modelo de estudio utilizado.

MECANISMO DE ACCIÓN PRINCIPAL	COMPUESTO	MECANISMO DE ACCIÓN	MODELO DE ESTUDIO
Quelantes del Fe ²⁺	Deferoxamina (DFO)	Quelante del hierro que atenúa la peroxidación lipídica, el agotamiento del GSH y la acumulación de hierro.	<ul style="list-style-type: none"> - Fotorreceptores 661W, expuestos a ATRA (Chen, Chen <i>et al.</i>, 2021). - Células ARPE-19, inducidas por tBH (Totsuka <i>et al.</i>, 2019). - Células ARPE-19, tratadas con FAC o tBH, ratones C57BL/6J tratados con D-galactosa o FAC (Li <i>et al.</i>, 2023). - Estudio de máculas post mortem sanas y con DMAE, examinando secciones adyacentes tratadas y sin tratar con DFO (Hahn <i>et al.</i>, 2003). - Células ARPE-19 y ratones C57BL/6JNarl, expuestos a NaIO₃ (Lee <i>et al.</i>, 2022). - Células ARPE-19, tratadas con NaIO₃ (Liu <i>et al.</i>, 2021). - Células primarias HRPEiC y ARPE-19, tratadas con NaIO₃ (Yang <i>et al.</i>, 2022).
	Deferoxamina (DFP)	Quelante del hierro con acción mixta como antioxidante que produce la disminución de la expresión de HO-1, y del complemento C3.	<ul style="list-style-type: none"> - Células ARPE-19, expuestas a H₂O₂ y ratones C57BL/6WT, C57BL/6 con la mutación en el gen Cp (Cp^{cr}) y/o Heph (Heph^{ba/sta} o Heph^{sta/y}) tratadas por vía oral (Hadziahmetovic <i>et al.</i>, 2011). - Ratones hembras albinas A/J expuestas a la luz, administración vía oral (Song, Song <i>et al.</i>, 2012).
	2'2-bipiridilo	Quelante de hierro.	<ul style="list-style-type: none"> - Células 661W, derivadas de conos de ratones expuestos a la luz (Imamura <i>et al.</i>, 2014).
	Hidrazona de salicilaldehído isonicotinoil (SHI)	Quelante de hierro.	<ul style="list-style-type: none"> - Células ARPE-19, tratadas con H₂O₂, estaurosporina, anti-Fas y exposición a piridinio bisretinoide (A2E) y luz azul (Lukina <i>et al.</i>, 2009).
Metabolismo del Fe ²⁺	Protoporfirina IX de zinc (ZnPP)	Inhibición de la ferroptosis mediada por HO-1.	<ul style="list-style-type: none"> - Ratones Abca4^{-/-} Rdh8^{-/-} después de la exposición a la luz (Chen, Yang <i>et al.</i>, 2023). - Células ARPE-19, tratadas con NaIO₃ (Saito <i>et al.</i>, 2018).
	Ácido salviánico A (Sal A)	Acción mixta: Activación del eje Nrf2/HO-1 y actividad antioxidante. Modulación de la expresión de ACSL4, GPX4, SLC7A11, y proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro.	<ul style="list-style-type: none"> - Ratones C57BL/6J expuestos a láser y células ARPE-19 tratada con OX-LDL (Mao <i>et al.</i>, 2017). - Células 661W, tratadas con FAC (Zhao <i>et al.</i>, 2023). - Células ARPE-19, tratadas con H2O2 (Zhang <i>et al.</i>, 2014).
Antioxidantes	N-acetilcisteína (NAC)	Inducción de la producción de GSH.	<ul style="list-style-type: none"> - Células ARPE-19, tratadas con hidroquinona (Kularatne <i>et al.</i>, 2020). - Células 661W y ARPE-19, expuestas a la luz (Song, Fan <i>et al.</i>, 2012). - Células ARPE-19, tratadas con NaIO₃ (Ren <i>et al.</i>, 2022). - Cultivos primarios de EPR de donantes humanos con DMAE o sin DMAE que se trataron con tBH o H₂O₂ (Terluk <i>et al.</i>, 2019). - Células ARPE-19, tratadas con ATRA (Wu <i>et al.</i>, 2022). - Células ARPE-19, tratadas con NaIO₃ y cloroquina (Saito <i>et al.</i>, 2018).
	Extracto Ginkgo biloba (GBE)	Modulación de las vías ERK1/2-NRF2, reducción de la peroxidación lipídica.	<ul style="list-style-type: none"> - Células ARPE-19, tratadas con tBH (Li <i>et al.</i>, 2023).
	α-tocoferol (α-TOH)	Inhibición de la formación de peróxidos lipídicos.	<ul style="list-style-type: none"> - Células hTERT-RPE, que sobreexpresan la transcriptasa inversa de telomerasa humana, tratadas con tBH (Duncan <i>et al.</i>, 2023). - Células hTERT-RPE, tratadas con tBH (Duncan <i>et al.</i>, 2022).
Inducción de la enzima Gpx-4	Ferostatina-1 (Fer-1)	Acción mixta: Regulación de GSH-GPX4, atenuación de la peroxidación lipídica, el agotamiento del GSH y la acumulación de Fe ²⁺ .	<ul style="list-style-type: none"> - Degeneración retiniana inducida por NaIO₃, en células HRPEiC, ARPE-19 y ratones (C57BL/6J) (Yang <i>et al.</i>, 2022). - Ratones Abca4^{-/-} Rdh8^{-/-}, después de exposición a la luz y fotorreceptores 661W, expuestas a ATRA (Chen <i>et al.</i>, 2021 y 2023). - Células ARPE-19, inducidas por tBH (Totsuka <i>et al.</i>, 2019). - Células SLC7A11^{kd} ARPE19, tratadas con sulfasalacina (SAS) (Zhao <i>et al.</i>, 2021). - Células ARPE-19, expuestas a NaIO₃ (Liu <i>et al.</i>, 2021). - Células ARPE-19 y ratones C57BL/6JNarl, expuestos NaIO₃ (Lee <i>et al.</i>, 2022). - Células ARPE-19 expuestas a NaIO₃ y dimetiloxalilglicina (DMOG) (Henning <i>et al.</i>, 2022).
	Lipoxstatina-1 (Lip-1)	Reducción de los efectos por el agotamiento de SLC7A11.	<ul style="list-style-type: none"> - Células SLC7A11^{kd} ARPE19, tratadas con SAS (Zhao <i>et al.</i>, 2021). - Células ARPE-19, expuestas a NaIO₃ y DMOG (Henning <i>et al.</i>, 2022).
Otros	Zileuton	Inhibición de la enzima 5-LOX.	<ul style="list-style-type: none"> - Ratones C57BL/6J con lesión en la retina inducida con láser, tratados por inyección intravítrea (Sasaki <i>et al.</i>, 2018). - Células ARPE-19 y ratones C57BL/6JNarl, expuestos a NaIO₃ por vía intraperitoneal (Lee <i>et al.</i>, 2022).

Algunos de estos fármacos presentan reacciones adversas oculares (Nuzzi *et al.*, 2021). Se ha descrito que el metasulfonato de deferoxamina presenta diversas reacciones de frecuencia de aparición rara (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes/personas), que incluyen pérdida de visión, disminución de la agudeza visual, ceguera nocturna, degeneración de la retina, movimientos anormales de los ojos, escotoma, neuritis óptica, cromatopsia, oscurecimiento de la córnea y cataratas (Baath *et al.*, 2008). El uso de deferiprona ha sido relacionado con casos de diplopía y nistagmo lateral (Beau-Salinas *et al.*, 2009). Por otra parte, deferasirox ha presentado casos de cataratas, maculopatía y neuritis óptica (Ejaz *et al.*, 2015). En el caso del zileutón, fármaco comercializado actualmente en los EEUU, la única reacción ocular adversa descrita fue la conjuntivitis, siendo poco común (1%) (FDA, 2012).

LIMITACIONES, CONCLUSIONES Y FUTURAS PERSPECTIVAS

Si bien la ferroptosis es un mecanismo celular que era prácticamente desconocido hasta la última década, en los últimos años se están desarrollando un gran número de estudios que intentan comprender su implicación en distintas enfermedades e identificar marcadores moleculares (Jiang *et al.*, 2021). En el campo de la oftalmología, a pesar de la creciente evidencia de la relación entre la presencia de ferroptosis y la aparición de diversas afecciones oculares, aún persiste la incertidumbre sobre si los mecanismos patológicos y las vías de señalización observadas en modelos celulares *in vitro*, así como en modelos animales *in vivo*, reflejan fielmente aquellos presentes en pacientes humanos, ya que hasta el momento los modelos no han logrado representar completamente la complejidad fisiopatológica de las enfermedades oculares humanas. Sin embargo, en este punto del estado del arte no se dispone de ensayos clínicos en humanos de los inhibidores específicos de la ferroptosis, por lo que la evidencia científica actual se limita a unos cuantos estudios preclínicos como los que se citan en este trabajo, realizados en modelos celulares y animales.

El uso de inhibidores y otros compuestos para reducir la ferroptosis y sus efectos oxidantes e inflamatorios parece ser una estrategia plausible para frenar la progresión de la DMAE de forma directa o indirecta. En este sentido, el papel de la ferroptosis en los mecanismos inflamatorios aún requiere de un mayor estudio para poder ser comprendidas en profundidad tanto su regulación como sus implicaciones en patología, para

encontrar soluciones terapéuticas eficaces (Li *et al.*, 2020). Por otro lado, en enfermedades oculares, varios estudios apuntan a la existencia de interacciones entre la ferroptosis y otros mecanismos de muerte celular, como la autofagia (Liu *et al.*, 2023). Estos hallazgos sugieren que la regulación del metabolismo del hierro y la ferritinofagia podrían ser puntos de intervención adicionales para controlar la ferroptosis, ofreciendo así nuevas oportunidades terapéuticas que deberían ser exploradas en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adedoyin O, Boddu R, Traylor A, Lever JM, Bolisetty S, George JF, Agarwal A. Heme oxygenase-1 mitigates ferroptosis in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018 May 1;314(5):F702-F714. doi: 10.1152/ajprenal.00044.2017
2. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging.* 2017 Aug 22;12:1313-1330. doi: 10.2147/CIA.S143508
3. Baath JS, Lam WC, Kirby M, Chun A. Deferoxamine-related ocular toxicity: incidence and outcome in a pediatric population. *Retina.* 2008 Jun;28(6):894-9. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181679f67
4. Beau-Salinas F, Guitteny MA, Donadieu J, Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. High doses of deferiprone may be associated with cerebellar syndrome. *BMJ.* 2009 Jan 22;338:a2319. doi: 10.1136/bmj.a2319
5. Carozza G, Zerti D, Tisi A, Ciancaglini M, Maccarrone M, Maccarrone R. An overview of retinal light damage models for preclinical studies on age-related macular degeneration: identifying molecular hallmarks and therapeutic targets. *Rev Neurosci.* 2023 Dec 29;35(3):303-330. doi: 10.1515/revneuro-2023-0130
6. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, Maneu V, De la Villa P, Lax P, Pinilla I. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2014 Nov;43:17-75. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.07.001
7. Chen X, Li J, Kang R, Klionsky DJ, Tang D. Ferroptosis: machinery and regulation. *Autophagy.* 2021 Sep;17(9):2054-2081. doi: 10.1080/15548627.2020.1810918
8. Chen C, Chen J, Wang Y, Liu Z, Wu Y. Ferroptosis drives photoreceptor degeneration in mice with defects in all-trans-retinal clearance. *J Biol Chem.* 2021 Jan-Jun;296:100187. doi: 10.1074/jbc.RA120.015779
9. Chen Y, Fang ZM, Yi X, Wei X, Jiang DS. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways. *Cell Death Dis.* 2023 Mar 21;14(3):205. doi: 10.1038/s41419-023-05716-0

10. Chen C, Yang K, He D, Yang B, Tao L, Chen J, Wu Y. Induction of ferroptosis by HO-1 contributes to retinal degeneration in mice with defective clearance of all-trans-retinal. *Free Radic Biol Med.* 2023 Jan;194:245-254. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.12.008
11. Costa I, Barbosa DJ, Benfeito S, Silva V, Chavarria D, Borges F, Remião F, Silva R. Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases. *Pharmacol Ther.* 2023 Apr;244:108373. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108373
12. Deng Y, Qiao L, Du M, Qu C, Wan L, Li J, Huang L. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis.* 2021 Feb 27;9(1):62-79. doi: 10.1016/j.gendis.2021.02.009
13. Duncan RS, Keightley A, Lopez AA, Hall CW, Koulen P. Proteome changes in a human retinal pigment epithelial cell line during oxidative stress and following antioxidant treatment. *Front Immunol.* 2023 Apr 19;14:1138519. doi: 10.3389/fimmu.2023.1138519
14. Duncan RS, Hurtado DT, Hall CW, Koulen P. Differential Mechanisms of Action and Efficacy of Vitamin E Components in Antioxidant Cytoprotection of Human Retinal Pigment Epithelium. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 4;12:798938. doi: 10.3389/fphar.2021.798938
15. Dunn KC, Aotaki-Keen AE, Putkey FR, Hjelmeland LM. ARPE-19, a human retinal pigment epithelial cell line with differentiated properties. *Exp Eye Res.* 1996 Feb;62(2):155-69. doi: 10.1006/exer.1996.0020
16. Ejaz MS, Baloch S, Arif F. Efficacy and adverse effects of oral chelating therapy (deferasirox) in multi-transfused Pakistani children with β -thalassemia major. *Pak J Med Sci.* 2015;31(3):621-5. doi: 10.12669/pjms.313.6972
17. Eshaq RS, Wright WS, Harris NR. Oxygen delivery, consumption, and conversion to reactive oxygen species in experimental models of diabetic retinopathy. *Redox Biol.* 2014 Apr 18;2:661-6. doi: 10.1016/j.redox.2014.04.006
18. Fan BY, Pang YL, Li WX, Zhao CX, Zhang Y, Wang X, Ning GZ, Kong XH, Liu C, Yao X, Feng SQ. Liproxstatin-1 is an effective inhibitor of oligodendrocyte ferroptosis induced by inhibition of glutathione peroxidase 4. *Neural Regen Res.* 2021 Mar;16(3):561-566. doi: 10.4103/1673-5374.293157
19. Fang X, Wang H, Han D, Xie E, Yang X, Wei J, Gu S, Gao F, Zhu N, Yin X, Cheng Q, Zhang P, Dai W, Chen J, Yang F, Yang HT, Linkermann A, Gu W, Min J, Wang F. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Feb 12;116(7):2672-2680. doi: 10.1073/pnas.1821022116
20. FDA. ZYFLOD. 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020471s017lbl.pdf
21. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017 Dec;5(12):e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5
22. Guo XX, Pu Q, Hu JJ, Chang XJ, Li AL, Li XY. The role of regulated necrosis in inflammation and ocular surface diseases. *Exp Eye Res.* 2023 Aug;233:109537. doi: 10.1016/j.exer.2023.109537.
23. Hadziahmetovic M, Song Y, Wolkow N, Iacovelli J, Grieco S, Lee J, Lyubarsky A, Pratico D, Connelly J, Spino M, Harris ZL, Dunaief JL. The oral iron chelator deferiprone protects against iron overload-induced retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Feb 16;52(2):959-68. doi: 10.1167/iovs.10-6207
24. Hahn P, Milam AH, Dunaief JL. Maculas affected by age-related macular degeneration contain increased chelatable iron in the retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol.* 2003 Aug;121(8):1099-105. doi: 10.1001/archophth.121.8.1099
25. Henning Y, Blind US, Larafa S, Matschke J, Fandrey J. Hypoxia aggravates ferroptosis in RPE cells by promoting the Fenton reaction. *Cell Death Dis.* 2022 Jul 29;13(7):662. doi: 10.1038/s41419-022-05121-z
26. Jia B, Li J, Song Y, Luo C. ACSL4-Mediated Ferroptosis and Its Potential Role in Central Nervous System Diseases and Injuries. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 12;24(12):10021. doi: 10.3390/ijms241210021
27. Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 Apr;22(4):266-282. doi: 10.1038/s41580-020-00324-8
28. Jin J, Schorpp K, Samaga D, Unger K, Hadian K, Stockwell BR. Machine Learning Classifies Ferroptosis and Apoptosis Cell Death Modalities with TfR1 Immunostaining. *ACS Chem Biol.* 2022 Mar 18;17(3):654-660. doi: 10.1021/acscchembio.1c00953
29. Imamura T, Hirayama T, Tsuruma K, Shimazawa M, Nagasawa H, Hara H. Hydroxyl radicals cause fluctuation in intracellular ferrous ion levels upon light exposure during photoreceptor cell death. *Exp Eye Res.* 2014 Dec;129:24-30. doi:10.1016/j.exer.2014.10.019
30. Kijlstra A, Berendschot TT. Age-related macular degeneration: a complementopathy? *Ophthalmic Res.* 2015;54(2):64-73. doi: 10.1159/000432401
31. Kularatne RN, Bulumulla C, Catchpole T, Takacs A, Christie A, Stefan MC, Csaky KG. Protection of human retinal pigment epithelial cells from oxidative damage using cysteine prodrugs. *Free Radic Biol Med.* 2020 May 20;152:386-394. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.024
32. Kwon MY, Park E, Lee SJ, Chung SW. Heme oxygenase-1 accelerates erastin-induced ferroptotic cell death. *Oncotarget.* 2015 Sep 15;6(27):24393-403. doi: 10.18632/oncotarget.5162
33. Lee JJ, Chang-Chien GP, Lin S, Hsiao YT, Ke MC, Chen A, Lin TK. 5-Lipoxygenase Inhibition Protects Retinal Pigment Epithelium from Sodium Iodate-Induced Ferroptosis and Prevents Retinal Degeneration. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Feb 23;2022:1792894. doi: 10.1155/2022/1792894
34. Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, Sun B, Wang G. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis.* 2020 Feb 3;11(2):88. doi: 10.1038/s41419-020-2298-2
35. Li Y, Cheng Z, Wang K, Zhu X, Ali Y, Shu W, Bao X, Zhu L, Fan X, Murray M, Zhou F. Procyanidin B2 and rutin in Ginkgo biloba extracts protect human retinal pigment epithelial (RPE) cells from oxidative stress by modulating Nrf2 and Erk1/2 signalling. *Exp Eye Res.* 2021 Jun;207:108586. doi: 10.1016/j.exer.2021.108586
36. Li HY, Wei TT, Zhuang M, Tan CY, Xie TH, Cai J, Yao Y, Zhu L. Iron derived from NCOA4-mediated ferritinophagy causes cellular senescence via the cGAS-STING pathway. *Cell Death Discov.* 2023 Nov 18;9(1):419. doi: 10.1038/s41420-023-01712-7
37. Li Y, Zhu X, Wang K, Zhu L, Murray M, Zhou F. Ginkgo biloba extracts (GBE) protect human RPE cells from t-BHP-induced oxidative stress and necrosis by activating the Nrf2-mediated antioxidant defence. *J Pharm Pharmacol.* 2023 Jan 31;75(1):105-116. doi: 10.1093/jpp/rgac069
38. Liu B, Wang W, Shah A, Yu M, Liu Y, He L, Dang J, Yang L, Yan M, Ying Y, Tang Z, Liu K. Sodium iodate induces ferroptosis in human retinal pigment epithelium ARPE-19 cells. *Cell Death Dis.* 2021 Mar 3;12(3):230. doi: 10.1038/s41419-021-03520-2
39. Liu D, Liu Z, Liao H, Chen ZS, Qin B. Ferroptosis as a potential therapeutic target for age-related macular degeneration.

- Drug Discov Today. 2024 Apr;29(4):103920. doi: 10.1016/j.drudis.2024.103920
40. Liu K, Li H, Wang F, Su Y. Ferroptosis: mechanisms and advances in ocular diseases. *Mol Cell Biochem.* 2023 Sep;478(9):2081-2095. doi: 10.1007/s11010-022-04644-5
 41. Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, Jozkowicz A, Dulak J. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. *Cell Mol Life Sci.* 2016 Sep;73(17):3221-47. doi: 10.1007/s00018-016-2223-0
 42. Lukinova N, Iacovelli J, Dentshev T, Wolkow N, Hunter A, Amado D, Ying GS, Sparrow JR, Dunaief JL. Iron chelation protects the retinal pigment epithelial cell line ARPE-19 against cell death triggered by diverse stimuli. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Mar;50(3):1440-7. doi: 10.1167/iovs.08-2545
 43. Mao K, Shu W, Liu L, Gu Q, Qiu Q, Wu X. Salvianolic Acid A Inhibits OX-LDL Effects on Exacerbating Choroidal Neovascularization via Downregulating CYLD. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:6210694. doi: 10.1155/2017/6210694. Erratum in: *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Dec 12;2020:1769871
 44. Miotto G, Rossetto M, Di Paolo ML, Orian L, Venerando R, Roveri A, Vučković AM, Bosello Travain V, Zaccarin M, Zennaro L, Maiorino M, Toppo S, Ursini F, Cozza G. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferostatin-1. *Redox Biol.* 2020 Jan;28:101328. doi: 10.1016/j.redox.2019.101328
 45. Nuzzi R, Geronazzo G, Tridico F, Nuzzi A, Caselgrandi P, Piga AG. Long-Term Effects of Iron Chelating Agents on Ocular Function in Patients with Thalassemia Major. *Clin Ophthalmol.* 2021 May 20;15:2099-2109. doi: 10.2147/OPTH.S300974
 46. Okubo A, Rosa RH Jr, Bunce CV, Alexander RA, Fan JT, Bird AC, Luthert PJ. The relationships of age changes in retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Feb;40(2):443-9
 47. Ren C, Hu C, Wu Y, Li T, Zou A, Yu D, Shen T, Cai W, Yu J. Nicotinamide Mononucleotide Ameliorates Cellular Senescence and Inflammation Caused by Sodium Iodate in RPE. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Jul 18;2022:5961123. doi: 10.1155/2022/5961123
 48. Rochette L, Dogon G, Rigal E, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Lipid Peroxidation and Iron Metabolism: Two Corner Stones in the Homeostasis Control of Ferroptosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 27;24(1):449. doi: 10.3390/ijms24010449
 49. Rózanowska MB. Lipofuscin, Its Origin, Properties, and Contribution to Retinal Fluorescence as a Potential Biomarker of Oxidative Damage to the Retina. *Antioxidants (Basel).* 2023 Dec 13;12(12):2111. doi: 10.3390/antiox12122111
 50. Saito Y, Kuse Y, Inoue Y, Nakamura S, Hara H, Shimazawa M. Transient acceleration of autophagic degradation by pharmacological Nrf2 activation is important for retinal pigment epithelium cell survival. *Redox Biol.* 2018 Oct;19:354-363. doi: 10.1016/j.redox.2018.09.004
 51. Sasaki F, Koga T, Ohba M, Saeki K, Okuno T, Ishikawa K, Nakama T, Nakao S, Yoshida S, Ishibashi T, Ahmadi H, Kanavi MR, Hafezi-Moghadam A, Penninger JM, Sonoda KH, Yokomizo T. Leukotriene B4 promotes neovascularization and macrophage recruitment in murine wet-type AMD models. *JCI Insight.* 2018 Sep 20;3(18):e96902. doi: 10.1172/jci.insight.96902
 52. Song D, Song Y, Hadziiahmetovic M, Zhong Y, Dunaief JL. Systemic administration of the iron chelator deferiprone protects against light-induced photoreceptor degeneration in the mouse retina. *Free Radic Biol Med.* 2012 Jul 1;53(1):64-71. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.04.020
 53. Song JY, Fan B, Che L, Pan YR, Zhang SM, Wang Y, Bunik V, Li GY. Suppressing endoplasmic reticulum stress-related autophagy attenuates retinal light injury. *Aging (Albany NY).* 2020 Aug 28;12(16):16579-16596. doi: 10.18632/aging.103846
 54. Stockwell BR, Jiang X, Gu W. Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends Cell Biol.* 2020 Jun;30(6):478-490. doi:10.1016/j.tcb.2020.02.009
 55. Tan W, Zou J, Yoshida S, Jiang B, Zhou Y. The Role of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Biol Sci.* 2020 Sep 23;16(15):2989-3001. doi:10.7150/ijbs.49890
 56. Terluk MR, Ebeling MC, Fisher CR, Kapphahn RJ, Yuan C, Kartha RV, Montezuma SR, Ferrington DA. N-Acetyl-L-cysteine Protects Human Retinal Pigment Epithelial Cells from Oxidative Damage: Implications for Age-Related Macular Degeneration. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Aug 14;2019:5174957. doi: 10.1155/2019/5174957
 57. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am.* 2021 May;105(3):473-491. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003
 58. Totsuka K, Ueta T, Uchida T, Roggia MF, Nakagawa S, Vavvas DG, Honjo M, Aihara M. Oxidative stress induces ferroptotic cell death in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2019 Apr;181:316-324. doi: 10.1016/j.exer.2018.08.019
 59. Wang C, Liu H, Xu S, Deng Y, Xu B, Yang T, Liu W. Ferroptosis and Neurodegenerative Diseases: Insights into the Regulatory Roles of SLC7A11. *Cell Mol Neurobiol.* 2023 Aug;43(6):2627-2642. doi: 10.1007/s10571-023-01343-7
 60. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014 Feb;2(2):e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
 61. Wu J, Cui D, Li H, Zeng J. Protective effects of NAC and salubrinal on apoptosis of retinal pigment epithelial cells induced by all-trans retinoic acid. *Eur J Ophthalmol.* 2022 Jan;32(1):395-401. doi: 10.1177/11206721211000674
 62. Yang M, Tsui MG, Tsang JKW, Goit RK, Yao KM, So KF, Lam WC, Lo ACY. Involvement of FSP1-CoQ10-NADH and GSH-GPx-4 pathways in retinal pigment epithelium ferroptosis. *Cell Death Dis.* 2022 May 18;13(5):468. doi: 10.1038/s41419-022-04924-4. Erratum in: *Cell Death Dis.* 2024 Mar 8;15(3):197
 63. Yang Y, Wang Y, Deng Y, Lu J, Xiao L, Li J, Zhou Y, Nie F, Chen X, Peng J, Tan H, Qin Y, Peng Q. Fructus Lycii and Salvia miltiorrhiza Bunge extract attenuate oxidative stress-induced photoreceptor ferroptosis in retinitis pigmentosa. *Biomed Pharmacother.* 2023 Nov;167:115547. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115547
 64. Zhang J, Sheng S, Wang W, Dai J, Zhong Y, Ren J, Jiang K, Li S, Bian X, Liu L. Molecular Mechanisms of Iron Mediated Programmed Cell Death and Its Roles in Eye Diseases. *Front Nutr.* 2022 Apr 5;9:844757. doi: 10.3389/fnut.2022.844757
 65. Zhang H, Liu YY, Jiang Q, Li KR, Zhao YX, Cao C, Yao J. Salvianolic acid A protects RPE cells against oxidative stress through activation of Nrf2/HO-1 signaling. *Free Radic Biol Med.* 2014 Apr;69:219-28. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.025
 66. Zhao X, Gao M, Liang J, Chen Y, Wang Y, Wang Y, Xiao Y, Zhao Z, Wan X, Jiang M, Luo X, Wang F, Sun X. SLC7A11 Reduces Laser-Induced Choroidal Neovascularization by Inhibiting RPE Ferroptosis and VEGF Production. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Feb 18;9:639851. doi: 10.3389/fcell.2021.639851
 67. Zhao Y, Li Q, Jian W, Han X, Zhang Y, Zeng Y, Liu R, Wang Q, Song Q. Protective benefits of salvianic acid A against retinal iron overload by inhibition of ferroptosis. *Biomed Pharmacother.* 2023 Sep;165:115140. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115140