

自噬在视网膜和眼部疾病中的研究进展

曾思雨, 杜磊, 邢怡桥

引用: 曾思雨, 杜磊, 邢怡桥. 自噬在视网膜和眼部疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(10):1662-1666

作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科中心

作者简介: 曾思雨, 在读博士研究生, 研究方向: 玻璃体视网膜相关疾病。

通讯作者: 邢怡桥, 毕业于德国菲利浦大学, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 玻璃体切割术治疗复杂性视网膜脱离、黄斑部疾病及白内障诊治. yiqiao_xing57@whu.edu.cn

收稿日期: 2023-06-14 修回日期: 2023-08-21

摘要

自噬维持细胞内成分降解和再循环的稳态, 是一种关键的细胞质量控制机制。在应激反应中, 自噬促进细胞成分的降解, 以提供细胞代谢所需的营养物质和能量。视网膜是眼睛中转导和处理视觉信息的光敏组织, 对物质和能量需求极高, 基础水平的自噬对维持视网膜细胞的稳态和视觉系统的正常功能至关重要。本文总结了自噬途径参与青光眼、年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜营养不良和视网膜脱离等眼科疾病的最新研究, 为未来通过调控自噬治疗眼部疾病提供理论依据。

关键词: 自噬; 视网膜; 视网膜神经节细胞; 光感受器

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.12

Research progress of autophagy in retinal and eye diseases

Si-Yu Zeng, Lei Du, Yi-Qiao Xing

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Yi-Qiao Xing. Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. yiqiao_xing57@whu.edu.cn

Received: 2023-06-14 Accepted: 2023-08-21

Abstract

• Maintaining the homeostasis of intracellular components degradation and recycling, autophagy is a critical control mechanism of cellular quality. It promotes the degradation of cell components to provide nutrients and energy for cellular metabolism in stress response. The retina is a light-sensitive tissue that transduces and processes visual images in the eye, and it has a high demand for substances and energy. Basal autophagy is essential for holding retinal homeostasis and the normal function of the visual system. Therefore, the latest studies that investigating the participation of autophagy in eye

diseases such as glaucoma, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinal dystrophies, and retinal detachment were summarized, providing a theoretical basis for the future treatment of eye diseases by regulating autophagy.

• KEYWORDS: autophagy; retina; retinal ganglion cells; photoreceptor

Citation: Zeng SY, Du L, Xing YQ. Research progress of autophagy in retinal and eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(10):1662-1666

0 引言

自噬是一种介导细胞内成分降解和再循环的分解代谢途径, 将受损和衰老的细胞器和病原体等有害成分运送到溶酶体中清除^[1]。根据待降解物质转运到溶酶体的方式, 自噬分为3种类型: (1) 巨自噬: 双层膜囊泡结构包裹蛋白质和细胞器形成自噬体, 自噬体随后与溶酶体融合, 在溶酶体水解酶的作用下进行消化和降解; (2) 分子伴侣介导的自噬: 一种仅存在于哺乳动物细胞中的选择性降解物质途径, 通过 Hsc70 伴侣蛋白识别特异性表达 KFERQ 氨基酸序列的靶蛋白; (3) 微自噬: 待降解物质通过溶酶体或内体膜内陷进入溶酶体^[2-4]。

自噬发生在所有类型的细胞和组织中, 正常生理状态下处于低水平状态, 有利于物质循环、能量交换和信息传递, 对维持生物体的稳态起核心作用^[5]。然而, 自噬也可以被饥饿、缺氧和感染等应激原诱导, 在这种情况下, 自噬介导细胞成分的降解, 以产生维持细胞代谢所需的能量和营养物质^[6]。此外, 自噬是细胞内主要的质量控制途径之一, 主要降解错误折叠或聚集的蛋白质和受损细胞器^[7]。因此, 自噬的缺陷和失调会破坏机体的平衡状态, 导致各种疾病的发生, 例如癌症、免疫性疾病和神经退行性疾病等^[8-9]。

1 自噬过程的调控

目前研究最多的巨自噬是一个受到严密调控的多步骤过程, 上游调节因子雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 以相反的方式调控自噬整个过程^[6]。自噬相关基因 (autophagy-related genes, ATGs) 家族成员参与调节自噬的各个阶段, 转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 是 ATGs 的主要转录调控因子^[10-11]。在静息状态下, 磷酸化 TFEB 定位于细胞质, 而当饥饿、感染等应激发生时, TFEB 去磷酸化并转位到细胞核中, 可直接与启动子序列结合, 增强 ATGs 和溶酶体相关基因的表达^[12]。此外, 叉头转录因子 (forkhead box O, FOXO) 也是重要的自噬调节因子, 在应

激的诱导下 FOXO 与启动子区结合,激活自噬基因的表达^[8]。而 He 等^[13]的研究表明 FOXO 的功能可能独立于转录调控,通过与细胞质中的 ATGs 直接相互作用来调节自噬。最近一项研究表明,FOXO 可以与 TFEB 形成复合物,作为组合转录因子共同调节靶基因的表达^[14]。

自噬过程包括诱导、起始、自噬前体形成、自噬体形成、与溶酶体融合和降解。(1)Unc51 样激酶(unc51-like kinase, ULK)复合体在自噬的启动中起核心控制作用,由 ULK1、ATG13、ATG101 和 200kD 的 FLK 家族相互作用蛋白(FLK family interacting protein of 200kD, FIP200)组成^[15]。自噬启动激酶 ULK1 在应激诱导下磷酸化激活,特异性地积累到内质网膜上,与液泡分选蛋白 15(vacuolar protein sorting, VPS15)、ATG14L 和 Beclin-1 相互作用,增强 VPS34 复合物的募集^[16]。随后,活性的 VPS34 复合物作为 III 型磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)产生磷脂酰肌醇 3-磷酸(phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P),促进 ATGs 的募集,从而启动自噬前体形成^[11]。(2)自噬体膜延伸是自噬体形成的关键步骤,涉及两种由 ATG7 催化的泛素化反应,一种是形成自噬延伸复合物 ATG5-12/16L1,另一种是微管相关蛋白轻链 3-I(microtubule-associated protein light chain3-I, LC3-I)与磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE)偶联形成自噬标志物 LC3-II,允许自噬体膜延伸闭合至成熟。(3)自噬体最终与溶酶体融合形成自噬溶酶体,自噬溶酶体中的货物被溶酶体酶降解得以循环利用^[17-18]。最新研究表明,自噬实际上是一个具有高度选择性的过程,自噬体靶向降解特定的细胞器和细胞质成分^[19]。在选择性自噬中,自噬受体的典型特征是含有 LC3 结合区域(LC3-interacting regions, LIRs),LIRs 通过与 LC3 相互作用将泛素化的货物连接到自噬体膜,进行溶酶体降解^[19]。

2 视网膜自噬

视网膜具有非常高的物质和能量需求,用于维持神经传递、光传导和正常细胞功能所需的神经元兴奋性,高水平的基础自噬对于视觉系统至关重要,自噬水平的降低会影响细胞代谢产物合成,减弱视网膜细胞对应激的调节能力^[20-22]。自噬缺陷动物模型的建立有助于深入探索自噬在各种组织中的作用,研究发现 ATG4B 缺陷的小鼠视网膜显示 LC3 脂化水平降低和 p62 表达增多,证实视网膜基础自噬水平降低^[23-24]。此外,缺乏 ATG5 的视网膜在胚胎发育过程中出现视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)分化减少和轴突发育缺陷^[25]。然而,最新研究发现,在病理情况下,过度激活的自噬可能会对神经元细胞产生毒性作用,诱导细胞凋亡,同时由于 RGCs 轴突部位线粒体降解增加,最终导致神经变性^[26-27]。这些结果表明视网膜依赖基础自噬维持正常的结构和生理功能,任何自噬缺陷或失调都会破坏细胞内稳态,参与各种视网膜和眼部疾病的发生^[28]。

3 自噬与眼部疾病

3.1 青光眼 青光眼是一种以 RGCs 不可逆丢失为特征的神经退行性疾病,目前已成为世界上第二大致盲因素^[29]。RGCs 是中枢神经系统中将视网膜视觉信息传递到大脑的

神经元,由于 RGCs 的不可替代性,通过有效的手段来逆转 RGCs 损伤和视神经萎缩至关重要^[30-31]。利用小鼠视神经横断模型,首次在体内证实自噬对 RGCs 的保护作用,Rodríguez-Muela 等^[24]发现雷帕霉素诱导自噬使 RGCs 数量增加了 40%,而特异性敲除小鼠 ATG5 基因后,RGCs 存活率下降 33%。最近一项研究发现,在自噬缺陷的情况下,Ambra1^{+/-}小鼠 RGCs 对视神经钳夹损伤的易感性随着年龄的增长而增加,表明自噬激活具有神经保护作用^[32]。

眼压是青光眼发展的重要危险因素,由房水循环系统调节,而小梁网作为房水的主要流出途径,负责维持正常的眼压水平,既往研究证实青光眼中存在小梁网的自噬失调^[33-34]。Nettesheim 等^[35]的研究发现,沉默 ATG5 和 ATG7 促进了转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)诱导的小梁网纤维化,导致房水外流减少,眼压升高。而 Zhu 等^[36]证明雷帕霉素可通过激活自噬减轻糖皮质激素引起的眼压升高、小梁网细胞超微结构改变和 RGCs 损伤。此外,在激光光凝诱导巩膜外流道损伤模型中,III 型 PI3K 抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)使自噬流受阻,加重了高眼压引起的轴突变性,相反,雷帕霉素表现出明显的视神经轴突保护作用^[37]。因此,自噬调节可能成为改善青光眼 RGCs 变性的新治疗靶点。

目前已经在多种不同的青光眼模型中证实氧化应激水平的增加,线粒体是细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要来源,高眼压诱导线粒体裂变以及视网膜缺血均会刺激 ROS 的产生,过量的 ROS 对 DNA、蛋白质和脂质造成损伤,而 RGCs 由于耗氧量大对氧化损伤尤其敏感^[21,38]。研究发现,自噬缺陷动物的细胞 ROS 水平升高,可能是由于自噬受损导致氧化细胞产物的清除障碍,通过诱导自噬减少氧化应激损伤可能是青光眼治疗的理想选择^[39]。

3.2 年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种累及黄斑的神经退行性视网膜病变,视网膜色素上皮(retinal pigmented epithelium, RPE)变性是 ARMD 的早期病理标志^[40]。RPE 细胞负责吞噬、降解和回收在视觉循环中脱落的光感受器外节(photoreceptor outer segments, POSs),维持光感受器的稳态,而既往研究证实 RPE 细胞中 ATG5 的缺陷会损害 RPE 细胞降解 POSs 的能力^[5,41]。随着时间的推移,未完全消化的 POSs 成分在 RPE 细胞溶酶体中逐渐积累,称为脂褐素^[42]。脂褐素是一种衰老的生物标志物,主要成分是 N-亚视黄基-N-视黄基-乙醇胺(N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine, A2E),抑制溶酶体水解酶活性的同时阻止其降解,对溶酶体功能造成障碍,所有 ARMD 相关事件中都可以观察到自噬流和 POSs 降解的阻断^[20,43]。此外,研究发现衰老与自噬活性的下调密切相关,证实自噬受损参与 ARMD 的病程进展,自噬流障碍引起的蛋白质稳态失衡是神经退行性变的发病机制之一,提示刺激自噬可作为 ARMD 潜在的治疗手段^[16]。

目前,ARMD 的大多数研究使用的是 ARPE-19 细胞系,ARPE-19 细胞表达特征性的 RPE 标记物^[44-46]。最

近,Fernandez-Godino等^[47]通过基因编辑使ARPE-19细胞突变产生异常的细胞外基质,激活RPE细胞补体系统,形成基底沉积物。研究发现,使用A2E培养RPE细胞在早期诱导自噬,雷帕霉素通过mTOR通路增强自噬,改善A2E引起的细胞死亡,减少炎症因子和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)生成,发挥保护作用^[48]。另外,Sun等^[49]的实验结果表明,谷胱甘肽耗竭诱导的氧化应激升高RPE细胞自噬流水平,并引起衰老相关基因的表达增加,而雷帕霉素通过刺激自噬显著改善细胞早衰,抑制自噬则产生相反的结果。Chan等^[50]也报道了使用3-MA抑制自噬后,碘酸钠诱导的RPE细胞死亡和视网膜变性加重,表明自噬在ARMD早期阶段保护RPE细胞抵抗氧化应激损伤,并为ARMD的靶向治疗提供了新的思路。

3.3 糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的眼部微血管并发症,长期的高血糖诱发视网膜早期炎症、内质网应激、线粒体功能障碍和氧化损伤,周细胞丢失是DR早期标志之一^[51-53]。自噬在DR中的作用具有双重性,早期DR中的自噬反应一般由内质网应激介导,促进周细胞存活和受损蛋白的降解,然而当处于长时间的內质网应激时,自噬加重周细胞死亡^[54]。此外,血管外氧化和糖基化修饰的脂蛋白进入视网膜后表现出显著的细胞毒性,抑制细胞活性,加重内质网应激诱导的RPE损伤^[55]。最近一项实验发现暴露于高糖条件下的ARPE-19细胞自噬激活,使用3-MA抑制自噬后,细胞活性显著下降,促进ROS积累和炎症因子白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)的分泌,并激活NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,提示自噬在DR中的细胞保护作用,可能成为预防DR发展和进展的治疗靶点^[56]。

目前,越来越多的报道强调了视神经变性在DR早期阶段的重要性^[20,52]。Amato等^[57]发现用高糖处理的小鼠视网膜外植体中,神经元细胞凋亡显著增加,同时自噬通量显著降低,奥曲肽通过抑制mTOR通路激活自噬,改善细胞凋亡,而用氯喹阻断自噬后则消除了奥曲肽的抗凋亡作用,表明自噬和细胞凋亡之间的平衡对神经元存活十分重要。Park等^[58]也报道在DR中AMPK通路上调诱导的自噬促进RGCs的存活,而抑制自噬RGCs凋亡显著增加。上述研究证实激活AMPK和抑制mTOR诱导自噬通量可以显著改善视网膜变性,在DR中发挥神经保护作用。

3.4 视网膜营养不良 视网膜营养不良是一组遗传异质性视网膜疾病,主要由于光感受器功能障碍和死亡而导致不可逆的视力丧失^[59]。视网膜色素变性是最常见的视网膜营养不良,其特征是早期阶段视杆细胞的进行性变性。导致各种炎症因子以及ROS的释放,改变光感受器稳态,进而影响视锥细胞的存活^[60]。

既往研究证实,适当的自噬是维持光感受器稳态所必需的,自噬缺陷引起视紫红质和转导蛋白在细胞内的异常积累,导致光感受器死亡^[61-62]。rd10小鼠是一种广泛使用的视网膜色素变性模型,由于磷酸二酯酶 β 亚基突变导致酶功能异常,环鸟苷酸水平升高,引发视杆细胞变性和继发性视锥细胞死亡^[63]。Yang等^[64]发现敲除Sigma-1受体的rd10小鼠早期激活视网膜自噬,保护视杆细胞免受损伤,随着视杆细胞死亡加剧,细胞内Ca²⁺大量积累诱导细胞凋亡,自噬流减少,引起坏死性凋亡和视锥细胞死亡。然而,过度激活的自噬在某些情况下可能会加剧光感受器变性,相反,适当阻断自噬促进蛋白酶体的激活,加速错误折叠的视紫红质降解,促进光感受器存活^[65]。上述研究表明自噬对于视杆细胞和视锥细胞的存活十分重要,未来可能成为光感受器退行性病变的治疗靶点。

3.5 视网膜脱离 视网膜脱离是指神经上皮层与RPE的分离,由于光感受器失去RPE的营养供给和代谢支持,引起光感受器缺氧、营养剥夺和细胞死亡^[66]。视网膜脱离早期诱导光感受器细胞自噬的激活,阻断自噬后光感受器细胞凋亡增加,随着脱离的时间延长,自噬通量降低,光感受器细胞由存活转变为死亡^[67]。Xiao等^[68]也发现ATG5基因敲除小鼠视网膜脱离后视杆细胞凋亡和程序性坏死增加,自噬促进光感受器内蛋白质的降解,抵抗其细胞毒性作用。此外,Ding等^[69]的实验证实雷帕霉素自噬在视网膜脱离过程对光感受器细胞具有明显的保护作用,自噬的激活抑制ROS生成和凋亡诱导因子的释放,减少光感受器细胞发生坏死性凋亡。因此,诱导自噬延长光感受器的存活时间是视网膜脱离的关键治疗策略。

4 小结

本文总结了自噬在视网膜和眼部疾病中的重要作用,视网膜依赖基础自噬维持正常的结构和生理功能,任何自噬缺陷或失调都会破坏细胞内稳态,因此,自噬-溶酶体途径的改变与许多常见的眼部疾病高度相关,自噬在病理情况下主要用于维持RGCs和轴突的稳态,并促进POs降解和视觉循环以保护光感受器和视网膜功能,然而,过度激活的自噬也可能产生有害作用。促进自噬相关基因的转录和增强溶酶体活性有望用于治疗眼部疾病和其他神经退行性疾病,在特定条件下,一些自噬诱导剂已被证实可以显著抑制眼部疾病的进展,减轻视力丧失。然而,由于自噬在不同疾病类型和阶段的作用机制可能不同,未来需要更多的研究了解自噬是如何特异性调节各种视网膜细胞。综上所述,通过调控自噬治疗眼部疾病已成为一种可行的思路,进一步的研究有助于我们以自噬和溶酶体途径为靶点的治疗策略在临床应用中的潜力。

参考文献

- 1 He JF, Deng L, Liu HP, et al. BCL2L10/BECN1 modulates hepatoma cells autophagy by regulating PI3K/AKT signaling pathway. *Aging* 2019; 11(2):350-370
- 2 Andrade-Tomaz M, de Souza I, Rocha CRR, et al. The role of chaperone-mediated autophagy in cell cycle control and its implications in cancer. *Cells* 2020;9(9):2140
- 3 Schuck S. Microautophagy - distinct molecular mechanisms handle cargoes of many sizes. *J Cell Sci* 2020;133(17):jcs246322
- 4 Ma SS, Liu X, Yin JY, et al. Exosomes and autophagy in ocular surface and retinal diseases: new insights into pathophysiology and treatment. *Stem Cell Res Ther* 2022;13(1):174
- 5 Boya P, Esteban-Martínez L, Serrano-Puebla A, et al. Autophagy in

- the eye: development, degeneration, and aging. *Prog Retin Eye Res* 2016;55:206–245
- 6 Wong SQ, Kumar AV, Mills J, et al. Autophagy in aging and longevity. *Hum Genet* 2020;139(3):277–290
- 7 Pohl C, Dikic I. Cellular quality control by the ubiquitin–proteasome system and autophagy. *Science* 2019;366(6467):818–822
- 8 Cheng ZY. The FoxO–autophagy axis in health and disease. *Trends Endocrinol Metab* 2019;30(9):658–671
- 9 Onorati AV, Dyczynski M, Ojha R, et al. Targeting autophagy in cancer. *Cancer* 2018;124(16):3307–3318
- 10 袁善思, 刘薇, 马超, 等. 细胞自噬在甲状腺相关眼病中的作用. *国际眼科杂志* 2021;21(2):244–247
- 11 Li M, Gao ZL, Zhang QP, et al. Autophagy in glaucoma pathogenesis; therapeutic potential and future perspectives. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:1068213
- 12 Franco–Juárez B, Coronel–Cruz C, Hernández–Ochoa B, et al. TFEB; beyond its role as an autophagy and lysosomes regulator. *Cells* 2022;11(19):3153
- 13 He W, Zhang AQ, Qi L, et al. FOXO1, a potential therapeutic target, regulates autophagic flux, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and apoptosis in human cholangiocarcinoma QBC939 cells. *Cell Physiol Biochem* 2018;45(4):1506–1514
- 14 Lin XX, Sen I, Janssens GE, et al. DAF–16/FOXO and HLH–30/TFEB function as combinatorial transcription factors to promote stress resistance and longevity. *Nat Commun* 2018;9(1):4400
- 15 Shi XS, Yokom AL, Wang CX, et al. ULK complex organization in autophagy by a C–shaped FIP200 N–terminal domain dimer. *J Cell Biol* 2020;219(7):e201911047
- 16 Metaxakis A, Ploumi C, Tavernarakis N. Autophagy in age – associated neurodegeneration. *Cells* 2018;7(5):37
- 17 Melia TJ, Lystad AH, Simonsen A. Autophagosome biogenesis: from membrane growth to closure. *J Cell Biol* 2020;219(6):e202002085
- 18 Mizushima N. The ATG conjugation systems in autophagy. *Curr Opin Cell Biol* 2020;63:1–10
- 19 Li W, He PC, Huang YG, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances. *Theranostics* 2021; 11(1):222–256
- 20 Villarejo–Zori B, Jiménez–Loygorri JI, Zapata–Muñoz J, et al. New insights into the role of autophagy in retinal and eye diseases. *Mol Aspects Med* 2021;82:101038
- 21 Boya P. Why autophagy is good for retinal ganglion cells? *Eye* 2017;31(2):185–190
- 22 Viegas FO, Neuhaus SCF. A metabolic landscape for maintaining retina integrity and function. *Front Mol Neurosci* 2021;14:656000
- 23 Mariño G, Fernández AF, Cabrera S, et al. Autophagy is essential for mouse sense of balance. *J Clin Invest* 2010;120(7):2331–2344
- 24 Rodríguez – Muela N, Germain F, Mariño G, et al. Autophagy promotes survival of retinal ganglion cells after optic nerve axotomy in mice. *Cell Death Differ* 2012;19(1):162–169
- 25 Esteban – Martínez L, Sierra – Filardi E, McGreal RS, et al. Programmed mitophagy is essential for the glycolytic switch during cell differentiation. *EMBO J* 2017;36(12):1688–1706
- 26 Danese A, Patergnani S, Maresca A, et al. Pathological mitophagy disrupts mitochondrial homeostasis in Leber’s hereditary optic neuropathy. *Cell Rep* 2022;40(3):111124
- 27 Zaninello M, Palikaras K, Naon D, et al. Inhibition of autophagy curtails visual loss in a model of autosomal dominant optic atrophy. *Nat Commun* 2020;11(1):4029
- 28 Rodríguez – Muela N, Koga H, García – Ledo L, et al. Balance between autophagic pathways preserves retinal homeostasis. *Aging Cell* 2013;12(3):478–488
- 29 Chitranshi N, Dheer Y, Abbasi M, et al. Glaucoma pathogenesis and neurotrophins: focus on the molecular and genetic basis for therapeutic prospects. *Curr Neuropharmacol* 2018;16(7):1018–1035
- 30 Artero – Castro A, Rodríguez – Jimenez FJ, Jendelova P, et al. Glaucoma as a neurodegenerative disease caused by intrinsic vulnerability factors. *Prog Neurobiol* 2020;193:101817
- 31 Bazvand F, Mirshahi R, Fadakar K, et al. The quantitative measurements of vascular density and flow area of optic nerve head using optical coherence tomography angiography. *J Glaucoma* 2017;26(8):735–741
- 32 Bell K, Rosignol I, Sierra – Filardi E, et al. Age related retinal Ganglion cell susceptibility in context of autophagy deficiency. *Cell Death Discov* 2020;6:21
- 33 Nettesheim A, Shim MS, Dixon A, et al. Cathepsin B localizes in the caveolae and participates in the proteolytic cascade in trabecular meshwork cells. potential new drug target for the treatment of glaucoma. *J Clin Med* 2020;10(1):78
- 34 Pang IH, Clark AF. Inducible rodent models of glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2020;75:100799
- 35 Nettesheim A, Shim MS, Hirt J, et al. Transcriptome analysis reveals autophagy as regulator of TGFβ/Smad–induced fibrogenesis in trabecular meshwork cells. *Sci Rep* 2019;9:16092
- 36 Zhu XL, Wu SY, Zeng W, et al. Protective effects of rapamycin on trabecular meshwork cells in glucocorticoid – induced glaucoma mice. *Front Pharmacol* 2020;11:1006
- 37 Kitaoka Y, Munemasa Y, Kojima K, et al. Axonal protection by Nmnat3 overexpression with involvement of autophagy in optic nerve degeneration. *Cell Death Dis* 2013;4(10):e860
- 38 Dammak A, Huete–Toral F, Carpena–Torres C, et al. From oxidative stress to inflammation in the posterior ocular diseases: diagnosis and treatment. *Pharmaceutics* 2021;13(9):1376
- 39 Yang Y, Karsli – Uzunbas G, Poillet – Perez L, et al. Autophagy promotes mammalian survival by suppressing oxidative stress and p53. *Genes Dev* 2020;34(9–10):688–700
- 40 Wong WL, Su XY, Li X, et al. 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;2(2):e106–e116
- 41 Vargas JA, Finnemann SC. Probing photoreceptor outer segment phagocytosis by the RPE *in vivo*: models and methodologies. *Int J Mol Sci* 2022;23(7):3661
- 42 Inana G, Murat C, An WJ, et al. RPE phagocytic function declines in age – related macular degeneration and is rescued by human umbilical tissue derived cells. *J Transl Med* 2018;16(1):63
- 43 Pan CD, Banerjee K, Lehmann GL, et al. Lipofuscin causes atypical necroptosis through lysosomal membrane permeabilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021;118(47):e2100122118
- 44 Dunn KC, Aotaki–Keen AE, Putkey FR, et al. ARPE–19, a human retinal pigment epithelial cell line with differentiated properties. *Exp Eye Res* 1996;62(2):155–169
- 45 Soundara Pandi SP, Ratnayaka JA, Lotery AJ, et al. Progress in developing rodent models of age – related macular degeneration (AMD). *Exp Eye Res* 2021;203:108404

- 46 Bharti K, den Hollander AI, Lakkaraju A, *et al.* Cell culture models to study retinal pigment epithelium-related pathogenesis in age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2022;222:109170
- 47 Fernandez-Godino R, Bujakowska KM, Pierce EA. Changes in extracellular matrix cause RPE cells to make basal deposits and activate the alternative complement pathway. *Hum Mol Genet* 2018; 27(1): 147-159
- 48 Zhang J, Bai Y, Huang L, *et al.* Protective effect of autophagy on human retinal pigment epithelial cells against lipofuscin fluorophore A2E: implications for age-related macular degeneration. *Cell Death Dis* 2015; 6(11):e1972
- 49 Sun Y, Zheng YF, Wang CX, *et al.* Glutathione depletion induces ferroptosis, autophagy, and premature cell senescence in retinal pigment epithelial cells. *Cell Death Dis* 2018;9(7):753
- 50 Chan CM, Huang DY, Sekar P, *et al.* Reactive oxygen species-dependent mitochondrial dynamics and autophagy confer protective effects in retinal pigment epithelial cells against sodium iodate-induced cell death. *J Biomed Sci* 2019;26(1):40
- 51 Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;1864(12):3631-3643
- 52 Mrugacz M, Bryl A, Zorena K. Retinal vascular endothelial cell dysfunction and neuroretinal degeneration in diabetic patients. *J Clin Med* 2021;10(3):458
- 53 Wang N, Wei LF, Liu D, *et al.* Identification and validation of autophagy-related genes in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol* 2022; 13:867600
- 54 Adornetto A, Gesualdo C, Laganà ML, *et al.* Autophagy: a novel pharmacological target in diabetic retinopathy. *Front Pharmacol* 2021; 12:695267
- 55 Gong QY, Wang HY, Yu P, *et al.* Protective or harmful: the dual roles of autophagy in diabetic retinopathy. *Front Med* 2021;8:644121
- 56 Shi HQ, Zhang Z, Wang XD, *et al.* Inhibition of autophagy induces IL-1 β release from ARPE-19 cells via ROS mediated NLRP3 inflammasome activation under high glucose stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;463(4):1071-1076
- 57 Amato R, Catalani E, Dal Monte M, *et al.* Autophagy-mediated neuroprotection induced by octreotide in an *ex vivo* model of early diabetic retinopathy. *Pharmacol Res* 2018;128:167-178
- 58 Park HY L, Kim JH, Park CK. Different contributions of autophagy to retinal ganglion cell death in the diabetic and glaucomatous retinas. *Sci Rep* 2018;8:13321
- 59 Pulman J, Sahel JA, Dalkara D. New editing tools for gene therapy in inherited retinal dystrophies. *CRISPR J* 2022;5(3):377-388
- 60 Olivares-González L, Velasco S, Campillo I, *et al.* Retinal inflammation, cell death and inherited retinal dystrophies. *Int J Mol Sci* 2021;22(4):2096
- 61 Newton F, Megaw R. Mechanisms of photoreceptor death in retinitis pigmentosa. *Genes* 2020;11(10):1120
- 62 Moreno ML, Mérida S, Bosch-Morell F, *et al.* Autophagy dysfunction and oxidative stress, two related mechanisms implicated in retinitis pigmentosa. *Front Physiol* 2018;9:1008
- 63 Nakazawa M, Hara A, Ishiguro SI. Optical coherence tomography of animal models of retinitis pigmentosa: from animal studies to clinical applications. *BioMed Res Int* 2019;2019:8276140
- 64 Yang H, Fu YM, Liu XY, *et al.* Role of the sigma-1 receptor chaperone in rod and cone photoreceptor degenerations in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Mol Neurodegener* 2017;12(1):68
- 65 Yao JY, Qiu YY, Frontera E, *et al.* Inhibiting autophagy reduces retinal degeneration caused by protein misfolding. *Autophagy* 2018; 14(7):1226-1238
- 66 Santo M, Conte I. Emerging lysosomal functions for photoreceptor cell homeostasis and survival. *Cells* 2021;11(1):60
- 67 Besirli CG, Chinskey ND, Zheng QD, *et al.* Autophagy activation in the injured photoreceptor inhibits fas-mediated apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4193-4199
- 68 Xiao JH, Yao JY, Jia L, *et al.* Autophagy activation and photoreceptor survival in retinal detachment. *Exp Eye Res* 2021; 205:108492
- 69 Ding J, Yang N, Yan YY, *et al.* Rapamycin inhibited photoreceptor necroptosis and protected the retina by activation of autophagy in experimental retinal detachment. *Curr Eye Res* 2019;44(7):739-745