

# 铁死亡机制在视网膜色素上皮细胞损伤相关眼病中的研究进展

王巧云, 解来青

引用: 王巧云, 解来青. 铁死亡机制在视网膜色素上皮细胞损伤相关眼病中的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(1):75-78

基金项目: 江苏省卫生健康委医学科科研项目 (No.M2020053); 苏州市医疗卫生科技创新(应用基础研究)项目 (No.SKJY2021083)

作者单位: (215004) 中国江苏省苏州市, 苏州大学附属第二医院眼科

作者简介: 王巧云, 苏州大学在读硕士研究生, 研究方向: 白内障、眼底病、眼外伤。

通讯作者: 解来青, 毕业于苏州大学, 博士, 副主任医师, 研究方向: 白内障、眼底病、眼外伤. xielaiqing123@163.com

收稿日期: 2022-05-31 修回日期: 2022-12-02

## 摘要

铁死亡(ferroptosis)是一种新发现的以脂质过氧化和铁积累为特征的程序性细胞死亡。近年来,随着铁死亡概念的提出和其机制研究的不断深入,视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium cells, RPEs)功能下降相关眼病如年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)和糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)等疾病的发病机制的探索也取得了重大突破。本文将对铁死亡的基本概念、RPEs铁死亡的主要机制及调控铁死亡对RPEs相关眼病发生发展的作用研究进行综述,希望为RPEs相关眼病发病机制的研究提供参考。

关键词: 铁死亡; 视网膜色素上皮细胞; 眼病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.1.15

## Research progress on the mechanism of ferroptosis in ocular disease associated with retinal pigment epithelial cell injury

Qiao-Yun Wang, Lai-Qing Xie

**Foundation items:** Medical Scientific Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (No. M2020053); Medical and Health Science and Technology Innovation of Suzhou (Applied Basic Research) (No.SKJY2021083)

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Lai-Qing Xie. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China. xielaiqing123@163.com

Received: 2022-05-31 Accepted: 2022-12-02

## Abstract

• Ferroptosis is a newly identified programmed cell death characterized by lipid peroxidation and iron accumulation. In recent years, with the proposal of the concept of ferroptosis as well as the deepening of its mechanism research, great breakthroughs have been made in the exploration of the pathogenesis of ocular diseases related to the function decline of retinal pigment epithelium cells (RPEs), such as age-related macular degeneration (AMD), retinitis pigmentosa (RP) and diabetic retinopathy (DR). This article reviews the basic concept of ferroptosis, the main mechanism of ferroptosis in RPEs and the role of ferroptosis regulation in the development of RPEs-related ocular diseases, hoping to provide references for the study of the pathogenesis of RPEs-related ocular diseases.

• **KEYWORDS:** ferroptosis; retinal pigment epithelial cells; ocular disease

**Citation:** Wang QY, Xie LQ. Research progress on the mechanism of ferroptosis in ocular disease associated with retinal pigment epithelial cell injury. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(1):75-78

## 0 引言

铁是人体生命活动过程中必不可少的成分,它对视网膜中的视觉光导级联至关重要。然而,过量的铁是有害的,铁的积累易使老化的视网膜细胞发生氧化应激,从而诱导细胞死亡,即铁死亡(ferroptosis)。铁死亡是一种新近发现的由脂质过氧化引起,以铁依赖性积累为特征的程序性细胞死亡<sup>[1]</sup>。视网膜光感受器(photoreceptor, PR)是高度专一的感觉神经元,可通过其细胞外节感知光信号,具有独特的代谢和生理功能,是视觉光导级联的重要组成部分<sup>[2]</sup>。PR变性会导致不可逆的视功能损伤,包括年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)和糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)<sup>[3]</sup>等。PR变性的原因各异,其中视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium cells, RPEs)的铁死亡近年来受到越来越多学者的关注。作为血-视网膜屏障的重要组成部分,RPEs及其构成的紧密连接负责脉络膜向PR提供葡萄糖、氧和各类营养物质,同时排泄PR代谢产生的终产物,以实现PR的视觉功能。因此,RPEs铁死亡可导致PR损伤甚至死亡,进而导致致盲性眼病的发生和发展<sup>[4]</sup>。本文将从铁死亡的主要机制及其信号通路,RPEs功能下降相关眼病与RPEs铁死亡的相关性及其机制、以及调控铁死亡对RPEs相关眼病发生发展的作用进行综述,以期为

RPECs 相关眼病发病机制的研究提供参考。

## 1 铁死亡的基本概念

依据形态学特征,细胞死亡可分为细胞凋亡、细胞自噬和细胞坏死三种类型。细胞凋亡和细胞自噬均是一种程序性细胞死亡,而细胞坏死是一种不可控性细胞死亡。近年来研究发现,细胞内存在其他死亡途径,其中以 Stockwell 团队提出的“铁死亡”最受人们关注,并取得了显著进展<sup>[5]</sup>。铁死亡是一种由细胞内过量铁积累和脂质过氧化引起的细胞死亡类型,在形态学、生物学和遗传学上都不同于其他类型的细胞死亡。铁死亡属于调控性坏死,比细胞凋亡更具有免疫原性<sup>[6]</sup>。与正常细胞相比,铁死亡的细胞线粒体尺寸减小,线粒体膜萎缩,线粒体嵴减少,双层膜密度增加。细胞内脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和降解不平衡是导致铁死亡的主要原因。铁死亡诱导物直接或间接作用于谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidases, GPXs),导致 ROS 积累,细胞抗氧化能力丧失,细胞氧化损伤<sup>[7]</sup>。

## 2 RPECs 铁死亡与 RPECs 功能下降相关眼病的相关性及其机制

新近研究表明,RPECs 功能下降相关眼病的发生与 RPECs 铁死亡造成的 PR 的变性有关。PR 外节段的高浓度多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)是 PR 内 ROS 的主要来源。过量光照会导致 PR 内 ROS 累积,介导氧化应激,进而引起 PR 损伤<sup>[8]</sup>。因此,视网膜需要特别的抗氧化保护<sup>[9]</sup>。视网膜内诸如谷胱甘肽(glutathione, GSH)和 GPXs 等多种细胞内抗氧化机制很好地发挥了此项功能,从而使 RPECs 的氧化损伤获得一定程度的限制。随着年龄增长,视网膜氧化还原系统的效率显著下降,从而导致老年人群视网膜细胞更易受氧化应激的影响。目前有关 RPECs 铁死亡的通路主要包括氨基酸转运途径、脂肪酸代谢途径、铁代谢途径和炎症反应途径,分述如下。

### 2.1 RPECs 铁死亡与 System Xc<sup>-</sup>/GPX4/GSH 信号通路

胱氨酸/谷氨酸转运系统(System Xc<sup>-</sup>)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和 GSH 通路是发现最早、最经典、目前研究最多的铁死亡通路<sup>[5]</sup>,在 RPECs 中亦如此。System Xc<sup>-</sup>在细胞内发挥着重要的抗氧化功能,它通过细胞膜上的胱氨酸/谷氨酸转运体溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)排出细胞内的谷氨酸(glutamic acid, Glu),并摄取细胞外的胱氨酸(cystine, Cys),将摄取的 Cys 还原为半胱氨酸(cysteine),进而参与 GSH 的合成<sup>[10]</sup>。GSH 是一种强效的还原剂, System Xc<sup>-</sup>合成的 GSH 可作为 GPX4 的辅因子,参与细胞内过氧化物的还原。GPX4 是一种独特的细胞内抗氧化酶,可直接消除细胞膜中产生的过氧化磷脂<sup>[11]</sup>。研究表明,使用 GPX4 抑制剂 1S,3R-RSL3(RSL3)可增加溶酶体相关膜蛋白 2(lysosome associated membraneprotein 2, LAMP2)基因敲除 RPECs 的细胞死亡量。补充半胱氨酸和谷氨酰胺可恢复 GSH 的功能,进而抑制 ROS 诱导的 LAMP2 敲除的 RPECs 死亡<sup>[12]</sup>。生理状态下,在 System Xc<sup>-</sup>/GPX4/GSH 信号通路的有效调控下,细胞内脂质过氧化水平趋于稳定,从而有效抑制细胞的铁死亡。Zhao 等<sup>[13]</sup>对 SLC7A11 在脉络膜新生血管

(choroidal neovascularization, CNV)模型中的作用及其机制进行了初步探讨,发现 RPECs 中 SLC7A11 蛋白的表达在激光处理小鼠后 7d 内持续增加。SLC7A11 蛋白的表达在激光处理后前 3d 与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达峰值出现的时间一致,之后 VEGF 表达逐渐下降,至第 7d 时低于激光处理前水平,而腹腔注射 SLC7A11 抑制剂可使小鼠 CNV 的面积显著增加。上述研究表明,SLC7A11 可抑制 RPECs 对 VEGF 的表达,进而有效缩小 CNV 的面积。与体内实验相对应,体外实验也证实了 SLC7A11 在 ARPE-19 细胞(人 RPECs 细胞系)中广泛表达,其对维持 ARPE-19 细胞的活力和抵抗细胞内脂质过氧化具有重要作用。敲除 SLC7A11 后,ARPE-19 中的 VEGF 表达发生上调<sup>[13]</sup>。Scimone 等<sup>[14]</sup>研究发现,用 N-视黄醛-N-视黄乙醇胺(N-retinylidene-N-retinylethanolamine, A2E)诱导氧化应激后,人 RPECs 中 GSH 合成最佳限制酶谷氨酸/半胱氨酸连接酶修饰亚基(glutamate cysteine ligase modifier subunit, GCLM)、血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)和 SLC7A11 的表达发生下调,这些基因聚集在同一个富集通路上,即铁死亡通路。GCLM 下调会导致细胞内 GSH 生物合成减少,进而破坏铁平衡,诱发 RPECs 铁死亡。

### 2.2 RPECs 铁死亡与 PUFAs

高耗氧、持续光照、PUFAs 超载以及光敏剂的存在会增加视网膜中 ROS 的聚集,从而激发视网膜氧化应激反应的发生<sup>[15-16]</sup>。铁代谢过程中铁的积累会加重 ROS 的形成,后者可与血浆和膜细胞器中的 PUFAs 反应生成脂质过氧化物。值得注意的是,PUFAs 水平相对较高的细胞,如视网膜 PR 细胞,对脂质过氧化高度敏感,容易受到氧化应激导致其功能受损。而包括维生素 E 和 GPX4 在内的脂质抗氧化剂可降低 PR 细胞对脂质过氧化的敏感性<sup>[17]</sup>。视网膜 PR 细胞中较高的 PUFAs 含量可加重光氧化诱导的 RPECs 的衰老<sup>[18]</sup>,诱发 RPECs 铁死亡,进而造成视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)功能下降。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)是一种重要的 PUFAs 代谢同工酶,对铁中毒敏感性具有决定性作用。研究表明,ACSL4 通过促进脂质过氧化而加重神经元的死亡,敲除 ACSL4 可抑制小鼠小胶质细胞促炎细胞因子的产生从而对小胶质细胞起到保护作用<sup>[19]</sup>。由此可见,ACSL4 可通过促进促炎细胞因子的产生加重细胞的铁死亡,但其在视网膜疾病中如何发挥作用有待进一步研究。

### 2.3 RPECs 铁死亡与铁代谢

#### 2.3.1 HFE 和转铁蛋白与转铁蛋白受体

HFE/Fe<sup>3+</sup>-Tf-TfR 复合体通过 RPECs 基底外侧膜进入细胞内,其释放的 Fe<sup>3+</sup>在铁还原酶的作用下被还原为 Fe<sup>2+</sup>。Fe<sup>2+</sup>通过二价金属转运体 1(divalent metal transporter 1, DMT1)穿过核内体膜进入细胞质<sup>[20]</sup>。此过程中人类白细胞抗原 I 类样蛋白(HFE)、转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)的分布及含量在维持 RPECs 铁稳态方面具有重要意义。HFE 是主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) I 类样蛋白,参与铁稳态的维持。HFE 通过与 TfR1 和 TfR2 相互作用识别 Tf-结合铁的饱和度<sup>[21-22]</sup>。HFE 可与 TfR1

结合,一方面因其存在与转铁蛋白(transferrin, Tf)接触的重叠位点而降低 $Fe^{3+}$ -Tf结合TfR1的亲和力<sup>[23]</sup>,另一方面因螺旋域上的Tf接触区域允许同时结合,从而形成三元HFE/TfR1/ $Fe^{3+}$ -Tf络合物。HFE/ $Fe^{3+}$ -Tf通过TfR1进入细胞,以动态靶点竞争的方式控制细胞内的铁浓度<sup>[1]</sup>。此外,HFE还可与TfR2结合调节铁氧化物酶铁调素(hepcidin, Hpc)的转录,并通过触发铁转运蛋白(ferroportin, FPN)的降解来抑制铁摄取。HFE缺乏会导致铁超载<sup>[24-25]</sup>。Martin等<sup>[21]</sup>研究发现,仅可在RPE基底外侧膜检测到HFE,表明HFE与TfR1/2相互作用介导脉络膜血液中的铁吸收进入视网膜。Gnana-Prakasam等<sup>[26]</sup>研究表明,HFE沉默的RPECs表现出衰老减少、迁移增强和葡萄糖摄取增加等肿瘤细胞的诸多特征。铁超载的小鼠模型可观察到RPECs肥大,而HFE缺失导致的铁超载会诱发RPECs的氧化应激,进而促进RPECs过度增殖肥大,最终导致RPE失去其生理功能。

**2.3.2 DMT1与FPN1** DMT1是一种质子/ $Fe^{2+}$ 的转运体,位于核内体膜上<sup>[20]</sup>,存在于RPECs、棒状双极细胞、水平细胞和PR内节段中。DMT1在受体介导的转铁蛋白-铁的内吞作用下,促进 $Fe^{2+}$ 进入细胞质<sup>[22, 27]</sup>。未被RPECs使用或储存的 $Fe^{2+}$ 通过FPN出细胞,在Hpc和血浆铜蓝蛋白(ceruloplasmin, Cp)作用下被氧化为 $Fe^{3+}$ ,并与细胞外Tf结合,形成铁输入-输出循环<sup>[28]</sup>。新近研究发现,增高的铁输入蛋白DMT1和由增高的铁调节蛋白1(iron regulatory protein 1, IRP1)下调的铁输出蛋白铁转运蛋白1(ferroportin 1, FPN1)均可引起铁沉积<sup>[27]</sup>。此外,DMT1多态性是AMD潜在的环境相关风险标记物<sup>[29]</sup>。Datta等<sup>[8]</sup>研究发现,叔丁基过氧化氢(*tert*-butyl hydroperoxide, tBH)暴露后,FPN1表达下调,促进RPECs内 $Fe^{2+}$ 蓄积,进而诱发RPECs铁死亡。

**2.4 RPECs铁死亡与炎症反应** 大量研究表明,ROS可导致视网膜细胞的损伤和视网膜疾病的发生,如AMD。ROS可使脂氧合酶(lipoxygenases, LOXs)代谢产物增加,LOXs与ROS反应诱导脂质过氧化,进而导致铁死亡。Lee等<sup>[30]</sup>近期使用碘酸钠(odium iodate,  $NaIO_3$ )抑制RPE细胞系ARPE-19中5-LOX的功能,观察其对ROS诱导细胞死亡的影响。作者同时在AMD小鼠模型中观察 $NaIO_3$ 氧化应激后铁死亡相关指标的变化。 $NaIO_3$ 处理后3d,RPE单层逐渐出现具有阿米巴、圆形或椭圆形的Iba1阳性染色的活性小胶质细胞和单核细胞。应用5-LOX的特异性抑制剂齐留通(抗白三烯类药物)预处理后,Iba1阳性细胞数出现明显下降,RPE细胞中的CD80、TNF等促炎基因的表达受到抑制。上述研究证实, $NaIO_3$ 引起小鼠视网膜RPE丢失、炎症损伤的机制是铁死亡机制诱导的RPECs死亡,而5-LOX的抑制剂齐留通通过抑制铁死亡从而减轻 $NaIO_3$ 诱导的小鼠视网膜的损伤和RPE单层细胞的变性。Scimone等<sup>[14]</sup>发现,应用A2E处理培养的人RPECs 3h后,包括GCLM、HO-1和SLC7A11在内的铁死亡相关信号分子表达下调,促炎细胞因子表达上调,这一结果与培养的人RPECs中白介素-6(interleukin-6, IL-6)和白介素-1(interleukin-1, IL-1)信号通路相对富集有关。上述研究表明,在氧化应激条件下,RPE试图通过增加IL-6、IL-1等炎症因子的表达来拯救PR,结果触

发炎症级联导致感光细胞的进一步损伤,进而使PR细胞功能损伤的进程进入恶性循环,最终出现诸如AMD、DR和RP的典型PR功能受损的疾病特征<sup>[31]</sup>。

### 3 调控铁死亡对RPECs相关眼病发生发展的作用

虽然“铁死亡”概念的提出至今不过10a时间,其分子机制及调控通路已取得重大突破。在眼科领域,RPECs铁死亡的调控性研究涉及多种眼病,包括AMD、RP和DR等。早在1960年代,铁就被认为可参与视网膜脂质过氧化过程,这一作用可通过维生素E来预防<sup>[17]</sup>。新近研究指出,食物中补充具有脂质抗氧化特性的营养物质(如叶黄素、玉米黄质、锌、维生素C、维生素E以及 $\beta$ -胡萝卜素)可降低AMD进展的风险,其机制可能与上述营养物质可降低RPECs铁死亡的敏感性从而发挥其对视网膜膜细胞的保护作用有关<sup>[32-33]</sup>。最近又有报道,应用铁抑制素(ferrostatin-1, Fer1)和去铁胺(deferoxamine, DFO)抑制tBH诱导的RPECs铁死亡,可获得比单纯的凋亡或坏死抑制剂更好的视网膜保护效果<sup>[34]</sup>。该研究为RPECs功能障碍和PR细胞凋亡所致的干性AMD的治疗提供了一种潜在的方法。Zhao等<sup>[13]</sup>研究发现,应用SLC7A11抑制剂或敲除SLC7A11基因可增强ARPE-19细胞的脂质过氧化水平,降低体外培养的ARPE-19的活力,而应用Fer1抑制铁死亡途径后,ARPE-19细胞的活力获得显著逆转。相反,过表达SLC7A11可显著抑制铁死亡诱导剂爱拉斯汀(erastin)或RSL3的功能,对ARPE-19细胞的活力具有明显的保护作用。作者进一步研究发现,敲除调控转录因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, NRF2)后,SLC7A11的表达发生明显下调。上述研究证明,SLC7A11和NRF2可能成为AMD治疗的新靶点。Tang等<sup>[35]</sup>通过直接敲除HO-1或应用HO-1抑制剂锌原卟啉(zinc protoporphyrin, ZnPP)发现,特异性抑制HO-1可显著降低RPECs的铁死亡。他们认为ZnPP可抑制RPECs变性,从而有效保护视网膜结构和视觉功能。上述研究表明,抑制HO-1介导的RPECs铁死亡可能成为视网膜退行性疾病(如AMD、RP和DR等)的另外一条有效的策略。5-LOX的特异性抑制剂齐留通可减少 $NaIO_3$ 诱导的RPECs脂质过氧化<sup>[30]</sup>,减轻视网膜炎症反应,减少神经视网膜和RPECs的变性,从而有效减少PR细胞的死亡。抑制LOXs或许亦可成为AMD治疗的新方向。RP的特点是PR细胞的不可逆损伤,RPECs的铁死亡参与该过程。目前针对RP的治疗缺乏有效的方法,除使用铁螯合剂外,增强与铁死亡相关的GSH和GPX4的表达<sup>[36]</sup>,降低ACSL4的表达<sup>[19]</sup>,可能对RP病情的进展起到一定的延缓作用。Singh等<sup>[37]</sup>发现,在高糖环境下培养的ARPE-19中加入花生四烯酸5-脂氧合酶(arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5)抑制剂抑制PUFAs的过氧化,可削弱ARPE-19的铁死亡,从而对高糖环境下培养的ARPE-19细胞的活力产生保护作用。上述研究为抑制铁死亡在DR治疗上的作用提供了新的思路。

### 4 总结与展望

大量研究证实,靶向抑制RPECs铁死亡的相关信号通路对RPECs损伤相关眼病的进展具有显著的抑制作用。近年来,随着铁死亡相关信号通路研究的不断深入,铁死亡机制在眼病发生发展过程中扮演的角色也越来越受到眼科领域学者的重视。铁死亡参与RPECs损伤相关

眼病的机制主要涉及 System Xc<sup>-</sup>/GPX4/GSH 信号通路、PUFAs 途径、铁代谢途径和炎症反应途径,而它们是如何调控包括 RPEs 在内的视网膜细胞的损伤,参与眼病的发生与发展,这些机制尚不清楚。此外,CoA/PUFAs、DMT1/FPN1/IL-6 通路如何在 RPEs 铁死亡中发挥作用,如何调控这些通路来治疗包括 AMD、RP 和 DR 在内的眼病,有待进一步研究解释。相信在不久的将来,随着对铁死亡机制研究的进一步深入,RPEs 损伤相关眼病的治疗也必将迎来新的突破。

#### 参考文献

1 Zhao TT, Guo XJ, Sun Y. Iron accumulation and lipid peroxidation in the aging retina: implication of ferroptosis in age-related macular degeneration. *Aging Dis* 2021;12(2):529-551

2 Karlen SJ, Miller EB, Burns ME. Microglia activation and inflammation during the death of mammalian photoreceptors. *Annu Rev Vis Sci* 2020;6:149-169

3 Peng JJ, Song WT, Yao F, et al. Involvement of regulated necrosis in blinding diseases: focus on necroptosis and ferroptosis. *Exp Eye Res* 2020;191:107922

4 Yumnamcha T, Devi TS, Singh LP. Auranofin mediates mitochondrial dysregulation and inflammatory cell death in human retinal pigment epithelial cells: implications of retinal neurodegenerative diseases. *Front Neurosci* 2019;13:1065

5 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012;149(5):1060-1072

6 Sun YT, Chen P, Zhai BT, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomed Pharmacother* 2020;127:110108

7 Yang M, So KF, Lam WC, et al. Novel programmed cell death as therapeutic targets in age-related macular degeneration? *Int J Mol Sci* 2020;21(19):7279

8 Datta S, Cano M, Ebrahimi K, et al. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Prog Retin Eye Res* 2017;60:201-218

9 Bridges CC, Kekuda R, Wang H, et al. Structure, function, and regulation of human cystine/glutamate transporter in retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(1):47-54

10 Koppula P, Zhuang L, Gan BY. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. *Protein Cell* 2021;12(8):599-620

11 Imai H, Matsuoka M, Kumagai T, et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017;403:143-170

12 Lee JJ, Ishihara K, Notomi S, et al. Lysosome-associated membrane protein-2 deficiency increases the risk of reactive oxygen species-induced ferroptosis in retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;521(2):414-419

13 Zhao XH, Gao M, Liang J, et al. SLC7A11 reduces laser-induced choroidal neovascularization by inhibiting RPE ferroptosis and VEGF production. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:639851

14 Scimone C, Donato L, Alibrandi S, et al. N-retinylidene-N-retinylethanolamine adduct induces expression of chronic inflammation cytokines in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 2021;209:108641

15 Khandhadia S, Lotery A. Oxidation and age-related macular degeneration: insights from molecular biology. *Expert Rev Mol Med* 2010;12:e34

16 Beatty S, Koh HH, Phil M, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45(2):115-134

17 Golberg L, Martin LE, Batchelor A. Biochemical changes in the tissues of animals injected with iron. 3. Lipid peroxidation. *Biochem J* 1962;83(2):291-298

18 Theriot CA, Westby CM, Morgan JLL, et al. High dietary iron increases oxidative stress and radiosensitivity in the rat retina and vasculature after exposure to fractionated gamma radiation. *NPJ Microgravity* 2016;2:16014

19 Cui Y, Zhang Y, Zhao XL, et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation. *Brain Behav Immun* 2021;93:312-321

20 Sterling J, Guttha S, Song Y, et al. Iron importers Zip8 and Zip14 are expressed in retina and regulated by retinal iron levels. *Exp Eye Res* 2017;155:15-23

21 Martin PM, Gnana-Prakasam JP, Roon P, et al. Expression and polarized localization of the hemochromatosis gene product HFE in retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(10):4238-4244

22 He XN, Hahn P, Iacovelli J, et al. Iron homeostasis and toxicity in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(6):649-673

23 Testi C, Boffi A, Montemiglio LC. Structural analysis of the transferrin receptor multifaceted ligand (s) interface. *Biophys Chem* 2019;254:106242

24 Schneeweiss-Gleixner M, Greiner G, Herndlhofer S, et al. Impact of HFE gene variants on iron overload, overall survival and leukemia-free survival in myelodysplastic syndromes. *Am J Cancer Res* 2021;11(3):955-967

25 Hadziahmetovic M, Song Y, Ponnuru P, et al. Age-dependent retinal iron accumulation and degeneration in hepcidin knockout mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):109-118

26 Gnana-Prakasam JP, Veeranan-Karmegam R, Coothankandaswamy V, et al. Loss of Hfe leads to progression of tumor phenotype in primary retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(1):63-71

27 Vogt ACS, Arsiwala T, Mohsen M, et al. On iron metabolism and its regulation. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4591

28 Burkhart A, Skjørringe T, Johnsen KB, et al. Expression of iron-related proteins at the neurovascular unit supports reduction and reoxidation of iron for transport through the blood-brain barrier. *Mol Neurobiol* 2016;53(10):7237-7253

29 Wysokinski D, Zaras M, Dorecka M, et al. An association between environmental factors and the IVS4'44C>A polymorphism of the DMT1 gene in age-related macular degeneration. *Graefes Arch ClinExp Ophthalmol* 2012;50(7):1057-1065

30 Lee JJ, Chang-Chien GP, Lin SF, et al. 5-lipoxygenase inhibition protects retinal pigment epithelium from sodium iodate-induced ferroptosis and prevents retinal degeneration. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022:1792894

31 Somasundaran S, Constable IJ, Mellough CB, et al. Retinal pigment epithelium and age-related macular degeneration: a review of major disease mechanisms. *Clin Exp Ophthalmol* 2020;48(8):1043-1056

32 Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Long-term effects of vitamins C and E, β-carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology* 2013;120(8):1604-1611. e4

33 van Leeuwen EM, Emri E, Merle BMJ, et al. A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2018;67:56-86

34 Totsuka K, Ueta T, Uchida T, et al. Oxidative stress induces ferroptotic cell death in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 2019;181:316-324

35 Tang ZM, Ju YH, Dai XC, et al. HO-1-mediated ferroptosis as a target for protection against retinal pigment epithelium degeneration. *Redox Biol* 2021;43:101971

36 Liu BH, Wang WY, Shah A, et al. Sodium iodate induces ferroptosis in human retinal pigment epithelium ARPE-19 cells. *Cell Death Dis* 2021;12(3):230

37 Singh LP, Yumnamcha T, Devi TS. Mitophagy, ferritinophagy and ferroptosis in retinal pigment epithelial cells under high glucose conditions: implications for diabetic retinopathy and age-related retinal diseases. *JOJ Ophthalmol* 2021;8(5):77-85