# INDUÇÃO DA MORTE CELULAR POR FERROPTOSE COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA CONTRA O MELANOMA

# INDUCTION OF CELL DEATH BY FERROPTOSIS AS A THERAPEUTIC STRATEGY AGAINST MELANOMA

Eduarda Maria de Jesus Paula, Lais Arnold de Sousa, Rafaela Fernandes Costa Martins, Maysa Almeida de Paula, Fabiana Henrique Machado de Melo

Universidade Santa Cecília, Curso de Biomedicina
E-mail para contato: eduardamaria27062@gmail.com

*RESUMO – As recentes descobertas demonstraram que as células cancerígenas do melanoma possuem sensibilidade à ferroptose, um tipo de morte celular. Esta revisão bibliográfica visa reunir artigos sobre ferroptose, melanoma e câncer para elucidar o papel da ferroptose como potencial terapia contra o melanoma. As buscas foram realizadas em bancos de dados como Scielo, PubMed, Nature e Web of Science. Os principais resultados incluem a identificação de vias indutoras e moduladoras da ferroptose. Apesar dos avanços, ainda há lacunas na aplicação da ferroptose como terapia contra o melanoma. Entender melhor os mecanismos que regulam a ferroptose é crucial para superar a resistência adquirida pelas células de melanoma e desenvolver estratégias terapêuticas efetivas.*

**Palavras-chave:** Melanoma; Ferroptose; Câncer; Erastina; RSL3.

*ABSTRACT – Recent discoveries have shown that melanoma cancer cells are sensitive to ferroptosis, a type of cell death. This literature review aims to gather articles on ferroptosis, melanoma, and cancer to elucidate the role of ferroptosis as a potential therapy against melanoma. Searches were conducted in databases such as Scielo, PubMed, Nature, and Web of Science. The main results include the identification of inductive and modulatory pathways of ferroptosis. Despite advancements, there are still gaps in the application of ferroptosis as a therapy against melanoma. Better understanding the mechanisms that regulate ferroptosis is crucial to overcoming the acquired resistance of melanoma cells and developing effective therapeutic strategies.*

**Keywords:** Melanoma; Ferroptosis; Cancer; Erastin; RSL3.

*Tipo do trabalho: ( X ) Iniciação científica ( ) Iniciação tecnológica ( ) Extensão*

# 1 INTRODUÇÃO

*"Uma das ironias da vida é que ela depende da morte celular para vários aspectos que governam o desenvolvimento normal dos órgãos, a função e a reparação em doenças. Essa compreensão é importante porque os gatilhos e mediadores da morte celular são críticos para a descoberta de novas intervenções terapêuticas" [1].* Em 2012 foi descoberta a ferroptose, um tipo de morte celular diferente das outras formas clássicas como a apoptose, autofagia e necrose. A ferroptose é caracterizada pela dependência de ferro e pelo acúmulo excessivo de peróxidos lipídicos e espécies reativas de oxigênio (EROs), podendo ser suprimida pelo bloqueio da peroxidação lipídica, por esgotamento do ferro e por meios farmacológicos e genéticos [2]. A ferroptose pode ter efeito supressor sobre o desenvolvimento do melanoma, configurando uma possível estratégia terapêutica. Portanto, o objetivo do estudo bibliográfico é buscar de forma mais aprofundada os mecanismos que modulam a ferroptose e qual a sua contribuição como terapia contra o melanoma [3].

# 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi escolhida como metodologia a análise de artigos publicados em revistas científicas que abordam tópicos sobre ferroptose e melanoma, de forma a ampliar os conhecimentos atuais sobre o assunto por meio de uma revisão bibliográfica (revisão de literatura). Os artigos selecionados foram extraídos do Scielo, PubMed, Nature e Web of Science, utilizando as seguintes palavras-chave: melanoma and ferroptosis, erastin, cancer, ferroptosis, ACSL4 e RSL3. Foram reunidas informações relevantes para a confirmação da hipótese, permitindo o aprofundamento no tema. Foi utilizado como critério de seleção os artigos que tivessem resultados que permitissem entender a funcionalidade da ferroptose no melanoma e agregassem na busca de abordagens terapêuticas para essa doença.

# 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O melanoma é o câncer de pele mais agressivo e possui alta letalidade devido ao desenvolvimento de metástases e à aquisição de quimioresistência. O melanoma se origina dos melanócitos, células responsáveis pela produção da melanina, a qual é produzida em resposta à radiação ultravioleta (UV), protegendo as células da pele de danos genotóxicos. Diferentes vias de sinalização estão envolvidas no desenvolvimento do melanoma, sendo a via de sinalização

Ras/Raf/Mek/Erk um componente chave da transformação dos melanócitos e da proliferação descontrolada das células do melanoma. Mutações em proteínas desta via contribuem para a gênese do melanoma, sendo o componente mais comumente mutado o gene que codifica a proteína BRAF, o qual está alterado em 50% a 70% dos melanomas. A contribuição da oncoproteína Ras na gênese do melanoma também está associada ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que por sua vez estimula vias de sinalização que induzem a proliferação [4,6,8]. Por estar envolvida na gênese do melanoma, a atividade de proteínas dessa via é inibida por fármacos que fazem parte da modalidade de terapia alvo. Os tratamentos atuais também incluem ressecção cirúrgica, quimioterapia, terapia fotodinâmica e imunoterapia. No entanto, esses tratamentos não são efetivos, o que está associado à heterogeneidade celular, incluindo células com características de células-tronco, o que confere resistência ao tratamento [3,5].

Foram identificadas duas moléculas que induzem a ferroptose seletivamente em células que contém mutações em *RAS*, sendo elas a erastina e a RSL3 [6]. Notavelmente, no melanoma, a resistência à ferroptose mediada por receptores do tipo tirosina-quinase foi superada pela erastina associada à imunoterapia, aumentando a sensibilidade das células tumorais à ferroptose e demonstrando seu potencial anticancerígeno [7].

A síntese de glutationa, o maior antioxidante celular não enzimático, depende da cistina, a qual é transportada para o meio intracelular pelo sistema antiportador de cistina-glutamato [7,10]. Foi evidenciado que a erastina causa a inibição deste sistema, o que culmina na redução da atividade da enzima antioxidante glutationa peroxidase 4 (GPx4), a qual utiliza a glutationa como molécula redutora. Dessa maneira, o tratamento com erastina induz a desregulação da homeostase redox, levando ao estresse oxidativo, e eventualmente à ferroptose.

Outros trabalhos sugerem a modulação da ferroptose por microRNAs (miRNAs). MicroRNAs são uma classe de RNAs não codificantes que regulam a expressão gênica de maneira pós-traducional, regulando vários processos biológicos, incluindo a diferenciação, proliferação, apoptose e autofagia. A alteração de inúmeros miRNAs está associada à carcinogênese, incluindo a progressão do melanoma. Foi demonstrado que o miR-137 regula negativamente a ferroptose, e a sua inativação mediada por um antagomir endógeno, aumentou a sensibilidade das células de melanoma à ferroptose induzida por erastina e por RSL3 [8].

O canal ânion dependente de voltagem (VDAC) é um poro localizado na membrana externa da mitocôndria, permitindo a entrada e saída de íons e metabólitos. Consequentemente,

o VDAC desempenha papel importante na homeostasia, e sua desregulação está associada à morte celular. A erastina, ao ligar-se ao VDAC, degrada o canal e aumenta a sensibilidade à ferroptose. Em alguns casos, foi observada a resistência à erastina, a qual pode ser solucionada através da regulação negativa de Nedd4, proteína expressa em células precursoras neurais e que regula negativamente o desenvolvimento. A inibição de Nedd4 permitiu a interação entre a erastina e o VDAC, e a indução da ferroptose [7,9].

O gene *TP53* codifica a proteína p53, a qual é ativada em resposta a vários danos genotóxicos. A proteína p53 age como guardiã do genoma ao promover a parada no ciclo celular, recrutar enzimas de reparo do DNA e induzir a morte celular, caso as injúrias não consigam ser eliminadas. Apesar do papel de p53 na ferroptose não estar totalmente elucidado, existem evidências de que a sua ativação potencializa a ferroptose através da inibição da captação de cistina. Um estudo feito com as células cancerosas humanas H1299, células sem atividade de p53, demonstrou a aquisição de resistência ao tratamento com erastina. Por outro lado, na presença do p53, mais de 80% das células de carcinoma sofreram ferroptose [10,11].

Triagens genômicas com células que possuem apenas um conjunto de cromossomos (haplóides), identificaram com a tecnologia de edição de genes (CRISPR), duas enzimas associadas à indução da ferroptose, a ACSL 4 (acil-CoA sintase da família de cadeia longa membro 4) e a LPCAT3 (lisofosfatidilcolina aciltransferase 3), as quais são importantes alvo de terapia. Dessa forma, observamos mecanismos indutores e moduladores da ferroptose, os quais representam potenciais opções terapêuticas na luta contra o melanoma [10].

## 4 CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica evidenciou o potencial da ferroptose como uma promissora terapia anticancerígena, especialmente na superação da resistência ao tratamento do melanoma [1,2,3,4]. A modulação da concentração de ferro, dos peróxidos lipídicos e das EROs surge como estratégia relevante para indução da ferroptose, destacando compostos como erastina e RSL3 [5,6,7,8]. Além disso, a combinação com a imunoterapia mostrou-se eficaz ao aumentar a sensibilidade das células tumorais à ferroptose [7,9]. Estudos futuros devem focar na otimização dessas terapias combinadas e em estratégias para aplicação clínica. Agradecemos aos apoiadores deste trabalho, em especial à professora Fabiana H. Machado de Melo pela orientação, e à Universidade Santa Cecília pela oportunidade de engajamento científico.

## 5 REFERÊNCIAS


1. Vasquez-Vivar J, Shi Z, Tan S. Tetrahydrobiopterin in cell function and death mechanisms. Antioxid Redox Signal. 2022 Jul;37(1-3):171-83. doi: 10.1089/ars.2021.0136. Epub 2022 Jan 27. PMID: 34806400; PMCID: PMC9293684.
2. Zhao Y, Li Y, Zhang R, Wang F, Wang T, Jiao Y. The role of erastin in ferroptosis and its prospects in cancer therapy. Onco Targets Ther. 2020 Jun 11;13:5429-41. doi: 10.2147/OTT.S254995. PMID: 32606760; PMCID: PMC7295539.
3. Khorsandi K, Esfahani H, Ghamsari SK, et al. Targeting ferroptosis in melanoma: cancer therapeutics. Cell Commun Signal. 2023;21:337. doi: 10.1186/s12964-023-01296-w.
4. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. Nature. 2007 Feb 22;445(7130):851-7. doi: 10.1038/nature05661. PMID: 17314971.
5. Domingues B, Lopes JM, Soares P, Pópulo H. Melanoma treatment in review. Immunotargets Ther. June 7, 2018;7:35-49. doi: 10.2147/ITT.S134842. PMID: 29922629; PMCID: PMC5995433.
6. Gagliardi M, Saverio V, Monzani R, Ferrari E, Piacentini M, Corazzari M. Ferroptosis: a new unexpected chance to treat metastatic melanoma? Cell Cycle. 2020 Oct;19(19):2411-25. doi: 10.1080/15384101.2020.1806426. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32816618; PMCID: PMC7553499.
7. Yang Y, Luo M, Zhang K, et al. Nedd4 ubiquitylates VDAC2/3 to suppress erastin-induced ferroptosis in melanoma. Nat Commun. 2020;11:433. doi: 10.1038/s41467-020-14324-x.
8. Luo M, Wu L, Zhang K, Wang H, Zhang T, Gutierrez L, O'Connell D, Zhang P, Li Y, Gao T, Ren W, Yang Y. miR-137 regulates ferroptosis by targeting glutamine transporter SLC1A5 in melanoma. Cell Death Differ. 2018 Aug;25(8):1457-72. doi: 10.1038/s41418-017-0053-8. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29348676; PMCID: PMC6113319.
9. Feng Y, Madungwe NB, Imam Aliagan AD, Tombo N, Bopassa JC. Liproxstatin-1 protects mouse myocardium against ischemia/reperfusion injury by decreasing VDAC1 levels and restoring GPX4 levels. Biochem Biophys Res Commun. 2019 Dec 10;520(3):606-11. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.10.006. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31623831; PMCID: PMC7457545.
10. Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021 Apr;22(4):266-82. doi: 10.1038/s41580-020-00324-8. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33495651; PMCID: PMC8142022.
11. Jiang L, Kon N, Li T, Wang SJ, Su T, Hibshoosh H, Baer R, Gu W. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumor suppression. Nature. 2015 Apr 2;520(7545):57-62. doi: 10.1038/nature14344. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25799988; PMCID: PMC4455927.