

Ferroptosis en la preeclampsia: mecanismos, implicaciones y estrategias terapéuticas

 Eduardo Reyna-Villasmil.¹

RESUMEN

La preeclampsia es un trastorno del embarazo caracterizado por hipertensión y daño placentario, lo que la convierte en una importante causa de morbilidad materna y perinatal. Su origen está relacionado con una implantación placentaria deficiente, que provoca alteraciones en la invasión y remodelación de las arterias uterinas, resultando en hipoperfusión e isquemia. Entre los factores implicados se describen inflamación, desequilibrio angiogénico, estrés oxidativo y predisposición genética. La ferroptosis, un tipo específico de muerte celular dependiente del hierro, el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, desempeña un papel clave en la patogénesis, ya que su activación en las células trofoblásticas está asociada con daño placentario, inflamación y remodelación vascular deficiente. El balance entre diferentes rutas moleculares es crucial para manejar este proceso. La ferroptosis representa una nueva oportunidad para el diagnóstico y tratamiento. Esta revisión tuvo como objetivo examinar los mecanismos, implicaciones y estrategias terapéuticas de la ferroptosis en la preeclampsia.

Palabras clave: Preeclampsia, Ferroptosis, Estrés oxidativo, Peroxidación lipídica.

Ferroptosis in preeclampsia: mechanisms, implications, and therapeutic strategies

SUMMARY

Preeclampsia is a pregnancy disorder characterized by hypertension and placental damage, making it a significant cause of maternal-perinatal morbidity and mortality. Its origin is associated with poor placental implantation, which leads to alterations in the invasion and remodeling of uterine arteries, resulting in hypoperfusion and ischemia. Among the implicated factors are inflammation, angiogenic imbalance, oxidative stress, and genetic predisposition. Ferroptosis, a specific type of iron-dependent cell death involving oxidative stress and lipid peroxidation, plays a key role in the pathogenesis of this condition, as its activation in trophoblastic cells is associated with placental damage, inflammation, and poor vascular remodeling. The balance between different molecular pathways is crucial for managing this process. Ferroptosis presents a new opportunity for the diagnosis and treatment. This review aimed to examine the mechanisms, implications, and therapeutic strategies of ferroptosis in preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, Ferroptosis, Oxidative stress, Lipid peroxidation.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un síndrome específico del embarazo que se caracteriza por la aparición de hipertensión de reciente inicio, a menudo acompañada de proteinuria, y suele manifestarse después de la semana 20 de gestación (1). Esta condición representa una de las principales causas de morbilidad y

mortalidad materna y perinatal en todo el mundo (2). Aunque su causa exacta aún se desconoce, se considera que está relacionada con una disfunción placentaria (3), un órgano vital para el desarrollo y la supervivencia fetal. La carga sanitaria asociada a este síndrome y la incertidumbre respecto a su etiología resaltan la necesidad de explorar los mecanismos subyacentes que podrían contribuir a su desarrollo y progresión. La identificación de estos mecanismos podría revolucionar el diagnóstico y facilitar el diseño de estrategias terapéuticas más eficaces (4).

La ferroptosis, por su parte, se define como una forma de muerte celular controlada que ocurre debido

¹Hospital Central de Maracaibo. Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Maracaibo, Estado Zulia. VENEZUELA. Correo para correspondencia: sippenbauch@gmail.com

Forma de citar este artículo: Reyna-Villasmil E. Ferroptosis en la preeclampsia: mecanismos, implicaciones y estrategias terapéuticas. Rev Obstet Ginecol Venez. 2025;85(4):653-662. DOI: 10.51288/00850418

a la acumulación tóxica de peróxidos lipídicos en las membranas celulares; en este proceso, el hierro desempeña un papel fundamental (5, 6). A diferencia de otras vías de muerte celular, como la apoptosis, la ferroptosis presenta características bioquímicas, genéticas y morfológicas únicas (7). Su participación en diversas condiciones patológicas, que incluyen trastornos neurodegenerativos, lesiones isquémicas y distintas formas de neoplasias malignas, subraya su importancia como un proceso biológico fundamental. Dado su papel en múltiples enfermedades, la exploración de la posible implicación de la ferroptosis en las complicaciones relacionadas con el embarazo representa una vía de investigación prometedora (8).

La evidencia científica emergente respalda cada vez más la existencia de una asociación significativa entre la ferroptosis y la preeclampsia (5, 8). El objetivo de esta revisión fue analizar los mecanismos, implicaciones y estrategias terapéuticas de la ferroptosis en la preeclampsia.

PREECLAMPSIA

La etiología de la preeclampsia sigue siendo un área activa de investigación, y la evidencia apunta a un origen multifactorial de naturaleza placentaria. Una de las principales teorías sugiere que la alteración ocurre como consecuencia de una placentación defectuosa durante las etapas iniciales del embarazo (3). Esto se debe a que las células trofoblásticas no logran invadir adecuadamente la pared uterina ni remodelar las arterias espirales maternas. Esta remodelación inadecuada provoca una disminución del flujo sanguíneo placentario, lo que genera hipoperfusión e isquemia en el tejido placentario, consideradas bases fundamentales de la patogénesis de la preeclampsia (2).

Existen otros factores implicados en el desarrollo de la preeclampsia, tales como la intolerancia inmunológica materno-fetal, una respuesta inflamatoria materna exagerada al embarazo, el desequilibrio en la angiogénesis caracterizado por el aumento de los niveles de factores antiangiogénicos, la activación y disfunción endotelial, la deficiencia de calcio, enfermedades maternas preexistentes, deficiencias nutricionales, embarazos múltiples, obesidad materna y predisposición genética (9-12). Además, el estrés oxidativo constituye una vía clave que contribuye al desarrollo de la preeclampsia (6). La disfunción placentaria resalta la importancia de centrar las investigaciones en las células trofoblásticas y sus funciones en el mantenimiento del embarazo (10).

MECANISMOS CELULARES Y REGULACIÓN MOLECULAR DE LA FERROPTOSIS

La ferroptosis, también denominada oxitosis, es una forma de muerte celular programada caracterizada por su dependencia del hierro y la acumulación de peróxidos lipídicos (13-17). Este tipo de muerte celular se distingue de otras formas, como la apoptosis y la necroptosis, por sus características bioquímicas, genéticas y morfológicas (7).

Desde el punto de vista morfológico, las células sometidas a ferroptosis presentan alteraciones características en las mitocondrias, son más pequeñas, con membranas condensadas y rotura de la membrana mitocondrial externa (18-20). En particular, los núcleos celulares conservan su tamaño normal, pero carecen de la condensación de cromatina típicamente observada en la apoptosis (21, 22). Estos atributos únicos permiten diferenciar la ferroptosis de otros mecanismos de muerte celular, facilitando así la identificación de su papel en diversas enfermedades, incluidas las patologías obstétricas.

El proceso de ferroptosis se caracteriza por la compleja interacción entre mecanismos moleculares, en los cuales el metabolismo del hierro y la peroxidación lipídica constituyen los procesos bioquímicos centrales (23). El hierro desempeña un papel fundamental en la ferroptosis, actuando como catalizador en la generación de especies reactivas de oxígeno a través de la reacción de Fenton, que, a su vez, impulsa la peroxidación lipídica (6).

La captación celular de hierro se media por la unión de la transferrina al receptor de transferrina 1 en la superficie celular, seguida de la internalización del complejo. Dentro de la célula, el hierro férrico (Fe^{3+}) se reduce a su forma ferrosa (Fe^{2+}) mediante la enzima antígeno epitelial de seis membranas de la próstata 3. Este hierro intracelular puede almacenarse en la ferritina, formando un complejo proteico responsable del transporte y almacenamiento de hierro en su forma no tóxica, o encontrarse en un estado más reactivo como parte del hierro lábil (7, 24).

El proceso de autofagia dirigido por la ferritina, denominado ferritinofagia, es mediado por el coactivador del receptor nuclear 4 (NCOA4) y los genes relacionados con la autofagia (ATG5/7) (24, 25). Este mecanismo conduce a la degradación de la ferritina y a la liberación de Fe^{2+} , contribuyendo así a la activación de las reacciones redox que impulsan la ferroptosis (25, 26). Como mecanismo compensatorio, el hierro es expulsado de la célula a través de la ferroportina, un proceso regulado negativamente por la hepcidina (7).

El delicado equilibrio de la homeostasis del hierro celular es crítico; las alteraciones que conducen a la sobrecarga de hierro intracelular constituyen el desencadenante primario de la muerte celular por ferroptosis (27). Comprender las funciones de las proteínas implicadas en la captación, almacenamiento y expulsión del hierro intracelular proporciona dianas para intervenciones terapéuticas dirigidas a modular la ferroptosis.

Una característica distintiva de la ferroptosis es la peroxidación lipídica marcada, particularmente en los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), componentes esenciales de los fosfolípidos celulares (5). Esta peroxidación ocurre mediante vías enzimáticas y no enzimáticas. En las vías enzimáticas, las lipoxigenasas, una familia de enzimas que contienen hierro, catalizan la oxidación de los AGPI libres a hidroperóxidos lipídicos, generando radicales libres tóxicos que desestabilizan las membranas celulares y conducen a la ferroptosis (24).

Además, enzimas como la acil-CoA sintetasa de cadena larga miembro 4 (ACSL4) y la lisofosfatidilcolina aciltransferasa 3 (LPCAT3) participan en la biosíntesis de fosfolípidos que contienen AGPI, modificando la disponibilidad de sustratos para la peroxidación lipídica (5). La vía no enzimática incluye la reacción de Fenton dependiente del hierro, que puede generar especies reactivas de oxígeno capaces de iniciar y propagar la peroxidación lipídica (24). Por ejemplo, la fosfatidiletanolamina está particularmente implicada en la ferroptosis (25).

La presencia de subproductos de la peroxidación lipídica, como el malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxinonenal, constituyen indicadores de ferroptosis en células y tejidos (5). El papel central de los AGPI en la peroxidación lipídica destaca la importancia del metabolismo lipídico en la susceptibilidad de las células a la ferroptosis. Enzimas como ACSL4 y LPCAT3 emergen como reguladores clave de este proceso (27, 28).

Las células poseen sistemas de defensa antioxidante para contrarrestar los efectos negativos de la peroxidación lipídica. Un elemento clave en este proceso es la enzima glutatión peroxidasa 4 (GPX4), dependiente del glutatión (GSH), cuya función es reducir los hidroperóxidos lipídicos a sustancias inocuas, evitando la acumulación de moléculas dañinas e inhibiendo la ferroptosis. La actividad de GPX4 depende de la disponibilidad de GSH (29).

El sistema Xc- es un antiportador ampliamente distribuido en la bicapa fosfolipídica de la membrana y pertenece a la familia de transportadores heterodiméricos de aminoácidos. Este sistema se compone de dos subunidades: SLC7A11 (cadena ligera) y SLC3A2 (cadena pesada). Desempeña un papel crucial en el proceso al importar cistina extracelular a cambio de glutamato intracelular, proporcionando el precursor necesario para la síntesis de GSH (30, 31). En consecuencia, la inhibición del sistema Xc- provoca una disminución de las concentraciones intracelulares de GSH y una inactivación indirecta de GPX4, haciendo que las células sean susceptibles a la ferroptosis (22). Además del eje GPX4-GSH, otras vías antioxidantes, como la vía de la proteína supresora de la ferroptosis 1 y la vía GTP ciclohidrolasa 1/tetrahidrobiopterina, también contribuyen a la defensa celular contra la ferroptosis (29).

La regulación de la ferroptosis involucra una señalización compleja. Por ejemplo, la proteína supresora de tumores p53 desempeña un papel en la ferroptosis, mostrando funciones tanto pro-ferroptóticas como anti-ferroptóticas, dependiendo del contexto celular (31). El factor nuclear eritroide 2, un regulador de la homeostasis redox intracelular, generalmente protege contra la ferroptosis al promover la expresión de genes relacionados con el metabolismo del hierro, la síntesis de glutatión y la desintoxicación de especies reactivas de oxígeno (26). Las vías de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) también han sido implicadas en la regulación de la ferroptosis (31). Además, la vía de la GMP-AMP sintasa cíclica-estimulador de genes de interferón ha sido relacionada con la ferroptosis (27).

PAPEL DE LA FERROPTOSIS EN LA PREECLAMPSIA

Numerosas investigaciones han proporcionado evidencia que vincula la ferroptosis con la preeclampsia. Múltiples

estudios han demostrado alteraciones en los marcadores de ferroptosis en mujeres preeclámpticas. Por ejemplo, se ha observado una disminución de las concentraciones de glutatión (GSH) y glutatión peroxidasa 4 (GPX4) en las células trofoblásticas placentarias de mujeres preeclámpticas, que indicaría un deterioro del sistema de defensa antioxidante que previene la ferroptosis (6, 32). Por el contrario, se ha reportado un aumento de las concentraciones de hierro ferroso (Fe^{2+}) y MDA en los tejidos placentarios de mujeres preeclámpticas, que sugiere una regulación positiva de la ferroptosis (33, 34).

Los análisis de expresión génica han demostrado que varios genes relacionados con la ferroptosis presentan patrones de expresión alterados en la preeclampsia. Los genes que codifican el factor 1 inducido por la hipoxia y la MAP quinasa 8 están regulados a la baja, mientras que el gen de la perilipina 2 está regulado al alza (35, 36).

Además, LPCAT3 y la espermidina/espermina N(1)-acetiltransferasa, que participan en el metabolismo lipídico y han sido implicadas en la ferroptosis, muestran altos niveles de expresión en trofoblastos de mujeres preeclámpticas. Las concentraciones de AGPI, sustratos de la peroxidación lipídica en la ferroptosis, también están elevadas en mujeres preeclámpticas (5). La anexina A1 (ANXA1), una proteína con propiedades antiinflamatorias e inhibidoras de la ferroptosis, está regulada a la baja en las placentas preeclámpticas (35).

Otros estudios han informado sobre la disminución de las concentraciones de la cadena ligera de ferritina (FTL) en mujeres preeclámpticas. En modelos animales, esta reducción provocó el desarrollo de síntomas similares a la preeclampsia y la alteración de la remodelación de las arterias espirales uterinas, que pudieron ser corregidas con el tratamiento con ferrostatina-1 (36, 37).

Además, otra investigación descubrió que la NADPH oxidasa (Nox2), una enzima implicada en la producción de especies reactivas de oxígeno está regulada al alza en los tejidos placentarios de mujeres preeclámpticas (38, 39). La

observación de estos marcadores de ferroptosis alterados proporciona evidencia que respalda su participación en la preeclampsia, mediante la desregulación del metabolismo del hierro, el deterioro de las defensas antioxidantes y el aumento de la peroxidación lipídica (40-42).

La relación entre ferroptosis y preeclampsia ha sido corroborada por estudios en modelos animales. En condiciones similares a la preeclampsia, ratones tratados con N ω -nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) o con deficiencia placentaria de prolil hidroxilasa de dominio 2 han mostrado evidencia de un aumento de la ferroptosis en los tejidos placentarios (43).

La administración de inhibidores de la ferroptosis ha demostrado su capacidad para aliviar los síntomas similares a la preeclampsia. Por ejemplo, el tratamiento con β -tuyaplicina en ratones deficientes en Phd2 y el uso de Ac2-26, un activador de ANXA1, en otro modelo, redujeron la ferroptosis placentaria (44). De manera similar, el FER-1 también mejoró los síntomas en un modelo de rata (5). La inhibición de la ferroptosis en modelos animales proporciona evidencia sólida de su papel en el desarrollo del síndrome. Esto sugiere que la inhibición de la ferroptosis podría representar una estrategia terapéutica viable para el tratamiento de la preeclampsia (37, 44, 45).

FERROPTOSIS EN LA PREECLAMPSIA: IMPACTO PATOGENICO Y MECANISMOS REGULADORES

La ferroptosis desempeña un papel clave en la patogénesis de la preeclampsia. La ferroptosis en las células trofoblásticas puede provocar una invasión defectuosa y una remodelación incompleta de las arterias espirales uterinas (46). En mujeres preeclámpicas, los trofoblastos muestran una mayor susceptibilidad a la ferroptosis, probablemente

debido a altas concentraciones de hierro intracelular y AGPI de cadena larga en sus membranas, lo que los hace más propensos a la peroxidación lipídica (5). Esta susceptibilidad a la ferroptosis se asocia con inflamación y una remodelación vascular subóptima, características fisiopatológicas de la enfermedad (37). Además, la deficiencia de la proteína Elabela exagera la predisposición a la ferroptosis placentaria mediante la regulación de la ferritinofagia (43). En modelos animales, la administración de Elabela reduce la ferroptosis y disminuye la incidencia de resultados adversos. Asimismo, la deficiencia de la cadena ligera de ferritina (FTL) provoca ferroptosis en las células trofoblásticas, lo que altera el proceso de remodelación de las arterias espirales uterinas (37, 47). La evidencia sugiere que el daño mediado por ferroptosis en el trofoblasto es un mecanismo que contribuye al desarrollo de la preeclampsia.

El estrés oxidativo placentario y la peroxidación lipídica están estrechamente relacionados con la ferroptosis. La isquemia y la hipoxia placentarias que se producen en la preeclampsia conducen a una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y peróxidos lipídicos. Esto genera un ciclo perjudicial en el cual el aumento del estrés oxidativo promueve la ferroptosis, contribuyendo a la disfunción placentaria y al estrés celular adicional. Enzimas como ACSL4 y LPCAT3 están reguladas al alza en la preeclampsia (5), lo que incrementa la disponibilidad de sustratos para la peroxidación lipídica y facilita la ferroptosis. En particular, la ferroptosis inducida por hipoxia placentaria es un posible factor de daño vascular en la preeclampsia (37).

El aumento de la ferroptosis provoca la liberación de peróxidos lipídicos a través de pequeñas vesículas extracelulares placentarias circulantes, que posteriormente causan lesiones en el endotelio materno (39). El restablecimiento de la homeostasis placentaria del hierro mediante el uso de antioxidantes ha demostrado ser una estrategia prometedora en

estos procesos. La interacción dinámica entre el estrés oxidativo placentario y la ferroptosis subraya un bucle patológico crítico en la preeclampsia (38, 45).

Se han identificado moléculas y vías de señalización específicas que desempeñan un papel crucial en la regulación de la ferroptosis en la preeclampsia. El equilibrio ANXA1 y el gen KiSS-1 (identificado como un gen supresor de metástasis) parece ser importante en la modulación de la ferroptosis trofoblástica (48). ANXA1, que posee propiedades antiinflamatorias y de inhibición de la ferroptosis, está regulada a la baja en la preeclampsia, y puede contribuir a una mayor susceptibilidad a la ferroptosis. Por el contrario, KiSS-1 promueve la ferroptosis, mientras que ANXA1 inhibe su expresión. La NADPH oxidasa 2 (Nox2) puede desencadenar la ferroptosis en las células trofoblásticas a través de la vía STAT3/GPX4 (38), la cual interviene en la regulación de la respiración mitocondrial y la glucólisis, y cuya desregulación se cree que contribuye a la disfunción placentaria en la preeclampsia. Además, las proteínas p53 y el complejo de transcripción AP-1, junto con la proteína c-Fos, han sido identificadas como biomarcadores potenciales vinculados a las vías de la ferroptosis (31).

La identificación de estas vías moleculares específicas proporciona objetivos más precisos para el desarrollo de intervenciones terapéuticas dirigidas a modular la ferroptosis en la preeclampsia.

BIOMARCADORES DE FERROPTOSIS EN LA PREECLAMPSIA: IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS

Existen varios marcadores de ferroptosis cuyas concentraciones se encuentran alteradas en la preeclampsia, indica su potencial utilidad como herramientas de diagnóstico. El aumento de las concentraciones plasmáticas y placentarias de MDA y

otros productos de la peroxidación lipídica en mujeres preeclámpticas sirve como un indicador de una mayor actividad de la ferroptosis (47).

Por el contrario, la disminución de las concentraciones y la actividad de la GPX4 placentaria refleja un compromiso en la capacidad para contrarrestar la peroxidación lipídica. Asimismo, se han observado concentraciones plasmáticas elevadas de hierro en mujeres preeclámpticas, lo que contribuye a un entorno pro-ferroptótico placentario (49, 50).

Varios investigadores han identificado genes relacionados con la ferroptosis que presentan una expresión diferencial en la preeclampsia y poseen potencial diagnóstico. Entre ellos se incluyen p53, c-Jun 11 y un panel de genes (GOT1, CFL1, FZD7, VDR, PARP6, TMSB4X, VCP y ENO) (45).

Adicionalmente, otros cuatro genes (HUB, NDRG1, P4HA1, LDHA e IDO1) han demostrado una alta precisión diagnóstica (49). El análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes de una sola muestra sugiere que los cambios en la expresión de GOT1 y TMSB4X pueden contribuir a las alteraciones inmunitarias observadas en la preeclampsia (45).

INHIBICIÓN DE LA FERROPTOSIS EN LA PREECLAMPSIA: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La inhibición de la ferroptosis se considera una estrategia terapéutica potencial para la preeclampsia (5). Estudios preclínicos han explorado diversos enfoques terapéuticos, demostrando resultados prometedores.

Los quelantes de hierro, como la deferoxamina y la ferrostatina-1, disminuyen la concentración intracelular de Fe^{2+} , suprimiendo así la ferroptosis. En particular,

la ferrostatina-1 reduce las concentraciones de MDA en modelos animales de preeclampsia y disminuye la mortalidad de las células trofoblásticas in vitro (5).

Los antioxidantes también han demostrado su potencial en el contexto de la ferroptosis en la preeclampsia. La quercetina promueve la invasión de células trofoblásticas al aumentar las concentraciones intracelulares de GSH en un modelo animal de preeclampsia inducido por L-NAME. La vitamina E mitiga la peroxidación lipídica placentaria, mientras que el selenio aumenta la expresión de GPX (23, 51).

La astaxantina tiene la capacidad de disminuir las concentraciones de MDA tanto en estudios animales como in vitro (51). La vitamina D eleva las concentraciones de GSH y GPX4, y reduce las concentraciones de MDA mediante la activación de la vía del factor nuclear relacionado con eritroide 2/hemo oxigenasa-1 (45).

El hinokitiol corrige la ferroptosis placentaria excesiva y disminuye la disfunción de las células endoteliales en modelos animales (51). Además de estos enfoques antioxidantes, los inhibidores de la peroxidación lipídica, como las tiazolidinedionas, pueden bloquear la actividad de ACSL4, reduciendo así la incorporación de AGPI y previniendo la ferroptosis (39).

La modulación de las vías de señalización de la ferroptosis también representa una oportunidad terapéutica. La activación de ANXA1 mediante el péptido Ac2-26 ha demostrado ser efectiva para reducir la ferroptosis placentaria en modelos animales (48). Por último, la proteína Elabela es capaz de regular negativamente la ferroptosis a través de la vía de la ferritinofagia (52).

Algunas investigaciones se han centrado en el papel de los ARN no codificantes en la regulación de genes de la vía de la ferroptosis en el contexto de la preeclampsia,

sugiriendo que estas intervenciones pueden ofrecer nuevas estrategias prometedoras para su tratamiento (41, 53).

Es importante reconocer que los tratamientos dirigidos a disminuir la ferroptosis en la preeclampsia aún están en estudio y se requiere mayor investigación para comprender sus implicaciones (23, 51, 54, 55). La seguridad y eficacia de estas intervenciones terapéuticas deben evaluarse en ensayos clínicos antes de que puedan aplicarse en la práctica clínica.

CONCLUSIÓN

El conjunto actual de investigaciones sugiere que la ferroptosis desempeña un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia. Existe evidencia de alteraciones en los marcadores de ferroptosis, incluyendo un aumento de las concentraciones de productos de peroxidación lipídica y de hierro, junto con una disminución de la capacidad antioxidante.

Además, estudios en modelos animales han demostrado que la inhibición de la ferroptosis puede prevenir el desarrollo de la preeclampsia, lo que resalta el potencial terapéutico de actuar sobre esta vía específica de muerte celular. La comprensión de los mecanismos de ferroptosis en la preeclampsia abre nuevas oportunidades para el desarrollo de herramientas diagnósticas y el diseño de intervenciones terapéuticas.

Los esfuerzos centrados en identificar los mecanismos moleculares que subyacen a la ferroptosis en mujeres preeclámpticas, validar posibles biomarcadores y evaluar la seguridad y eficacia de las estrategias dirigidas a su inhibición son prometedores para mejorar los resultados en la salud materna y perinatal.

Sin conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, *et al.* The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S844-S866. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
2. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC State-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1690-1702. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
3. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
4. Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S954-S962. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.024.
5. Xu J, Zhou F, Wang X, Mo C. Role of ferroptosis in pregnancy related diseases and its therapeutic potential. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1083838. DOI: 10.3389/fcell.2023.1083838.
6. Ortega MA, Garcia-Puente LM, Fraile-Martinez O, Pekarek T, García-Montero C, Bujan J, *et al.* Oxidative stress, lipid peroxidation and ferroptosis are major pathophysiological signatures in the placental tissue of women with late-onset preeclampsia. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(5):591. DOI: 10.3390/antiox13050591.
7. Ng SW, Norwitz SG, Norwitz ER. The impact of iron overload and ferroptosis on reproductive disorders in humans: implications for preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3283. DOI: 10.3390/ijms20133283.
8. Chen Z, Gan J, Zhang M, Du Y, Zhao H. Ferroptosis and its emerging role in pre-eclampsia. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(7):1282. DOI: 10.3390/antiox11071282.
9. Li S, Sun M, Liu D, Wang X. Research trajectory of the mechanism of preeclampsia: a scientometric perspective. *J Health Popul Nutr.* 2025;44(1):142. DOI: 10.1186/s41043-025-00806-5.
10. Torres-Torres J, Espino-Y-Sosa S, Martínez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutiérrez G, Acevedo-Gallegos S, *et al.* A narrative review on the pathophysiology of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7569. DOI: 10.3390/ijms25147569.
11. Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C, Torres-Cepeda D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez [Internet].* 2009 [consultado 15 de mayo de 2025];69(2):97-110. Disponible en: https://www.sogvzla.org/wp-content/uploads/2023/03/2009_vol69_num2_6.pdf
12. Reyna Villasmil E. Factores anti-angiogénicos y preeclampsia. *Avan Biomed [Internet].* 2018 [consultado 15 de mayo de 2025];7(1):23-34. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3313/331355419004/331355419004.pdf>
13. Xiao Y, He M, Zhang X, Yang M, Yuan Z, Yao S, *et al.* Research progress on the mechanism of tumor cell ferroptosis regulation by epigenetics. *Epigenetics.* 2025;20(1):2500949. DOI: 10.1080/15592294.2025.2500949.
14. Alarcón-Veleiro C, López-Calvo I, Berjawi L, Lucio-Gallego S, Mato-Basalo R, Quindós-Varela M, *et al.* Ferroptosis: An emerging strategy for managing epithelial ovarian cancer. *Biomed Pharmacother.* 2025;187:118065. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.118065.
15. Tang D, Kroemer G. Ferroptosis. *Curr Biol.* 2020;30(21):R1292-R1297. DOI: 10.1016/j.cub.2020.09.068.
16. Su Y, Zhao B, Zhou L, Zhang Z, Shen Y, Lv H, *et al.* Ferroptosis, a novel pharmacological mechanism of anti-cancer drugs. *Cancer Lett.* 2020;483:127-136. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.02.015.
17. Arbatskiy M, Balandin D, Akberdin I, Churov A. A systems biology approach towards a comprehensive understanding of ferroptosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21):11782. DOI: 10.3390/ijms252111782.
18. Lai W, Chen J, Wang T, Liu Q. Crosstalk between ferroptosis and steroid hormone signaling in gynecologic cancers. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1223493. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1223493.
19. Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, *et al.* Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ.* 2016;23(3):369-79. DOI: 10.1038/cdd.2015.158.
20. Flórez AF, Alborzinia H. Ferroptosis: Concepts and definitions. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1301:1-5. DOI: 10.1007/978-3-030-62026-4_1.
21. Dai C, Chen X, Li J, Comish P, Kang R, Tang D. Transcription factors in ferroptotic cell death. *Cancer Gene Ther.* 2020;27(9):645-656. DOI: 10.1038/s41417-020-0170-2.
22. Feng S, Tang D, Wang Y, Li X, Bao H, Tang C, *et al.* The mechanism of ferroptosis and its related diseases. *Mol Biomed.* 2023;4(1):33. DOI: 10.1186/s43556-023-00142-2.
23. Ge C, Zhang S, Mu H, Zheng S, Tan Z, Huang X, *et al.* Emerging mechanisms and disease implications of ferroptosis: Potential applications of natural products. *Front Cell Dev Biol.* 2022;9:774957. DOI: 10.3389/fcell.2022.774957.

- fcell.2021.774957.
24. Zhou RP, Chen Y, Wei X, Yu B, Xiong ZG, Lu C, *et al.* Novel insights into ferroptosis: Implications for age-related diseases. *Theranostics*. 2020;10(26):11976-11997. DOI: 10.7150/thno.50663.
 25. Latunde-Dada GO. Ferroptosis: Role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2017;1861(8):1893-1900. DOI: 10.1016/j.bbagen.2017.05.019.
 26. Ge A, He Q, Zhao D, Li Y, Chen J, Deng Y, *et al.* Mechanism of ferroptosis in breast cancer and research progress of natural compounds regulating ferroptosis. *J Cell Mol Med*. 2024;28(1):e18044. DOI: 10.1111/jcmm.18044.
 27. Chen Y, Fang ZM, Yi X, Wei X, Jiang DS. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways. *Cell Death Dis*. 2023;14(3):205. DOI: 10.1038/s41419-023-05716-0.
 28. Su H, Peng C, Liu Y. Regulation of ferroptosis by PI3K/Akt signaling pathway: a promising therapeutic axis in cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1372330. DOI: 10.3389/fcell.2024.1372330.
 29. Sandech N, Yang MC, Juntrangoor P, Rukthong P, Gorelkin P, Savin N, *et al.* Benja-ummarit induces ferroptosis with cell ballooning feature through ROS and iron-dependent pathway in hepatocellular carcinoma. *J Ethnopharmacol*. 2024;335:118672. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118672.
 30. Escuder-Rodríguez JJ, Liang D, Jiang X, Sinicrope FA. Ferroptosis: Biology and role in gastrointestinal disease. *Gastroenterology*. 2024;167(2):231-249. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.01.051.
 31. Shi M, Yang X, Ding Y, Sun L, Zhang P, Liu M, *et al.* Ferroptosis-related proteins are potential diagnostic molecular markers for patients with preeclampsia. *Biology (Basel)*. 2022;11(7):950. DOI: 10.3390/biology11070950.
 32. Rochette L, Dogon G, Rigal E, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Lipid peroxidation and iron metabolism: Two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):449. DOI: 10.3390/ijms24010449.
 33. Stockwell BR, Friedmann JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, *et al.* Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017;171(2):273-285. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
 34. Chen X, Comish PB, Tang D, Kang R. Characteristics and biomarkers of ferroptosis. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:637162. DOI: 10.3389/fcell.2021.637162.
 35. Chen J, Lu T, Chen C, Zheng W, Lu L, Li N. Elevation of ANXA1 associated with potential protective mechanism against ferroptosis and immune cell infiltration in age-related macular degeneration. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):615. DOI: 10.1186/s40001-024-02163-1.
 36. Ding Y, Yang X, Han X, Shi M, Sun L, Liu M, *et al.* Ferroptosis-related gene expression in the pathogenesis of preeclampsia. *Front Genet*. 2022;13:927869. DOI: 10.3389/fgene.2022.927869.
 37. Yang X, Ding Y, Sun L, Shi M, Zhang P, Huang Z, *et al.* Ferritin light chain deficiency-induced ferroptosis is involved in preeclampsia pathophysiology by disturbing uterine spiral artery remodelling. *Redox Biol*. 2022;58:102555. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102555.
 38. Park C, Alahari S, Ausman J, Liu R, Nguyen F, Sallais J, *et al.* Placental hypoxia-induced ferroptosis drives vascular damage in preeclampsia. *Circ Res*. 2025;136(4):361-378. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325119.
 39. Xu X, Zhu M, Zu Y, Wang G, Li X, Yan J. Nox2 inhibition reduces trophoblast ferroptosis in preeclampsia via the STAT3/GPX4 pathway. *Life Sci*. 2024;343:122555. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122555.
 40. He L, Zhan F, Li X, Yang H, Wu J. Ferroptosis-related genes in preeclampsia: integrative bioinformatics analysis, experimental validation and drug prediction. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):189. DOI: 10.1186/s12884-025-07325-5.
 41. Zhang Y, Xie J. Ferroptosis-related exosomal non-coding RNAs: promising targets in pathogenesis and treatment of non-malignant diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1344060. DOI: 10.3389/fcell.2024.1344060.
 42. Liang J, Liao Y, Wang P, Yang K, Wang Y, Wang K, *et al.* Ferroptosis landscape in prostate cancer from molecular and metabolic perspective. *Cell Death Discov*. 2023;9(1):128. DOI: 10.1038/s41420-023-01430-0.
 43. You Y, Qian Z, Jiang Y, Chen L, Wu D, Liu L, *et al.* Insights into the pathogenesis of gestational and hepatic diseases: the impact of ferroptosis. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1482838. DOI: 10.3389/fcell.2024.1482838.
 44. Wang X, Wei Y, Wei F, Kuang H. Regulatory mechanism and research progress of ferroptosis in obstetrical and gynecological diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1146971. DOI: 10.3389/fcell.2023.1146971.
 45. Li CP, Su HQ, He LP. Vitamin D may alleviate preeclampsia by modulating the ferroptosis signalling pathway: A hypothesis based on recent literature. *J Cell Mol Med*. 2023;27(14):1923-1927. DOI: 10.1111/jcmm.17754.

46. Shao Y, Zhang N, Xu T, Zhao M, Liu K. Ferroptosis in obstetrical and gynecological diseases: A mini review. *Front. Biosci. (Landmark Ed)* 2024; 29(8): 282. DOI: 10.31083/j.fbl2908282.
47. Wang Q, Xiong Z, Wang B, Wang W, Zheng H. Ferroptosis and preeclampsia: Genetic analysis of potential biomarkers and therapeutic targets. *Biochem Genet.* 2024;62(2):853-875. DOI: 10.1007/s10528-023-10449-y.
48. Beharier O, Tyurin VA, Goff JP, Guerrero-Santoro J, Kajiwarra K, Chu T, *et al.* PLA2G6 guards placental trophoblasts against ferroptotic injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(44):27319-27328. DOI: 10.1073/pnas.2009201117.
49. Gumilar KE, Priangga B, Lu CH, Dachlan EG, Tan M. Iron metabolism and ferroptosis: A pathway for understanding preeclampsia. *Biomed Pharmacother.* 2023;167:115565. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115565.
50. Mohandas S, Milan KL, Anuradha M, Ramkumar KM. Exploring Lactoferrin as a novel marker for disease pathology and ferroptosis regulation in gestational diabetes. *J Reprod Immunol.* 2024;161:104182. DOI: 10.1016/j.jri.2023.104182.
51. Guo Z, Zhuang H, Shi X. Therapeutic efficacy of ferroptosis in the treatment of colorectal cancer (Review). *Oncol Lett.* 2024;28(6):563. DOI: 10.3892/ol.2024.14697.
52. Yang H, Zhang X, Ding Y, Xiong H, Xiang S, Wang Y, *et al.* Elabela: Negative regulation of ferroptosis in trophoblasts via the ferritinophagy pathway implicated in the pathogenesis of preeclampsia. *Cells.* 2022;12(1):99. DOI: 10.3390/cells12010099.
53. Zhang Y, Zhang J, Chen S, Li M, Yang J, Tan J, *et al.* Unveiling the network regulatory mechanism of ncRNAs on the ferroptosis pathway: Implications for preeclampsia. *Int J Womens Health.* 2024;16:1633-1651. DOI: 10.2147/IJWH.S485653.
54. Duță C, Muscurel C, Dogaru CB, Stoian I. Targeting ferroptosis in Parkinson's: Repurposing diabetes drugs as a promising treatment. *Int J Mol Sci.* 2025;26(4):1516. DOI: 10.3390/ijms26041516.
55. Yong Y, Yan L, Wei J, Feng C, Yu L, Wu J, *et al.* A novel ferroptosis inhibitor, Thonningianin A, improves Alzheimer's disease by activating GPX4. *Theranostics.* 2024;14(16):6161-6184. DOI: 10.7150/thno.98172.

Recibido 2 de junio de 2025
Aprobado para publicación 15 de Agosto de 2025