

© 2024 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 27: 1-14, 2024.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2024.684>

El papel de la ferroptosis en la enfermedad renal diabética

Donovan J. Peña-Montes* y Alfredo Saavedra-Molina

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Laboratorio de Bioquímica, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Avenida Francisco J. Múgica s/n Ciudad Universitaria, Morelia, 58030, Michoacán, México. E-Mail: *0618853j@umich.mx

RESUMEN

La enfermedad renal diabética (ERD) es una complicación grave de la diabetes y la principal causa de enfermedad renal terminal en México y el mundo. Esta revisión examina su compleja fisiopatología y se destaca el papel emergente de la ferroptosis, una forma de muerte celular regulada y desencadenada por la descoordinación metabólica del hierro, de los tioles y de los lípidos. La hiperglucemia crónica, característica de la diabetes, da lugar a una serie de eventos que incluyen el estrés oxidativo, la inflamación y las alteraciones metabólicas, creando un ambiente propicio para el desarrollo de la ferroptosis en el tejido renal. La evidencia reciente sugiere que la desregulación del metabolismo del hierro y la peroxidación lipídica exacerbada, son elementos clave para su aparición y que contribuyen significativamente al daño renal en la ERD. También se analizó la interacción entre los mecanismos tradicionales del daño renal diabético y la ferroptosis y cómo esta forma de muerte celular podría ser un nuevo objetivo de búsqueda terapéutica para ayudar al desarrollo de estrategias innovadoras de prevención y tratamiento de esta complicación.

Palabras clave: diabetes, enfermedad renal diabética, hierro, ferroptosis, muerte celular.

The role of ferroptosis in diabetic kidney disease

ABSTRACT

Diabetic kidney disease (DKD) is a severe complication of diabetes and the leading cause of end-stage renal disease in Mexico and worldwide. This review examines the complex pathophysiology of DKD, highlighting the emerging role of ferroptosis, an iron-dependent form of regulated cell death. Chronic hyperglycemia, characteristic of diabetes, triggers a cascade of events including oxidative stress, inflammation, and metabolic alterations, creating an environment conducive to ferroptosis in renal tissue. Recent evidence suggests that dysregulation of iron metabolism and exacerbated lipid peroxidation, key elements of ferroptosis, significantly contribute to renal damage in DKD. This review analyzes the interaction between traditional mechanisms of diabetic kidney injury and ferroptosis, exploring how this form of cell death could represent a new therapeutic target. Understanding the role of ferroptosis in DKD is crucial for developing innovative strategies for the prevention and treatment of this complication.

Keywords: diabetes, diabetic kidney disease, iron, ferroptosis, cell death.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas y endocrinas caracterizadas por niveles elevados de glucosa en la sangre (hiperglucemia). Acorde a los criterios establecidos por la Federación Internacional de la Diabetes (FID) y la Asociación Americana de la Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés), la hiperglucemia se manifiesta cuando la glucosa en el plasma venoso alcanza o supera los 126 mg/dL (7 mmol/L) en condiciones de ayuno. La diabetes afecta a una amplia proporción de la población mundial, con más de 532 millones de casos. México ocupa el séptimo lugar a nivel mundial, convirtiéndose en un problema de salud pública en el país. La Encuesta Nacional de Salud, 2022 (ENSANUT), estima que alrededor de 14.6 millones de adultos mexicanos padecen diabetes, lo que representa el 18.3% de la población, mientras que otros 17.8 millones presentan prediabetes, abarcando el 22.1% de la población adulta (Basto-Abreu *et al.*, 2023). La diabetes tipo 2 es la forma de mayor prevalencia, con aproximadamente el 90% de los casos diagnosticados (FID, 2021). Una de las principales consecuencias de la diabetes es la aparición de complicaciones crónicas que afectan diversos tejidos y órganos. Entre estas, la enfermedad renal diabética (ERD), también conocida como nefropatía diabética, la patogénesis es compleja con una serie de eventos que incluyen disfunción vascular y mitocondrial, estrés oxidativo, inflamación y fibrosis, que en última instancia conducen a un daño renal progresivo (Cao & Cooper, 2011).

En los últimos años, el concepto de “ferroptosis” ha surgido como una nueva forma de muerte celular regulada dependiente del hierro, caracterizada por la acumulación de peróxidos lipídicos y especies reactivas de oxígeno, con características bioquímicas y morfológicas únicas que la distinguen de la apoptosis, la necrosis y la autofagia (Dixon *et al.*, 2012; Stockwell *et al.*, 2017). La ferroptosis se relaciona con varias afecciones patológicas, incluidas las enfermedades neurodegenerativas, el cáncer y las lesiones por isquemia-reperfusión. El hierro (Fe) es un metal de transición y un mineral traza que desempeña funciones importantes en la fisiología de prácticamente todos los organismos del planeta, incluidos los humanos (Pantopoulos, Porwal, Tartakoff & Devireddy, 2012). Participa en una miríada de procesos biológicos como el transporte de oxígeno y electrones, el metabolismo energético, la síntesis de nucleótidos y los sistemas de defensa antioxidante, entre otros (Ganz, 2013; Gozzelino & Arosio, 2016). Bajo condiciones fisiológicas, el Fe se encuentra en diferentes estados de oxidación, principalmente como hierro ferroso y hierro férrico (Fe^{2+} y Fe^{3+} , respectivamente), que oscilan mediante la ganancia y pérdida de electrones (Frey & Reed, 2012). Esta propiedad permite que el Fe participe en reacciones de óxido-reducción y transporte de electrones en diversos procesos biológicos (Pantopoulos, Porwal, Tartakoff & Devireddy, 2012). El metabolismo del hierro es un proceso complejo y rigurosamente regulado para un suministro adecuado, al tiempo

que previene su sobrecarga o deficiencia (Gozzelino & Arosio, 2016). Involucra múltiples etapas que incluyen la absorción de hierro de la dieta, su reciclaje, transporte por el cuerpo, utilización celular y almacenamiento para necesidades futuras (Katsarou & Pantopoulos, 2020; Vogt, Arsiwala, Mohsen, Vogel, Manolova & Bachmann, 2021). Estudios recientes sugieren perturbaciones en el metabolismo del hierro en la diabetes y que la ferroptosis interviene en la patogénesis de la ERD (Chu *et al.*, 2024). Por tanto, analizar la relación entre la ferroptosis y la ERD nos llevaría a entender el funcionamiento de la enfermedad y buscar nuevas formas de terapia alternativa.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

La enfermedad renal diabética (ERD), también conocida como nefropatía diabética, es una complicación microvascular crónica de la diabetes y la principal causa de enfermedad renal crónica y terminal en México y el mundo, acorde al Informe del Atlas sobre la Diabetes y la Enfermedad Renal de la Federación Internacional de la Diabetes (2023). Se caracteriza por una disfunción renal progresiva con alteraciones estructurales, incluyendo fibrosis intersticial, glomeruloesclerosis y proteinuria (Alicic, Rooney & Tuttle, 2017). En las primeras etapas, los pacientes presentan microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina entre 30-300 mg/24 horas), acompañada de un declive gradual de la tasa de filtración glomerular (TFG) y si no es tratada, la ERD conduce finalmente a una enfermedad renal terminal (ERT), que requiere de una terapia de reemplazo mediante diálisis o un trasplante (Alicic *et al.*, 2017; Varghese & Jialal, 2023).

La fisiopatología de la ERD es compleja y multifactorial, intervienen diferentes factores metabólicos, estrés oxidativo, hemodinámicos e inflamatorios que colectivamente contribuyen a la disfunción renal y a daños estructurales. La principal característica patológica es el engrosamiento de la membrana basal glomerular y la acumulación de proteínas de la matriz extracelular dentro del glomérulo y en el espacio tubulointersticial con alteraciones funcionales (Cao & Cooper, 2011; Gnudi, Coward & Long, 2016).

Su desarrollo progresivo y negativo está relacionado con la hiperglucemia, la característica determinante de la diabetes. La hiperglucemia crónica resulta en daños oxidativos, como la formación de productos de una glicación avanzada (AGE), y la activación anormal de rutas metabólicas como las de los polioles, la proteína cinasa C (PKC) y la hexosamina (Forbes & Cooper, 2013).

Estas rutas contribuyen al incremento de diversos tipos de estrés: el oxidativo y el osmótico, inflamación y acumulación de proteínas de la matriz extracelular en el riñón. El estrés oxidativo, es un desbalance entre los oxidantes y los sistemas de defensa antioxidantes, pero a favor de los primeros, alterando la homeostasis y la señalización redox (Forbes, Coughlan & Cooper, 2008; Ratliff, Abdulmahdi, Pawar & Wolin, 2016). La

hiperglucemia da lugar a una producción supra fisiológica de especies reactivas de oxígeno (ERO), a través de mecanismos como la disfunción mitocondrial, el desacoplamiento de la enzima óxido nítrico sintasa y la activación de las NADPH oxidasas, lo que conduce a un daño celular y a procesos fibróticos e inflamación (Brownlee, 2005).

La inflamación es otro factor clave en el desarrollo y la progresión de la ERD. La hiperglucemia y el estrés oxidativo estimulan la expresión y liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), entre otras, promueven la infiltración de células inflamatorias en el tejido renal, exacerbando el daño y la fibrosis (Navarro-González & Mora-Fernandez, 2008). El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) también está implicado en la patogénesis de la ERD. La angiotensina II, la principal molécula efectora del sistema RAAS, induce a una vasoconstricción, a estrés oxidativo e inflamación en los riñones, además, favorece la producción del factor de crecimiento transformador beta (TGF- β), una citocina profibrótica que estimula la acumulación de proteínas de la matriz extracelular y contribuye a la glomeruloesclerosis y la fibrosis tubulointersticial (Rüster & Wolf, 2011; Cao & Cooper, 2011). Si bien los mecanismos tradicionales de esta fisiopatología han sido ampliamente estudiados, la investigación reciente dirige su

atención hacia la participación del metabolismo del hierro en esta enfermedad. El hierro, es un elemento esencial para numerosas funciones biológicas, también puede contribuir al daño tisular cuando su homeostasis se ve alterada (Chu *et al.*, 2024). En el contexto de la enfermedad, la desregulación del metabolismo del hierro incrementa el estrés oxidativo y la inflamación, dos procesos clave para empeorar el estado de salud.

METABOLISMO DEL HIERRO

La absorción del hierro es un proceso crítico para asegurar que el organismo reciba el suministro adecuado de este elemento en la dieta y satisfacer sus necesidades fisiológicas, el cuerpo humano adulto contiene aproximadamente de 3 a 4 gramos y los requerimientos diarios que este requiere oscilan de 8 mg para el hombre y de hasta 18 mg para la mujer (NIH, 2022), (Tabla I). El hierro es un micronutriente esencial en numerosos procesos biológicos como: el transporte de oxígeno, la síntesis de ADN y la respiración celular (Pantopoulos *et al.*, 2012; Gozzelino & Arosio, 2016). El cuerpo humano regula estrictamente la homeostasis del hierro, mantiene el suministro adecuado para el funcionamiento y previene una acumulación excesiva, que cause daño oxidativo (Hurrell & Egli, 2010; Muckenthaler, Rivella, Hentze & Galy, 2017; Katsarou & Pantopoulos, 2020). En la dieta, existen dos formas de hierro: hemo y no hemo (Figura 1). El hierro hemo se deriva en mayor

Tabla I. Requerimientos diarios de hierro y pérdidas estimadas en diferentes grupos de la población.

Grupo de la población	Requerimiento diario de hierro (mg/día)	Pérdida estimada de hierro (mg/día)
Bebés (0-6 meses)	0.27	
Bebés (7-12 meses)	11	0.27
Niños (1-3 años)	7	0.46
Niños (4-8 años)	10	0.55
Niños (9-13 años)	8	0.60
Adolescentes (14-18 años) - hombres	11	1.05
Adolescentes (14-18 años) - mujeres	15	1.40
Hombres adultos (19-50 años)	8	1.05
Mujeres adultas (19-50 años)	18	1.40
Mujeres embarazadas	27	1.40
Mujeres en período de lactancia (0-6 meses postparto)	10	1.40
Mujeres en período de lactancia (7-12 meses postparto)	9	1.40
Adultos mayores (>51 años) - hombres	8	1.05
Adultos mayores (>51 años) - mujeres	8	1.40

Nota: Los requerimientos diarios de hierro representan la ingesta necesaria para mantener un estado adecuado de hierro en el cuerpo y prevenir la deficiencia. Las pérdidas de hierro incluyen las pérdidas basales (por descamación de células de la piel, tracto gastrointestinal y tracto urinario) y las pérdidas menstruales en mujeres en edad reproductiva. Las mujeres embarazadas y en período de lactancia tienen mayores requerimientos debido a las demandas del feto en desarrollo y la producción de leche materna. Los requerimientos pueden variar individualmente según factores como la dieta, el estado de salud y la presencia de condiciones que afecten la absorción o pérdida de hierro (basado en el Instituto de Medicina (EUA) "Panel Sobre Micronutrientes, 2001).

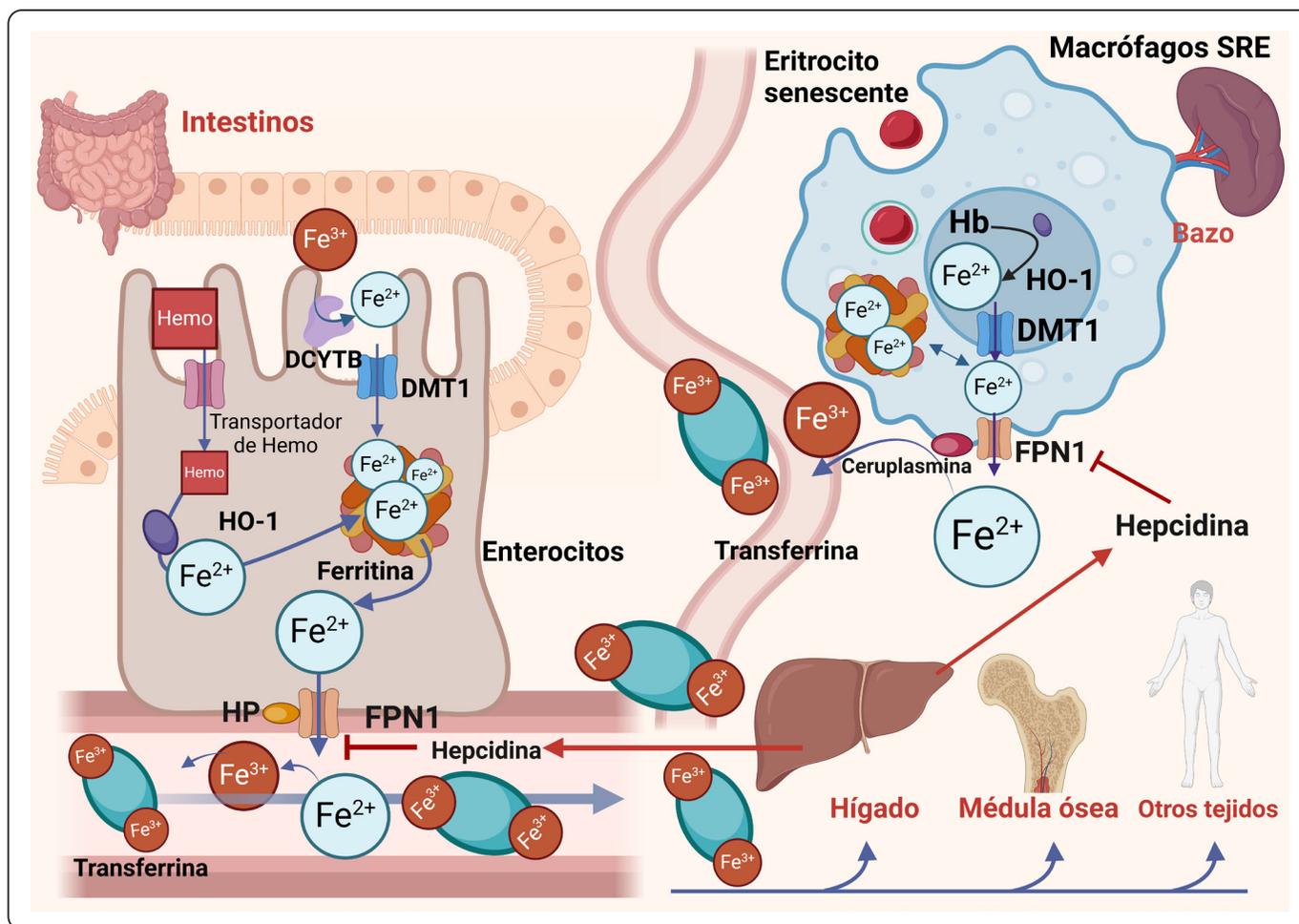


Figura 1. Metabolismo del hierro. En el intestino, se muestra la absorción de hierro hemo a través de su transportador específico y su degradación por la hemo oxigenasa-1 (HO-1). Para el hierro no hemo, se representa la reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} por la enzima citocromo b duodenal (DCYTB) en la membrana apical de los enterocitos, seguido de su transporte al interior celular por el transportador de metales divalentes 1 (DMT1). En el citoplasma, el hierro puede almacenarse como ferritina o ser exportado a la sangre a través de la ferroportina-1 (FPN1), el único exportador de hierro conocido en mamíferos. Una vez en el plasma, el Fe^{2+} es oxidado a Fe^{3+} por la hefestina (en enterocitos) o ceruloplasmina (en otros tejidos) y se une a la transferrina para su distribución a los tejidos. El reciclaje del hierro es mediado por los macrófagos del sistema retículo-endotelial (SRE). Se ilustra la fagocitosis de eritrocitos senescentes, la formación del fagolisosoma, y la liberación del hierro del grupo hemo por la HO-1. El hierro liberado es transportado al citosol por DMT1, donde puede almacenarse como ferritina o ser exportado por FPN1. En el plasma, la ceruloplasmina oxida el Fe^{2+} a Fe^{3+} para su unión a la transferrina. Este ciclo del hierro es fundamental para mantener su homeostasis en el organismo, equilibrando la absorción intestinal con el reciclaje eficiente de este mineral de los eritrocitos senescentes. La regulación sistémica de este proceso está mediada principalmente por la hepcidina, una hormona peptídica producida por el hígado que se une a FPN1, induce su internalización y degradación, lo que reduce la exportación de hierro de enterocitos y macrófagos. Este sistema finamente regulado es esencial para prevenir tanto la deficiencia como la sobrecarga del elemento químico citado, ambas condiciones que pueden tener graves consecuencias para la salud. La disregulación de estos procesos puede conducir a trastornos del metabolismo del mineral, como la hemocromatosis (sobrecarga de hierro) o la anemia por deficiencia. La Figura es de Creatividad personal.

grado de la hemoglobina y la mioglobina presentes en los alimentos de origen animal, mientras que el hierro no hemo se encuentra en fuentes animales y vegetales (Hurrell & Egli, 2010; Piskin, Cianciosi, Gulec, Tomas & Capanoglu, 2022). El tracto gastrointestinal es el responsable de la absorción y asimilación del hierro dietético que ocurre principalmente en el duodeno y el yeyuno proximal del intestino delgado por los

enterocitos (Steele, Frazer & Anderson, 2005; Fuqua, Vulpe & Anderson, 2012). La absorción de hierro hemo es más eficiente en comparación con el hierro no hemo, el primero es captado por la proteína transportadora de hemo 1 (HCP1) en la membrana del borde de cepillo de los enterocitos en el dominio apical y una vez dentro de los enterocitos, el hierro hemo se divide enzimáticamente por la hemo-oxigenasa

(HO-1) para producir hierro libre y su posterior utilización (Steele *et al.*, 2005; Gulec, Anderson & Collins, 2014; Piskin *et al.*, 2022), (Figura 1).

Por otra parte, la absorción de hierro no hemo es un proceso más complejo que implica múltiples pasos y regulación, se presenta en diversas formas y requieren de una reducción a la forma ferrosa para su absorción. Esta reducción la facilita la enzima citocromo *b* duodenal (DCYTB) en la membrana del borde de cepillo (Steele *et al.*, 2005; Gulec *et al.*, 2014). La captación de hierro ferroso es predominio mediado por el transportador de metales divalente 1 (DMT1), también conocido como la proteína Miembro 2 de la Familia de los Transportadores de Solutos 11 (SLC11A2). DMT1 es responsable de transportar el hierro ferroso a través de la membrana apical de los enterocitos hacia el citoplasma y una vez dentro del enterocito, el hierro es utilizado para los procesos celulares propios o transportados hacia la circulación sistémica para su distribución en diversos tejidos (Yanatori & Kishi, 2019). Dentro del enterocito el hierro se almacena como ferritina o va al torrente sanguíneo a través de la ferroportina (FPN), que es el único exportador celular de hierro conocido en mamíferos (Drakesmith, Nemeth & Ganz, 2015). El Fe^{2+} exportado es rápidamente oxidado a Fe^{3+} por la hefestina (HP), (en enterocitos) o la ceruloplasmina (en otros tejidos) y se une a la transferrina para el transporte sistémico (Hentze, Muckentaler, Galy & Camaschella, 2010), como se muestra en la Figura 1.

Varios factores dietéticos favorecen la eficiencia de la absorción del hierro, la vitamina C, por ejemplo, la mejora al reducirlo de férrico a ferroso, la carne y otros alimentos de origen animal contienen factores, conocidos como factores de carne o potenciadores de la absorción de hierro, como la L-alfa-glicerofosocolina que promueven la absorción de hierro no hemo (Armah *et al.*, 2008; Piskin *et al.*, 2022). Por el contrario, los fitatos y los polifenoles, inhiben su absorción del hierro al formar complejos con él (Piskin *et al.*, 2022).

La regulación sistémica del hierro es realizada por la hepcidina, que es una hormona peptídica producida principalmente en el hígado, (Park, Valore, Waring & Ganz, 2001; Ganz & Nemeth, 2012). La hepcidina actúa como un regulador negativo del transporte de hierro al unirse a la proteína FPN, promueve su internalización y subsecuente degradación, lo que ocasiona una disminución de su exportación desde los enterocitos y los macrófagos hacia el torrente sanguíneo, a su vez la expresión de la hepcidina está regulada por varios factores como el estado del hierro, la inflamación y la actividad eritropoyética (Ganz & Nemeth, 2012; Ganz, 2013). La mayoría de las células adquieren el hierro a través de la endocitosis mediada por el receptor de transferrina 1 (TfR1) y en menor medida por el receptor de transferrina 2 (TfR2), (Gammella, Buratti, Cairo & Recalcati, 2017). Dentro del endosoma, el hierro se libera de la transferrina, se reduce a Fe^{2+} por la ferrireductasa antióxido

epitelial de seis-transmembrana de la próstata 3 (STEAP3, por sus siglas en inglés), y se transporta al citosol por DMT1 (Ohgami *et al.*, 2005). Una vez en la célula entra al depósito de hierro lábil para su uso inmediato o se almacena en la ferritina, la principal proteína almacenadora de hierro que está compuesta por 24 subunidades, divididas en dos tipos: H (pesada) con actividad ferroxidasa y (L) ligera que está implicada en su almacenamiento en el citosol. Además, existe una isoforma mitocondrial de la ferritina (Philpott & Jadhav, 2019).

La evidencia actual sugiere que la diabetes impacta significativamente en el metabolismo del hierro. Los pacientes con diabetes tipo 2 a menudo tienen niveles elevados de ferritina sérica y aumento de las reservas de hierro tisular, una condición denominada “síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólico” (DIOS, por sus siglas en inglés), (Fernández-Real, Peñarroja, Castro, García-Bragado, Hernández-Aguado & Ricart, 2002; Simcox & McClain, 2013; Harrison, Lorenzo & McClain, 2023). Este exceso de hierro contribuye al estrés oxidativo y a la inflamación, agudiza las complicaciones diabéticas, incluida la enfermedad renal diabética (Wang, Li, Jiang, Shi, Shen & Li, 2014; Peña Montes *et al.*, 2020). Varios mecanismos contribuyen a la alteración de la homeostasis del hierro en la diabetes:

1. Aumento de la absorción intestinal de hierro debido a la regulación positiva de los transportadores de hierro duodenales (Fernández-Real, López-Bermejo & Ricart, 2002).
2. Regulación alterada de la hepcidina, debido a la resistencia a la insulina (Wang *et al.*, 2014).
3. Glicación de la transferrina, que altera su capacidad de unión al hierro (Silva *et al.*, 2014).

FERROPTOSIS

La ferroptosis es una forma especializada de muerte celular, que se caracteriza por la acumulación de peróxidos lipídicos, el daño oxidativo a las membranas celulares y alteraciones en la homeostasis del hierro, el término ferroptosis fue acuñado por Dixon y Stockwell en el año 2012, la etimología de la palabra se deriva de la combinación de las palabras “Ferrum” en referencia al hierro y “ptosis” que significa caída o muerte (Dixon *et al.*, 2012). A diferencia de otras formas de muerte celular, como la apoptosis o la necrosis, la ferroptosis depende de los niveles intracelulares de hierro y del metabolismo de los lípidos (Stockwell *et al.*, 2017; Yu, Guo, Xie, Wang & Chen, 2017). Esta forma única de muerte celular ha llamado la atención en los últimos años por su participación en diversas enfermedades patológicas, incluidas las relacionadas con el hierro. A nivel molecular, varios elementos clave han sido recién descubiertos como participantes en la ejecución de la ferroptosis y clasificados en tres grupos principales: **1)** metabolismo del hierro, **2)** metabolismo de lípidos y **3)** homeostasis redox (Stockwell *et al.*, 2017; Stockwell & Jian, 2020); **1)** el metabolismo del hierro está finamente regulado lo

que asegura su disponibilidad e inocuidad, ya que es capaz de actuar como un catalizador en la reacción de Fenton, genera ERO como los radicales hidroxilos que son altamente reactivos, al iniciar la peroxidación lipídica y promover la muerte celular (Dixon *et al.*, 2012; Chen, Yu Kang & Tang, 2020). Por tanto, la desregulación del hierro, incluida una mayor absorción de este y su exportación anómala, contribuye a su acumulación intracelular y propicia un ambiente pro-ferroptótico (Chen *et al.*, 2020).

En cuanto al **2)** metabolismo de los lípidos, la acumulación de peróxidos lipídicos, especialmente los hidroperóxidos de fosfolípidos, conduce al daño de las membranas y alteran la homeostasis celular (Stockwell & Jian, 2020), como se muestra en la Figura 2. Las enzimas clave en el metabolismo de los lípidos como las lipoxigenasas (LOX), catalizan la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados, un paso crítico en la cascada ferroptótica, algunos estudios han reportado que la inhibición de las LOX suprime la ferroptosis (Yang, Kim, Gaschler, Patel, Shchepinov & Stockwell, 2016; Shah, Shchepinov & Pratt, 2018). El metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados

juega un papel crucial en la sensibilidad a la ferroptosis. La acil-CoA sintetasa de cadena larga miembro 4 (ACSL4) se ha identificado importante en este proceso, porque cataliza: **i)** la adición de la coenzima A (CoA) en los ácidos grasos de cadena larga para formar acil graso-CoA, **ii)** su esterificación en los fosfolípidos de membrana, el enriquecimiento de las membranas celulares con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, aumenta la susceptibilidad a la peroxidación lipídica y en consecuencia la ferroptosis (Doll *et al.*, 2017). El proceso de peroxidación lipídica en la ferroptosis involucra una reacción en cadena y una vez iniciada, a menudo por mecanismos dependientes del hierro, los peróxidos lipídicos propagan la reacción a los lípidos vecinos lo que provoca un daño generalizado a la membrana (Conrad & Pratt, 2019). Además, las fosfatidiletanolaminas (PE) oxidadas que contienen ácido araquidónico o adrenico han sido identificadas como señales específicas de muerte en la ferroptosis (Kagan *et al.*, 2017). **3)** La homeostasis redox es crítica en la regulación de la ferroptosis, por lo que el sistema glutatión es fundamental en el mantenimiento del equilibrio redox celular y en la prevención de la peroxidación lipídica, dentro de este sistema, la enzima

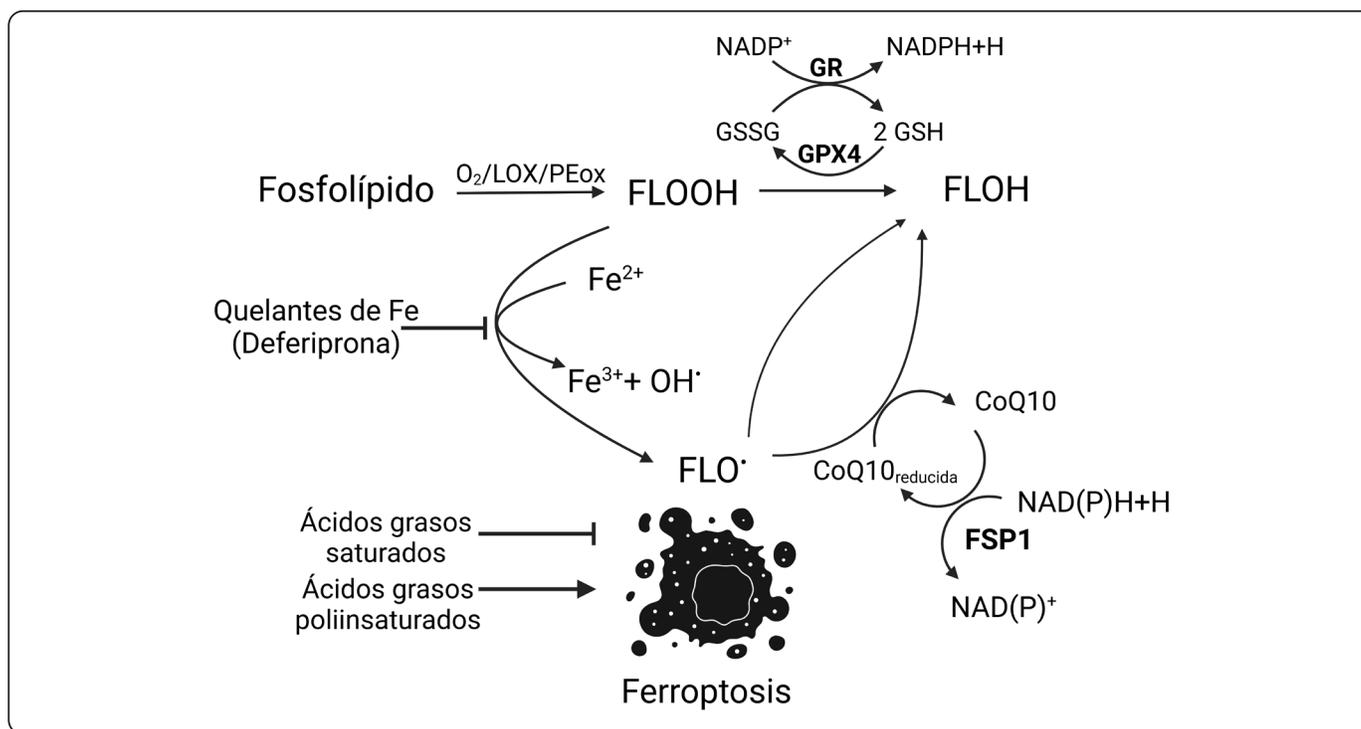


Figura 2. Peroxidación lipídica y ferroptosis. Los fosfolípidos son oxidados enzimáticamente por las lipooxigenasas (LOX), así como no enzimáticamente por las fosfatidiletanolaminas oxidadas (PE_{ox}) o a través de la reacción de Fenton catalizado por el hierro ferroso (Fe^{2+}), produciendo hidroperóxidos de fosfolípidos (FLOOH), las reacciones en cadena subsecuentes dan lugar a radicales de fosfolípidos (FLO·). La acción de las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa 4 GPX4 del sistema glutatión o la enzima independiente del sistema glutatión la Proteína Supresora de Ferroptosis 1 (FSP1) y el cofactor coenzima Q10 (CoQ10) contrarrestan la peroxidación lipídica al formar productos inertes, alcoholes de fosfolípidos (FLOH). Los quelantes son capaces de frenar la reacción de Fenton al disminuir la disponibilidad de hierro libre. Los ácidos grasos poliinsaturados aumentan la susceptibilidad a la ferroptosis. La Figura es de Creatividad personal.

glutación peroxidasa 4 (GPX4) actúa como un regulador central (Dixon *et al.*, 2012; Stockwell & Jiang, 2020). La disminución del glutatión (GSH) o la actividad deteriorada de la enzima GPX4, una selenoenzima que cataliza la detoxificación de los hidroperóxidos lipídicos en los alcoholes lipídicos no tóxicos, interrumpe la homeóstasis redox y da lugar a la ferroptosis (Yang *et al.*, 2014; Tang, Chen, Kang & Kroemer, 2021), (Figura 2). El sistema Xc- responsable de la importación de cisteína a las células a través del antiportador de cistina-glutamato, es un aminoácido precursor esencial para la síntesis de *ново* de GSH, las alteraciones en el sistema Xc- perjudican el equilibrio redox y el resultado es una menor disponibilidad del GSH y una mayor susceptibilidad a la ferroptosis (Badgley *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2022).

La síntesis y la regeneración del glutatión es integral para prevenir la ferroptosis (Li, Long, Zhou, Luo, Xu & Gao, 2022). La síntesis involucra dos pasos dependientes de ATP catalizados por la glutamato-cisteína ligasa (GCL) y la glutatión sintetasa (GSS). Niveles adecuados del GSH son importantes para la función de GPX4 y la defensa antioxidante celular en general. En lo que respecta a la regeneración en su forma reducida es catalizada por la enzima dependiente de NADPH, la glutatión reductasa (GR), (Li *et al.*, 2022). El agotamiento de GSH, ya sea a través de la inhibición de su síntesis, el consumo excesivo de GSH y/o NADPH sensibiliza a las células a la ferroptosis (Stockwell *et al.*, 2017).

Otros sistemas antioxidantes también contribuyen a la homeostasis redox y a la prevención de esta. La vía FSP1-CoQ10-NAD(P)H ha sido identificada como un sistema paralelo que la suprime. La Proteína Supresora de la Ferroptosis 1 (FSP1), anteriormente conocida como AIFM2, actúa como un antioxidante captador de radicales lipofílicos de manera dependiente de la coenzima Q10 (CoQ10). Este sistema opera independiente de GPX4 y compensa su pérdida hasta cierto punto, al proporcionar una protección adicional contra la ferroptosis (Bersuker *et al.*, 2019; Doll *et al.*, 2019).

Las alteraciones en la vía del mevalonato (MVA) que conduce a la síntesis de la coenzima Q10 tienen una mayor sensibilidad a la ferroptosis, por ejemplo, la inhibición de la vía MVA, mediante estatinas que inhiben a la enzima HMG-CoA, reduce los niveles de CoQ10 y altera la función de la FSP1-CoQ10-NAD(P)H (Shu *et al.*, 2022).

En la actualidad se ha reportado la participación de algunos elementos reguladores de la transcripción en la ferroptosis como el factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (NRF2). NRF2 es un regulador maestro de la respuesta antioxidante celular y en condiciones basales se mantiene inactivo en el citoplasma a través de interactuar con la proteína 1 asociada a ECH tipo Kelch (KEAP1), que promueve la ubiquitación y degradación constante de NRF2, pero en condiciones de estrés

oxidativo, NRF2 se libera de KEAP1 y se transloca al núcleo, donde activa la transcripción de diversos genes citoprotectores (Vomund, Schäfer, Parnham, Brüne & Von Knethen, 2017; Dodson, Castro-Portuguez & Zhang, 2019). En el contexto de la ferroptosis, la activación de NRF2 confiere resistencia a través de múltiples mecanismos de:

- a) Síntesis y regeneración del glutatión: regula positivamente a los genes involucrados en la síntesis y regeneración como *GCLC*, *GCLM*, y *GR*, este aumento en los niveles de glutatión mejora la capacidad celular para neutralizar a los peróxidos lipídicos (Shin, Kim, Lee & Roh, 2018).
- b) Metabolismo del hierro: regula la expresión de los genes involucrados en su metabolismo, incluye a las cadenas: pesada y ligera de la ferritina (*FTH1*) y *FTL*, respectivamente, al promover el almacenamiento del hierro y reducir los niveles de hierro libre, NRF2 disminuye la susceptibilidad de la célula a la ferroptosis (Sun *et al.*, 2016).
- c) Regulación del sistema Xc-: regula positivamente la expresión de *SLC7A11*, un componente clave del sistema antiportador de cistina/glutamato, Xc- mejora la captación celular de cisteína y por consecuencia la síntesis de glutatión (Fan *et al.*, 2017).
- d) Regulación directa de las enzimas antioxidantes: NRF2 regula positivamente la expresión de varias enzimas antioxidantes, incluida la hemo oxigenasa-(HO-1), la NAD(P)H quinona oxidoreductasa 1 (NQO1), la tiorredoxina reductasa 1 (TXNRD1) y diferentes isoformas de la enzima glutatión peroxidasa (GPX) como la GPX2 y la GPX4 (Dodson *et al.*, 2019; Zhao *et al.*, 2022; Peña-Montes *et al.*, 2024).

Sin embargo, es importante señalar que la función de NRF2 en la ferroptosis depende del contexto, ya que la activación prolongada o excesiva de NRF2 paradójicamente promueve el aumento en la captación celular de hierro al regular positivamente los genes de respuesta a la deficiencia de este y promover la ferroptosis.

Otro factor interesante en la ferroptosis es la proteína supresora de tumores p53, p53 desempeña un papel multifacético en la regulación de la ferroptosis. Intriga su comportamiento al ejercer acciones tanto pro-ferroptóticas como anti-ferroptóticas acorde al contexto celular, su estado de activación y las modificaciones postraduccionales.

Funciones pro-ferroptóticas de p53:

- a) Represión de *SLC7A11*: Reprime directamente la transcripción de *SLC7A11*, un componente clave del sistema Xc-. Esta represión conduce a una disminución en la captación de cistina, con una reducción en la síntesis de glutatión y un aumento en la sensibilidad a la ferroptosis (Jiang *et al.*, 2015).

- b) Regulación positiva de SAT1: p53 propicia la expresión de la espermidina/espermina N1-acetiltransferasa 1 (SAT1), que da lugar a la peroxidación lipídica y a la ferroptosis (Ou, Wang, Li, Chu & Gu, 2016).
- c) Activación de GLS2: Regula positivamente a la glutaminasa 2 (GLS2), lo que aumenta la glutaminólisis, y potencia la sensibilización de las células a la ferroptosis al alterar el metabolismo del glutatión (Gao, Monian, Quadri, Ramasamy & Jiang, 2015).

Funciones anti-ferroptóticas de p53:

- a) Inducción de p21: La inducción mediada por p53 de p21 tiene un efecto anti-ferroptótico al promover la conservación del glutatión intracelular (Tarangelo *et al.*, 2018).
- b) Regulación metabólica: En algunos contextos, p53 impide la ferroptosis al regular el metabolismo celular, incluyendo la represión de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), (Xie *et al.*, 2017).
- c) Regulación de genes antioxidantes: Regula positivamente a ciertos genes antioxidantes, y confiere resistencia a la ferroptosis en condiciones específicas (Wang *et al.*, 2016).

Las funciones en apariencia contradictorias de p53 en la regulación de la ferroptosis resaltan la complejidad de este proceso y su importancia en el contexto celular. Factores como el grado de estrés celular, el nivel de activación de p53 y la presencia de genes diana específicos en él, influyen en si promueve o inhibe a la ferroptosis en una determinada situación.

Otras vías estudiadas son las vías MAPK y AMPK que desempeñan papeles cruciales en la regulación celular. En la vía MAPK, especialmente la cascada RAS-RAF-MEK-ERK, influye en la ferroptosis a través de la regulación del metabolismo del hierro (al aumentar la expresión de TfR1), el metabolismo lipídico (modula las enzimas como ACSL4), y controla el sistema Xc- (afecta la expresión de SLC7A11). Por otro lado, la vía AMPK, interviene como un sensor energético celular, regula la ferroptosis mediante la promoción de la autofagia, la inhibición de mTORC1 actúa en la síntesis de lípidos y la interacción con BECN1 (que bloquea la actividad del sistema Xc-), (Lee *et al.*, 2020; Wang, Tan, Zhang, Wu & Shi, 2023).

Adicionalmente, algunas moléculas más pequeñas han sido estudiadas como moduladores de la ferroptosis por inducir o suprimir esta forma de muerte celular.

Inductores de la ferroptosis

La erastina, es un inductor prototípico de la ferroptosis que inhibe al sistema Xc-, situación que conduce al agotamiento del glutatión y a la subsecuente inactivación de la GPX4, desencadenando la ferroptosis (Dixon *et al.*, 2012). RSL3 (letal selectivo de RAS 3) es otro inductor que inhibe directamente a la GPX4, e inicia la ferroptosis (Yang *et al.*, 2014). Por

último, el inductor de ferroptosis 56 (FIN56) que promueve la degradación de GPX4 e impide la síntesis de la coenzima Q10 (Shimada *et al.*, 2016; Sun *et al.*, 2021).

Supresores de la ferroptosis

Los quelantes de hierro son supresores eficaces por su naturaleza que depende del hierro de esta muerte celular. La deferiprona y la deferoxamina son quelantes de hierro aprobados clínicamente, por la potencia de su efecto anti-ferroptótico, en diversos modelos experimentales (Stockwell *et al.*, 2017). La ferrostatina-1 es un inhibidor específico de la ferroptosis que actúa sobre la peroxidación lipídica, al suprimirla con eficacia sin afectar otras formas de muerte celular (Dixon *et al.*, 2012). La Liproxstatina-1 es otro potente supresor que protege a las células al disminuir la peroxidación lipídica (Friedman-Angeli *et al.*, 2014). Algunos principios activos aislados de plantas medicinales como la baicaleína han mostrados efectos positivos sobre la ferroptosis (Duan *et al.*, 2021). La comprensión de estos factores proporciona herramientas valiosas para manipular la ferroptosis en la investigación y ofrecer alternativas terapéuticas en enfermedades donde desempeña un papel significativo.

EVIDENCIA DE LA FERROPTOSIS EN LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

Si bien la patogénesis de la ERD es compleja y multifactorial la evidencia reciente ha relacionado a la ferroptosis como un posible actor en la patogénesis de la ERD (Wu & Chen, 2022; Chu *et al.*, 2024). A pesar de los avances en el tratamiento de la diabetes, la ERD sigue siendo un desafío clínico significativo y existe una necesidad urgente de identificar nuevos mecanismos patológicos y el desarrollo de estrategias terapéuticas novedosas para su tratamiento.

En un estudio de Ma *et al.* (2022), se analizaron las bases de datos procedentes del Gene Expression Omnibus (GEO) del NCBI (National Center for Biotechnology Information) GSE96804 (Perfil de expresión génica a nivel de exones en la nefropatía diabética), GSE104948 (Transcriptoma glomerular de sujetos del Banco Europeo de ADN renal y donantes vivos), GSE47183 [Nano disección *in silico*: definición de la especificidad del tipo celular a nivel transcripcional en enfermedades humanas (glomérulos)], GSE30122 (Análisis del transcriptoma de la enfermedad renal diabética humana), al examinar los perfiles de expresión génica se identificaron 12 genes relacionados con la ferroptosis diferencialmente expresados entre los casos de enfermedad renal diabética/nefropatía diabética e individuos control. Posteriormente, se utilizaron los algoritmos Random Forest y Support Vector Machine, para seleccionar 7 genes con un alto potencial y distinguirlos entre las muestras de pacientes diabéticos y controles. Estos genes son:

DUSP1 (Fosfatasa de Especificidad Dual 1) involucrado en la regulación de la señalización de MAPK, en la respuesta al estrés celular y la inflamación. *PRDX6* (Peroxirredoxina

6) una enzima antioxidante clave en la protección contra el estrés oxidativo, importante en la patogénesis de la nefropatía diabética. *PEBP1* (Proteína de Unión a Fosfatidiletanolamina 1) implicado en la regulación de la ferroptosis, lo que sugiere una acción directa en la modulación de este proceso de muerte celular en el contexto de la enfermedad renal diabética. *ZFP36* (Proteína con Dedos de Zinc ZFP36) regula la estabilidad del ARNm, al afectar la expresión de genes críticos en la progresión de la enfermedad. *TSC22D3* (Miembro 3 de la Familia de Dominios TSC22) interfiere en la respuesta antiinflamatoria lo que sugiere un papel en la modulación de la inflamación asociada a la nefropatía diabética. *GABARAPL1* (Proteína Tipo 1 Asociada al Receptor GABA Tipo A) participa en la autofagia, un proceso celular que influye en la progresión de la enfermedad renal diabética y *RGS4* (Regulador de la Señalización de Proteínas G 4) que colabora en la señalización de los receptores acoplados a las proteínas G, potencialmente afecta diversas vías de señalización celular relevantes en la patología renal. Además, en este estudio Ma *et al.*, 2022, realizaron un análisis de agrupamiento de clústeres basado en la expresión de estos 7 genes potenciales en los que se identificaron dos patrones distintos de modificación de la ferroptosis en la ERD. El patrón **A** mostró un enriquecimiento en vías inmunes e inflamatorias y el patrón **B** un enriquecimiento en vías relacionadas con la autofagia y los peroxisomas. Estos hallazgos informáticos no sólo mejoran nuestra comprensión de la enfermedad, sino que también identifican potenciales biomarcadores para un diagnóstico temprano y nuevos objetivos terapéuticos.

Adicionalmente, la evidencia experimental demuestra que los niveles de ferroptosis están significativamente elevados en el tejido renal de pacientes con ERD en comparación con los controles sanos. En un estudio realizado por Kim *et al.* (2021), se evaluaron marcadores implicados en la ferroptosis de la ERD con muestras de biopsias renales de pacientes diabéticos y no diabéticos, así como en modelos *in vitro* e *in vivo*. En las biopsias renales humanas, observaron una disminución significativa en la expresión del ARNm de *SLC7A11* y *GPX4*, proteínas clave relacionadas con la ferroptosis, en los túbulos renales de pacientes diabéticos en comparación con sujetos no diabéticos. En experimentos *in vitro*, que ellos realizaron con células tubulares renales NRK-52E estimuladas con TGF- β 1, detectaron una reducción en la expresión *SLC7A11* y *GPX4* a nivel de ARNm y proteína, junto con una disminución en los niveles de glutatión y un aumento en la peroxidación de los lípidos en el tejido renal, igual que con un modelo murino diabético inducido con estreptozotocina, un fármaco diabetogénico. El tratamiento que emplearon con ferostatina-1, un inhibidor específico de la ferroptosis, atenuó significativamente estos cambios relacionados con la ferroptosis y redujo la muerte celular, tanto en las células tubulares estimuladas con TGF- β 1 como en los riñones de los ratones diabéticos. Sus hallazgos proporcionan evidencia directa y multifacética de la implicación

de la ferroptosis en la ERD e identifican los mecanismos moleculares específicos que contribuyen al daño renal en la diabetes, con todo esto, sus estudios ofrecen nuevos objetivos para la intervención terapéutica y la eficacia del tratamiento con ferostatina-1 como una estrategia viable para mitigar el daño renal en pacientes con ERD.

En un estudio de Li, Zheng, Zhang, Liu & Wu (2021), encontraron evidencia de que la ferroptosis en modelos de nefropatía diabética *in vitro* e *in vivo* y en muestras de riñón de ratones DBA/2J con diabetes, hubo una disminución significativa de la expresión de genes como la *GPX4* y *SLC7A11*, junto con una reducción en los niveles de glutatión y un aumento en los productos de la peroxidación lipídica malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal (4-HNE), por tanto en la administración con ferostatina-1 revirtieron estos cambios. De manera similar, en las células tubulares renales humanas HK-2 cultivadas con altas concentraciones de glucosa, detectaron una disminución en la expresión de *GPX4*, *SLC7A11* y *FTH-1*, un aumento en la expresión de *TFR-1*, y cambios morfológicos mitocondriales que se aminoraron con el tratamiento con ferostatina-1. Adicionalmente, observaron una disminución en la expresión de *NRF2* en los modelos de nefropatía diabética, y el silenciamiento específico de *NRF2* aumentó la sensibilidad de las células a la ferroptosis en condiciones de alta glucosa. La regulación positiva de *NRF2* mediante el tratamiento con fenofibrato disminuyó la ferroptosis en las células con *NRF2* silenciado y en ratones diabéticos. Sus hallazgos sugieren que la hiperglucemia contribuye directamente a la ferroptosis en las células renales y que la inhibición de la ferroptosis protege contra el daño renal inducido por hiperglucemia. Por tanto, la regulación de la vía *NRF2* podría ser una estrategia terapéutica prometedora para limitarla en la ERD

Estos hallazgos coinciden con los de Wu, Zhao, Yang, Wang & Chen (2021). En el estudio que estos autores llevaron a cabo se observó que los pacientes con nefropatía diabética presentaban niveles elevados de ferritina, LDH, ERO y MDA en suero, así como una expresión alterada de los marcadores relacionados con la ferroptosis, como *ACSL4*, *PTGS2*, *NOX1* y *GPX4*, detectados mediante ELISA y RT-PCR. En las células mesangiales cultivadas en altas concentraciones de glucosa, se observó un aumento de la liberación de LDH, la producción de ERO, un aumento de la expresión de *ACSL4*, *PTGS2* y *NOX1*, junto con una disminución de *GPX4*, que fue revertido con el tratamiento de deferiprona, un quelante de hierro. Además, mencionan una disminución de *NRF2* y un incremento en la translocación de *HMGB1* (High Mobility Group Box 1), una proteína nuclear que actúa como una alarma cuando se libera al espacio extracelular en respuesta al estrés celular, en los pacientes con ERD. Estas observaciones se ven reforzadas por experimentos de silenciamiento génico mediante ARNpi de *HMGB1* lo que restauró la proliferación celular, previno la generación de ERO y LDH, disminuyó los niveles de *ACSL4*,

PTGS2 y NOX1 y aumentó los niveles de GPX4 en las células mesangiales expuestas a altas concentraciones de glucosa.

Adicionalmente, la utilización de quelantes como la deferiprona ha resultado útil para aminorar las alteraciones mitocondriales asociadas con la ERD. Un estudio de Peña-Montes *et al.*, 2024, en un modelo de diabetes tipo 2, en ratas, inducida con una dieta alta en grasas y dosis bajas de estreptozocina; se observó un incremento significativo en los niveles de hierro sérico, así como un aumento en los marcadores séricos de disfunción renal como urea y creatinina en las ratas diabéticas. A nivel mitocondrial, estos animales mostraron alteraciones sustanciales en la homeostasis redox, evidenciadas por cambios en los niveles de glutatión, una acumulación de productos de peroxidación lipídica mitocondrial y una disminución significativa en la expresión de las enzimas antioxidantes, incluyendo GPX4, GPX2, SOD2, y SIRT3. Estas alteraciones se presentaron con una reducción en la respiración mitocondrial y un incremento en la producción ERO, como consecuencia de las alteraciones en la función de la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Por consiguiente, la utilización del quelante de hierro deferiprona previno lo anterior y observaron un incremento en la translocación nuclear de NRF2 y una regulación positiva en la expresión de genes antioxidantes como la GPX4. Estos resultados se alinean con los hallazgos previamente discutidos de Li *et al.* (2021) y Wu *et al.* (2021), reforzando la idea de que la modulación del metabolismo del hierro y la activación de las vías antioxidantes mediadas por NRF2 son enfoques terapéuticos eficaces para el tratamiento de la ERD.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

La evidencia emergente que vincula a la ferroptosis como un posible actor en el desarrollo o progresión de la enfermedad abre nuevas posibilidades para intervenciones terapéuticas, con base en los estudios que se han realizado a la fecha, como, por ejemplo:

Terapia de quelación de hierro: por la naturaleza dependiente de la ferroptosis, la quelación de hierro representa una solución terapéutica lógica. La deferiprona y la deferoxamina son quelantes de hierro aprobados por la FDA que han mostrado resultados prometedores en modelos animales.

Suplementación con antioxidantes: Al mejorar las defensas antioxidantes del cuerpo se mitigaría la ferroptosis en la ERD, por ejemplo, el uso de la vitamina E (α -tocoferol), que es un potente antioxidante lipofílico, podría inhibir o evitar el desarrollo de la ferroptosis.

Activadores de la GPX4 y del sistema glutatión: Dado el papel central del glutatión, la suplementación con la N-acetilcisteína, un precursor del glutatión, también beneficiaría la capacidad antioxidante de la célula. GPX4

es un actor preponderante en este fenómeno, el desarrollo de activadores farmacológicos de la GPX4 representa una estrategia terapéutica atractiva.

Análogos de la ferrostatina: Si bien el inhibidor de la ferroptosis, la ferrostatina-1, ha mostrado efectos prometedores en diferentes patologías incluida la ERD, su rápido metabolismo la puede volver no adecuada para el uso clínico, en lo opuesto, el desarrollo de análogos más estables serían un medio más directo de inhibir la ferroptosis.

Inhibición de la peroxidación lipídica: La inhibición de las enzimas clave involucradas en la peroxidación lipídica, como las lipooxigenasas, podría potencialmente mitigar la ferroptosis. Los inhibidores de LOX como la baicaleína han mostrado resultados interesantes en estudios preclínicos y merecen una investigación adicional en el contexto de la ERD.

Modulación del metabolismo de hierro: Más allá de la quelación del hierro, un enfoque sobre los componentes específicos del metabolismo del hierro sería una opción viable para la inhibición de la ferroptosis, como, por ejemplo, los agonistas de la hepcidina.

Si bien estas estrategias terapéuticas parecen eficaces, varios desafíos persisten, por la naturaleza sistémica del metabolismo del hierro y la importancia ubicua de la ferroptosis en varios tejidos que requieren el desarrollo de sistemas de administración específicos con el fin de evitar efectos no deseados.

CONCLUSIONES

La evidencia reciente sugiere que la ferroptosis desempeña un papel importante en la patogénesis de la ERD. Estudios en pacientes con el padecimiento, modelos animales y sistemas *in vitro* han demostrado la consistencia de la presencia de la ferroptosis en el riñón diabético. La desregulación del metabolismo del hierro, el aumento del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica exacerbada son características clave de la ERD que contribuyen en alto grado a la muerte celular ferroptótica en el tejido renal.

Los hallazgos descritos subrayan la complejidad de la enfermedad y la importancia de considerar a la ferroptosis como un mecanismo patogénico adicional. La identificación de genes específicos relacionados como *GPX4* o *FSPI*, entre otros, proporciona nuevos biomarcadores potenciales y objetivos terapéuticos. La eficacia de los inhibidores de la ferroptosis, como la ferrostatina-1 y los quelantes de hierro, en modelos experimentales de ERD, ofrece perspectivas prometedoras para nuevas estrategias de tratamiento. Sin embargo, aún se requiere de más investigación para conocer en su totalidad los mecanismos subyacentes a la ferroptosis en la ERD para la implementación de terapias efectivas que aborden este importante problema de salud global.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a la Coordinación Científica de la Investigación, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Apoyo CIC-UMSNH-2024 (18070), al CONAHCYT (beca: 745377) y al Instituto de Ciencia, Tecnología e Innovación del Estado de Michoacán (ICTI-PICIR23-065).

REFERENCIAS

- Alicic, R. Z., Rooney, M. T. & Tuttle, K. R. (2017). Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**(12), 2032–2045. <https://doi.org/10.2215/cjn.11491116>.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee (2024). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes care*, **47**(Suppl 1), S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>.
- Armah, C. N., Sharp, P., Mellon, F. A., Pariagh, S., Lund, E. K., Dainty, J. R., Teucher, B. & Fairweather-Tait, S. J. (2008). L- α -glycerophosphocholine contributes to meat's enhancement of nonheme iron absorption. *The Journal of Nutrition*, **138**(5), 873–877. <https://doi.org/10.1093/jn/138.5.873>.
- Badgley, M. A., Kremer, D. M., Maurer, H. C., DelGiorno, K. E., Lee, H.-J., Purohit, V., Sagalovskiy, I. R., Ma, A., Kapilian, J., Firl, C. E. M., Decker, A. R., Sastra, S. A., Palermo, C. F., Andrade, L. R., Sajjakulnukit, P., Zhang, L., Tolstyka, Z. P., Hirschhorn, T., Lamb, C., Liu, T., Gu, W., Seeley, E., S., Stone, E., Georgiou, G., Uri, Iuga, A., Wahl, G.M., Stockwell, B.R., Lyssiotis, C.A. & Olive, K. P. (2020). Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice. *Science (New York, N.Y.)*, **368**(6486), 85–89. <https://doi.org/10.1126/science.aaw9872>.
- Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., Rivera, J. A., Romero-Martínez, M., Barquera, S. & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública de México*, **65**, s163–s168. <https://doi.org/10.21149/14832>.
- Bersuker, K., Hendricks, J. M., Li, Z., Magtanong, L., Ford, B., Tang, P. H., Roberts, M. A., Tong, B., Maimone, T. J., Zoncu, R., Bassik, M. C., Nomura, D. K., Dixon, S. J. & Olzmann, J. A. (2019). The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*, **575**(7784), 688–692. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1705-2>.
- Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*, **54**(6), 1615–1625. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>.
- Cao, Z. & Cooper, M. E. (2011). Pathogenesis of diabetic nephropathy: Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Investigation*, **2**(4), 243–247. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00131.x>.
- Chen, X., Yu, C., Kang, R. & Tang, D. (2020). Iron Metabolism in Ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, 590226. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.590226>.
- Chu, J., Wang, K., Lu, L., Zhao, H., Hu, J., Xiao, W. & Wu, Q. (2024). Advances of iron and ferroptosis in diabetic kidney disease. *Kidney International Reports*, **9**(7), 1972–1985. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.04.012>.
- Conrad, M. & Pratt, D. A. (2019). The chemical basis of ferroptosis. *Nature Chemical Biology*, **15**(12), 1137–1147. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0408-1>.
- Diabetes and kidney disease, IDF Atlas Report. (2023). [Diabetesatlas.org. https://diabetesatlas.org/atlas/diabetes-and-kidney-disease/](https://diabetesatlas.org/atlas/diabetes-and-kidney-disease/).
- Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. (2001). National Academies Press.
- Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., Patel, D. N., Bauer, A. J., Cantley, A. M., Yang, W. S., Morrison, B., III & Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, **149**(5), 1060–1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>.
- Dodson, M., Castro-Portuguez, R. & Zhang, D. D. (2019). NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biology*, **23**(101107), 101107. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101107>.
- Doll, S., Freitas, F. P., Shah, R., Aldrovandi, M., da Silva, M. C., Ingold, I., Goya Grocin, A., Xavier da Silva, T. N., Panzilius, E., Scheel, C. H., Mourão, A., Buday, K., Sato, M., Wanninger, J., Vignane, T., Mohana, V., Rehberg, M., Flatley, A., Schepers, A., Kurz, A., White, D., Sauer, M., Sattler, M., Tate, E. W., Schmitz, W., Schulze, A., O'Donnell, V., Proneth, B., Popowicz, G.M, Pratt, D.A., Friedmann-Angeli, J. P. & Conrad, M. (2019). FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*, **575**(7784), 693–698. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1707-0>.
- Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., Imler, M., Beckers, J., Aichler, M., Walch, A., Prokisch, H., Trümbach, D., Mao, G., Qu, F., Bayir, H., Füllekrug, J., Scheel, C. H., Wurst, W., Schick, J. A., Kagan, E., Friedmann-Angeli, J.P. & Conrad, M. (2017). ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nature Chemical Biology*, **13**(1), 91–98. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2239>.
- Drakesmith, H., Nemeth, E. & Ganz, T. (2015). Ironing out ferroportin. *Cell Metabolism*, **22**(5), 777–787. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.006>.
- Duan, L., Zhang, Y., Yang, Y., Su, S., Zhou, L., Lo, P.-C., Cai, J., Qiao, Y., Li, M., Huang, S., Wang, H., Mo, Y. & Wang, Q. (2021). Baicalin inhibits ferroptosis in intracerebral hemorrhage. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, 629379. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.629379>.
- Fan, Z., Wirth, A.-K., Chen, D., Wruck, C. J., Rauh, M., Buchfelder, M., & Savaskan, N. (2017). Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes

- ferroptosis. *Oncogenesis*, **6(8)**, e371. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2017.65>.
- Fernández-Real, J. M., López-Bermejo, A. & Ricart, W. (2002). Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*, **51(8)**, 2348–2354. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2348>.
- Fernández-Real, J. M., Peñarroja, G., Castro, A., García-Bragado, F., Hernández-Aguado, I. & Ricart, W. (2002). Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes. *Diabetes*, **51(4)**, 1000–1004. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1000>.
- Forbes, J. M. & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, **93(1)**, 137–188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>.
- Forbes, J. M., Coughlan, M. T. & Cooper, M. E. (2008). Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*, **57(6)**, 1446–1454. <https://doi.org/10.2337/db08-0057>.
- Frey, P. A. & Reed, G. H. (2012). The ubiquity of iron. *ACS Chemical Biology*, **7(9)**, 1477–1481. <https://doi.org/10.1021/cb300323q>.
- Friedmann Angeli, J. P., Schneider, M., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Tyurin, V. A., Hammond, V. J., Herbach, N., Aichler, M., Walch, A., Eggenhofer, E., Basavarajappa, D., Rådmark, O., Kobayashi, S., Seibt, T., Beck, H., Neff, F., Esposito, I., Wanke, R., Förster, H., Yefremova, O., Heinrichmeyer, M., Bornkamm, G. W., Geissler, E. K., Thomas, S. B., Stockwell, B. R., O'Donnell, V. B., Kagan, V. E., Schick, J. A. & Conrad, M. (2014). Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nature Cell Biology*, **16(12)**, 1180–1191. <https://doi.org/10.1038/ncb3064>.
- Fuqua, B. K., Vulpe, C. D. & Anderson, G. J. (2012). Intestinal iron absorption. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, **26(2–3)**, 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.03.015>.
- Gammella, E., Buratti, P., Cairo, G. & Recalcati, S. (2017). The transferrin receptor: the cellular iron gate. *Metallomics: Integrated Biometal Science*, **9(10)**, 1367–1375. <https://doi.org/10.1039/c7mt00143f>.
- Ganz, T. (2013). Systemic iron homeostasis. *Physiological Reviews*, **93(4)**, 1721–1741. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2013>.
- Ganz, T. & Nemeth, E. (2012). Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Cell Research*, **1823(9)**, 1434–1443. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.01.014>.
- Gao, M., Monian, P., Quadri, N., Ramasamy, R. & Jiang, X. (2015). Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis. *Molecular Cell*, **59(2)**, 298–308. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.06.011>.
- Gnudi, L., Coward, R. J. M. & Long, D. A. (2016). Diabetic nephropathy: Perspective on novel molecular mechanisms. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, **27(11)**, 820–830. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.07.002>.
- Gozzelino, R. & Arosio, P. (2016). Iron homeostasis in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **17(1)**, 130. <https://doi.org/10.3390/ijms17010130>.
- Gulec, S., Anderson, G. J. & Collins, J. F. (2014). Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, **307(4)**, G397–G409. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00348.2013>.
- Harrison, A. V., Lorenzo, F. R. & McClain, D. A. (2023). Iron and the pathophysiology of diabetes. *Annual Review of Physiology*, **85(1)**, 339–362. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022522-102832>.
- Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., Galy, B. & Camaschella, C. (2010). Two to tango: Regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*, **142(1)**, 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028>.
- Hurrell, R. & Egli, I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **91(5)**, 1461S–1467S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674f>.
- IDF diabetes atlas 2021. (2021). [Diabetesatlas.org](https://diabetesatlas.org). <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- Iron. (2023). [Nih.gov](https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/). <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/>.
- Jiang, L., Kon, N., Li, T., Wang, S.-J., Su, T., Hibshoosh, H., Baer, R. & Gu, W. (2015). Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*, **520(7545)**, 57–62. <https://doi.org/10.1038/nature14344>.
- Kagan, V. E., Mao, G., Qu, F., Angeli, J. P. F., Doll, S., Croix, C. S., Dar, H. H., Liu, B., Tyurin, V. A., Ritov, V. B., Kapralov, A. A., Amoscato, A. A., Jiang, J., Anthonymuthu, T., Mohammadyani, D., Yang, Q., Proneth, B., Klein-Seetharaman, J., Watkins, S., Bahar, I., Greenberger, J., Mallampalli, R. M., Stockwell, B. R., Tyurina, Y. Y., Conrad, M. & Bayır, H. (2017). Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nature Chemical Biology*, **13(1)**, 81–90. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2238>.
- Katsarou, A. & Pantopoulos, K. (2020). Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine*, **75(100866)**, 100866. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100866>.
- Kim, S., Kang, S.-W., Joo, J., Han, S. H., Shin, H., Nam, B. Y., Park, J., Yoo, T.-H., Kim, G., Lee, P. & Park, J. T. (2021). Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions. *Cell Death & Disease*, **12(2)**, 160. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03452-x>.
- Lee, H., Zandkarimi, F., Zhang, Y., Meena, J. K., Kim, J., Zhuang, L., Tyagi, S., Ma, L., Westbrook, T. F., Steinberg, G. R., Nakada, D., Stockwell, B. R. & Gan, B. (2020). Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis. *Nature Cell Biology*, **22(2)**, 225–234. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0461-8>.
- Li, F.-J., Long, H.-Z., Zhou, Z.-W., Luo, H.-Y., Xu, S.-G. & Gao, L.-C. (2022). System Xc⁻/GSH/GPX4 axis: An important

- antioxidant system for the ferroptosis in drug-resistant solid tumor therapy. *Frontiers in pharmacology*, **13**, (910292). <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.910292>.
- Li, S., Zheng, L., Zhang, J., Liu, X. & Wu, Z. (2021). Inhibition of ferroptosis by up-regulating Nrf2 delayed the progression of diabetic nephropathy. *Free Radical Biology & Medicine*, **162**, 435–449. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.323>.
- Ma, J., Li, C., Liu, T., Zhang, L., Wen, X., Liu, X. & Fan, W. (2022). Identification of markers for diagnosis and treatment of diabetic kidney disease based on the ferroptosis and immune. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, (9957172). 1–21. <https://doi.org/10.1155/2022/9957172>.
- Muckenthaler, M. U., Rivella, S., Hentze, M. W. & Galy, B. (2017). A red carpet for iron metabolism. *Cell*, **168**(3), 344–361. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.034>.
- Navarro-González, J. F. & Mora-Fernández, C. (2008). The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **19**(3), 433–442. <https://doi.org/10.1681/asn.2007091048>.
- Ohgami, R. S., Campagna, D. R., Greer, E. L., Antiochos, B., McDonald, A., Chen, J., Sharp, J. J., Fujiwara, Y., Barker, J. E. & Fleming, M. D. (2005). Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nature Genetics*, **37**(11), 1264–1269. <https://doi.org/10.1038/ng1658>.
- Ou, Y., Wang, S.-J., Li, D., Chu, B. & Gu, W. (2016). Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**(44), E6806–E6812. <https://doi.org/10.1073/pnas.1607152113>.
- Pantopoulos, K., Porwal, S. K., Tartakoff, A. & Devireddy, L. (2012). Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*, **51**(29), 5705–5724. <https://doi.org/10.1021/bi300752r>.
- Park, C. H., Valore, E. V., Waring, A. J. & Ganz, T. (2001). Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of Biological Chemistry*, **276**(11), 7806–7810. <https://doi.org/10.1074/jbc.m008922200>.
- Peña-Montes, D. J., Huerta-Cervantes, M., Ríos-Silva, M., Trujillo, X., Cortés-Rojo, C., Huerta, M. & Saavedra-Molina, A. (2020). Effects of dietary iron restriction on kidney mitochondria function and oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. *Mitochondrion*, **54**, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.07.001>.
- Peña-Montes, D. J., Huerta-Cervantes, M., Riveros-Rosas, H., Manzo-Avalos, S., Aguilera-Méndez, A., Huerta, M., Trujillo, X., Cortés-Rojo, C., Montoya-Pérez, R., Salgado-Garciglia, R. & Saavedra-Molina, A. (2024). Iron chelation mitigates mitochondrial dysfunction and oxidative stress by enhancing nrf2-mediated antioxidant responses in the renal cortex of a murine model of type 2 diabetes. *Mitochondrion*, **78**(101937), 101937. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2024.101937>.
- Philpott, C. C. & Jadhav, S. (2019). The ins and outs of iron: Escorting iron through the mammalian cytosol. *Free Radical Biology & Medicine*, **133**, 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.411>.
- Piskin, E., Cianciosi, D., Gulec, S., Tomas, M. & Capanoglu, E. (2022). Iron absorption: Factors, limitations, and improvement methods. *ACS Omega*, **7**(24), 20441–20456. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01833>.
- Ratliff, B. B., Abdulmahdi, W., Pawar, R. & Wolin, M. S. (2016). Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, **25**(3), 119–146. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6665>.
- Rüster, C. & Wolf, G. (2011). Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**(7), 1189–1199. <https://doi.org/10.1681/asn.2010040384>.
- Shah, R., Shchepinov, M. S. & Pratt, D. A. (2018). Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis. *ACS Central Science*, **4**(3), 387–396. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00589>.
- Shimada, K., Skouta, R., Kaplan, A., Yang, W. S., Hayano, M., Dixon, S. J., Brown, L. M., Valenzuela, C. A., Wolpaw, A. J. & Stockwell, B. R. (2016). Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis. *Nature Chemical Biology*, **12**(7), 497–503. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2079>.
- Shin, D., Kim, E. H., Lee, J. & Roh, J.-L. (2018). Nrf2 inhibition reverses resistance to GPX4 inhibitor-induced ferroptosis in head and neck cancer. *Free Radical Biology & Medicine*, **129**, 454–462. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.426>.
- Shu, X., Wu, J., Zhang, T., Ma, X., Du, Z., Xu, J., You, J., Wang, L., Chen, N., Luo, M. & Wu, J. (2022). Statin-induced geranylgeranyl pyrophosphate depletion promotes ferroptosis-related senescence in adipose tissue. *Nutrients*, **14**(20), 4365. <https://doi.org/10.3390/nu14204365>.
- Silva, A. M. N., Sousa, P. R. H., Coimbra, J. T. S., Brás, N. F., Vitorino, R., Fernandes, P. A., Ramos, M. J., Rangel, M. & Domingues, P. (2014). The glycation site specificity of human serum transferrin is a determinant for transferrin's functional impairment under elevated glycaemic conditions. *The Biochemical Journal*, **461**(1), 33–42. <https://doi.org/10.1042/bj20140133>.
- Simcox, J. A. & McClain, D. A. (2013). Iron and diabetes risk. *Cell Metabolism*, **17**(3), 329–341. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.02.007>.
- Steele, T., Frazer, D. & Anderson, G. (2005). Systemic regulation of intestinal iron absorption. *IUBMB Life*, **57**(7), 499–503. <https://doi.org/10.1080/15216540500149904>.
- Stockwell, B. R. & Jiang, X. (2020). The chemistry and biology of ferroptosis. *Cell Chemical Biology*, **27**(4), 365–375. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.03.013>.
- Stockwell, B. R., Friedmann Angeli, J. P., Bayir, H., Bush, A. I., Conrad, M., Dixon, S. J., Fulda, S., Gascón, S., Hatzios,

- S. K., Kagan, V. E., Noel, K., Jiang, X., Linkermann, A., Murphy, M. E., Overholtzer, M., Oyagi, A., Pagnussat, G. C., Park, J., Ran, Q., Rosenfeld, C.S., Salnikow, K., Tang, D., Torti, F.M., Torti, S.V., Toyokuni, S., Woerpel, K.A. & Zhang, D. D. (2017). Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*, **171**(2), 273–285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>.
- Sun, X., Ou, Z., Chen, R., Niu, X., Chen, D., Kang, R. & Tang, D. (2016). Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **63**(1), 173–184. <https://doi.org/10.1002/hep.28251>.
- Sun, Y., Berleth, N., Wu, W., Schlütermann, D., Deitersen, J., Stuhldreier, F., Berning, L., Friedrich, A., Akgün, S., Mendiburo, M. J., Wesselborg, S., Conrad, M., Berndt, C. & Stork, B. (2021). Fin56-induced ferroptosis is supported by autophagy-mediated GPX4 degradation and functions synergistically with mTOR inhibition to kill bladder cancer cells. *Cell Death & Disease*, **12**(11). <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04306-2>.
- Tang, D., Chen, X., Kang, R. & Kroemer, G. (2021). Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Research*, **31**(2), 107–125. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1>.
- Tarangelo, A., Magtanong, L., Biegging-Rolett, K. T., Li, Y., Ye, J., Attardi, L. D. & Dixon, S. J. (2018). P53 suppresses metabolic stress-induced ferroptosis in cancer cells. *Cell Reports*, **22**(3), 569–575. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.077>.
- Varghese, R. T. & Jialal, I. (2023). *Diabetic Nephropathy*. StatPearls Publishing.
- Vogt, A.-C. S., Arsiwala, T., Mohsen, M., Vogel, M., Manolova, V. & Bachmann, M. F. (2021). On iron metabolism and its regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**(9), 4591. <https://doi.org/10.3390/ijms22094591>.
- Vomund, S., Schäfer, A., Parnham, M., Brüne, B. & Von Knethen, A. (2017). Nrf2, the master regulator of anti-oxidative responses. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**(12), 2772. <https://doi.org/10.3390/ijms18122772>.
- Wang, H., Li, H., Jiang, X., Shi, W., Shen, Z. & Li, M. (2014). Hepsidin is directly regulated by insulin and plays an important role in iron overload in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, **63**(5), 1506–1518. <https://doi.org/10.2337/db13-1195>.
- Wang, S.-J., Li, D., Ou, Y., Jiang, L., Chen, Y., Zhao, Y. & Gu, W. (2016). Acetylation is crucial for p53-mediated ferroptosis and tumor suppression. *Cell Reports*, **17**(2), 366–373. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.022>.
- Wang, X., Tan, X., Zhang, J., Wu, J. & Shi, H. (2023). The emerging roles of MAPK-AMPK in ferroptosis regulatory network. *Cell Communication and Signaling*, **21**(1), 200. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01170-9>.
- Wu, Y. & Chen, Y. (2022). Research progress on ferroptosis in diabetic kidney disease. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, 945976. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.945976>.
- Wu, Y., Zhao, Y., Yang, H.-Z., Wang, Y.-J. & Chen, Y. (2021). HMGB1 regulates ferroptosis through Nrf2 pathway in mesangial cells in response to high glucose. *Bioscience Reports*, **41**(2), BSR20202924. <https://doi.org/10.1042/bsr20202924>.
- Xie, Y., Hou, W., Song, X., Yu, Y., Huang, J., Sun, X., Kang, R. & Tang, D. (2016). Ferroptosis: process and function. *Cell Death and Differentiation*, **23**(3), 369–379. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158>.
- Xie, Y., Zhu, S., Song, X., Sun, X., Fan, Y., Liu, J., Zhong, M., Yuan, H., Zhang, L., Billiar, T. R., Lotze, M. T., Zeh, H. J., III, Kang, R., Kroemer, G. & Tang, D. (2017). The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity. *Cell Reports*, **20**(7), 1692–1704. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.055>.
- Yanatori, I. & Kishi, F. (2019). DMT1 and iron transport. *Free Radical Biology & Medicine*, **133**, 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.020>.
- Yang, W. S., Kim, K. J., Gaschler, M. M., Patel, M., Shchepinov, M. S. & Stockwell, B. R. (2016). Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**(34), E4966–E4975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1603244113>.
- Yang, W. S., SriRamaratnam, R., Welsch, M. E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V. S., Cheah, J. H., Clemons, P. A., Shamji, A. F., Clish, C. B., Brown, L. M., Girotti, A. W., Cornish, V. W., Schreiber, S. L. & Stockwell, B. R. (2014). Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, **156**(1–2), 317–331. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010>.
- Yu, H., Guo, P., Xie, X., Wang, Y. & Chen, G. (2017). Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumourous diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **21**(4), 648–657. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13008>.
- Zhao, T., Yu, Z., Zhou, L., Wang, X., Hui, Y., Mao, L., Fan, X., Wang, B., Zhao, X. & Sun, C. (2022). Regulating Nrf2-GPx4 axis by bicyclol can prevent ferroptosis in carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *Cell Death Discovery*, **8**(1), 380. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01173-4>.