A TETRAHIDROPTERINA COMO ESTRATÉGIA PARA SUPRIMIR A RESISTÊNCIA À FERROPTOSE NO MELANOMA

TETRAHYDROBIOPTERIN AS A STRATEGY TO OVERCOME FERROPTOSIS RESISTANCE IN MELANOMA

Lais Arnold de Sousa, Fabiana Henriques Machado de Melo

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina
E-mail para contato: arnoldlaissouza@gmail.com

RESUMO – O melanoma é caracterizado por uma elevada carga de mutações oncogênicas e pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio, as quais em conjunto favorecem a sobrevivência celular e a resistência à morte. A tetrahidrobiopterina (BH4) desempenha um papel central na manutenção da homeostasia redox, contribuindo com a progressão do melanoma. Em estágios metastáticos, os níveis aumentados de BH4 podem representar uma estratégia de resistência à ferroptose, forma de morte celular induzida por diferentes quimioterápicos e terapias-alvo. Dessa forma, a inibição da via da BH4 surge como uma estratégia terapêutica promissora, com potencial para superar a resistência à ferroptose e ampliar as opções de tratamento para pacientes com melanoma.

Palavras-chave: câncer; ferroptose; tetrahidrobiopterina; resistência; melanoma.

ABSTRACT – Melanoma is characterized by a high burden of oncogenic mutations and the accumulation of reactive oxygen species, which together promote cell survival and resistance to cell death. Tetrahydrobiopterin (BH4) plays a central role in maintaining redox homeostasis, contributing to melanoma progression. In metastatic stages, increased BH4 levels may represent a resistance strategy against ferroptosis, a form of cell death induced by various chemotherapeutic agents and targeted therapies. Thus, inhibition of the BH4 pathway emerges as a promising therapeutic strategy, with the potential to overcome ferroptosis resistance and expand treatment options for patients with melanoma.

Keywords: cancer; ferroptosis; tetrahydrobiopterin; resistance; melanoma.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença multifatorial e heterogênea, resultante da interação entre diferentes genes mutados ou alterados epigeneticamente e fatores ambientais, o que influencia diretamente a eficiência dos tratamentos disponíveis. Atualmente, representa um dos principais problemas de saúde pública no mundo, ocupando o segundo lugar em incidência e mortalidade, atrás apenas das doenças cardiovasculares. O *Global Cancer Observatory* estima que, em 2022, foram diagnosticados cerca de 19,9 milhões de casos de câncer em 185 países. A tendência projetada para 2025 é de aproximadamente 35,3 milhões de novos casos *(IARC, 2020)*.

O câncer compreende um grupo de doenças caracterizadas por múltiplos mecanismos moleculares que favorecem a proliferação e sobrevivência, evasão de controles fisiológicos de morte celular, reprogramação metabólica, entre outras alterações descritas nos *Hallmarks of Cancer (HANAHAN; 2011)*.

Um dos mecanismos de morte celular induzidos por diferentes quimioterápicos é a ferroptose, a qual é caracterizada pelo acúmulo de lipoperóxidos, cuja produção é dependente de ferro e de espécies reativas de oxigênio (EROs). Por outro lado, células tumorais desenvolvem estratégias para evitar a ferroptose, aumentando suas defesas antioxidantes para a manutenção da homeostasia redox.

Nesse contexto, destaca-se a tetrahidrobiopterina (BH4), cofator essencial para enzimas como a sintase de óxido nítrico (NOS) e a tirosina hidroxilase. A BH4 também possui propriedades antioxidantes diretas, neutralizando EROs e protegendo lipídios da peroxidação.

Embora o papel anti-ferroptótico da BH4 já tenha sido demonstrado em diferentes modelos experimentais, seu envolvimento como mecanismo de resistência à ferroptose no melanoma ainda não foi avaliado. Assim, o objetivo deste trabalho é investigar se a inibição da via de BH4 pode sensibilizar células de melanoma resistentes à ferroptose à morte celular.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse estudo trata-se de uma revisão bibliográfica voltada à análise da resistência à ferroptose no melanoma, com foco no envolvimento de BH4. A pesquisa foi realizada em bases de dados científicas, especialmente no PubMed, utilizando as seguintes palavras-chave: *tetrahydrobiopterin, metastatic melanoma, ferroptosis, cancer e ROS.* Foram priorizados artigos que abordam especificamente o papel de BH4 na ferroptose, com ênfase no melanoma, considerando apenas estudos em inglês. Também receberam destaque os estudos provenientes

do grupo de pesquisa no qual estou inserida, atualmente voltado para o estudo do melanoma metastático, sob orientação da Dra. Fabiana Henriques Machado de Melo. No total, foram selecionados 27 artigos para compor essa revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O melanoma cutâneo origina-se a partir de melanócitos, células localizadas na camada basal da epiderme e responsáveis pela produção da melanina, pigmento que confere cor à pele *(KIM et al., 2024)*. É o tipo mais agressivo de câncer de pele e em estágios avançados, a taxa de sobrevida em cinco anos pode ser inferior a 10%, sendo o melanoma responsável por cerca de 90% das mortes relacionadas ao câncer de pele *(NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2025)*.

A classificação histológica tradicionalmente agrupa os melanomas cutâneos em quatro principais subtipos: melanoma extensivo superficial (MES), lentigo maligno melanoma (LMM), melanoma nodular (MN) e melanoma acral lentiginoso (MAL). Essa divisão é baseada em características microscópicas do tumor, como padrão de crescimento, localização e morfologia das células, sendo amplamente aceita e utilizada na prática clínica e pesquisa.

De acordo com dados do GLOBOCAN 2022, foram estimados 331.722 novos casos de melanoma cutâneo no mundo. A Europa apresentou as maiores taxas de incidência, com 146.321 casos, seguida pela América do Norte (112.807 casos) e pela América Latina e Caribe (20.291 casos). O melanoma ocupa o 17º lugar no ranking global de incidência de câncer e o 22º lugar entre os tipos mais letais, com 58.667 mortes registradas mundialmente em 2022 *(IARC, 2022)*.

3.1 ALTERAÇÕES MOLECURES NO MELANOMA

Do ponto de vista genético, os melanomas cutâneos podem ser classificados em quatro subgrupos principais com base em seus perfis mutacionais: mutante *BRAF*, mutante *RAS* (*NRAS*), mutante *NF1* e triplo selvagem (*wild-type*), que não apresenta mutações nesses três genes principais (Cancer Genome Atlas Network, 2015).

Mirek et al. (2024) propuseram um painel de 22 genes relevantes no melanoma, distribuídos em três grupos: drivers, alvos terapêuticos e marcadores preditivos. Entre os drivers destacam-se *BRAF*, *NRAS*, *NF1*, *TP53* e *KIT* — sendo *BRAF* e *KIT* também explorados como alvos terapêuticos, junto a *PIK3CA*, *IDH1*, *ERBB4*, *PREX2*, *EGFR*, *CDK4* e *MET*. Genes associados à resistência à terapia-alvo incluem *PPP6C*, *CDKN2A*, *CCND1*, *MAP2K1*, *RAC1* e

PIK3CA, enquanto *ARID2* e *CTNNB1* relacionam-se à resistência à imunoterapia. O *PTEN* foi apontado como mediador de resistência em ambas as estratégias.

Umas das vias mais conhecidas envolvidas na progressão do melanoma cutâneo é a RAS/RAF/MEK/ERK, que apresenta hiperatividade em cerca de 80% desses melanomas, principalmente devido a mutações em *BRAF* e *NRAS (DEGIRMENCI U; et al., 2020)*. Essas alterações genéticas estão frequentemente associadas a exposições crônicas à radiação UV. As mutações em *BRAF* (especialmente *V600E*) ocorrem em cerca de 40-60% dos melanomas cutâneos, enquanto mutações em *NRAS* aparecem em aproximadamente 15-25% dos casos.

3.2 HOMEOSTASIA REDOX

A perda da homeostasia redox também é um outro mecanismo envolvido no desenvolvimento do melanoma cutâneo, pois EROs modulam vias de sinalização oncogênicas, contribuindo para a aquisição de habilidades associadas à transformação maligna e progressão do melanoma *(Soares, et al; 2022*).

No melanoma cutâneo, o ambiente oxidativo pode ser mantido pelos EROs resultantes da exposição à radiação ultravioleta, pela alta carga mutacional e pela síntese de melanina. O aumento da expressão e atividade da enzima NADPH oxidases (NOX) e a disfunção mitocondrial também contribuem com o acúmulo de EROs (Emmanueli et al., 2022; GE et al, 2024).

No entanto, para manter os níveis ideais de EROs, ou seja, suficientes para hiperativar vias de sinalização, mas não levar ao estresse oxidativo, as células de melanoma desenvolveram um robusto sistema antioxidante.

Uma das principais estratégias celulares de defesa contra os danos induzidos pelo acúmulo de EROs é a ativação do fator de transcrição NRF2 (*Nuclear factor erythroid 2–related factor 2*), que é codificado pelo gene *NFE2L2*. Em condições basais, o NRF2 permanece inativo no citoplasma; entretanto, diante do aumento dos níveis de EROs, ele se transloca para o núcleo e induz a expressão de genes que codificam enzimas antioxidantes. Além de seu papel clássico no controle do estresse oxidativo, estudos indicam que o NRF2 também regula a via GCH1/BH4. Análises de bioinformática identificaram um sítio de ligação de NRF2 no promotor proximal do gene *GCH1*, achado posteriormente confirmado por experimentos *in vitro*, que demonstraram correlação positiva entre os níveis de NRF2 e a expressão de *GCH1*.

O aumento da expressão de *GCHI* contribui diretamente com o aumento de BH4, reduzindo os danos causados pela radiação ionizante em fibroblastos epidérmicos e queratinócitos (XUE, 2017).

3.3 TETRAHIDROBIOPTERINA

A BH4 pode ser sintetizada por três vias principais: *de novo*, de recuperação e de reciclagem, conforme mostrado na **Figura 1** (Kraft et al., 2020). Na via *de novo*, a síntese inicia-se a partir da guanosina trifosfato (GTP), que é convertida em 7,8-di-hidroneopterina trifosfato pela enzima GTP-ciclohidrolase 1 (GTPCH1). Em seguida, ocorre a formação de 6-piruvoiltetrahidrobiopterina (6-PTP) pela ação da 6-piruvoil-tetrahidropterina sintase (PTPS), que finalmente é reduzida a BH4 pela sepiapterina redutase (SR). Na via de recuperação, a SR catalisa a redução da sepiapterina em dihidrobiopterina (BH2), que é subsequentemente convertida em BH4 pela dihidrofolato redutase (DHFR). Por fim, na via de reciclagem, o quinoide-BH2 pode ser reduzido novamente a BH4 pela dihidropteridina redutase (DHPR) (Kraft et al., 2020).

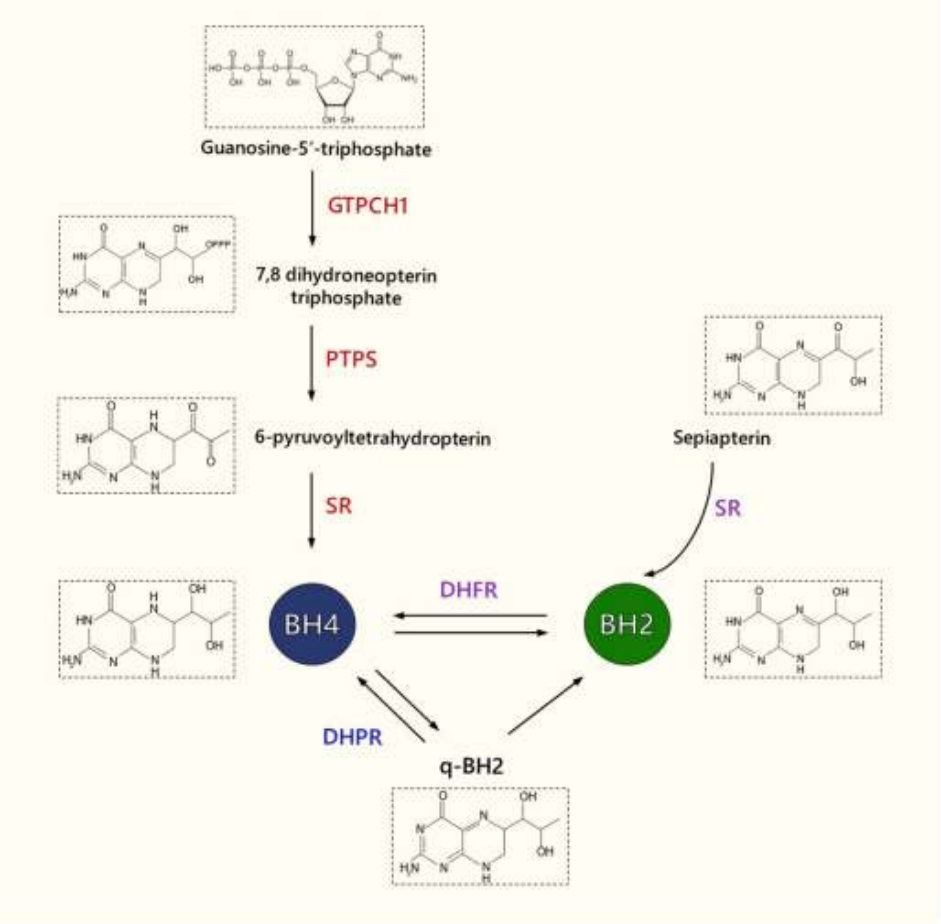
A BH4 é cofator de inúmeras enzimas, entre elas as sintases de óxido nítrico (NOSs), as quais sintetizam óxido nítrico (NO) a partir da L-arginina e do oxigênio. A BH4 atua como molécula antioxidante através da reatividade com espécies oxidantes, incluindo $O_2^{\bullet -}$, peroxinitrito ($ONOO^-$) e ferro (ZHANG et al., 2022), contribuindo, dessa forma, na manutenção da homeostase redox.

A BH4 promove a carcinogênese por diferentes mecanismos (Soares et al., 2022; ZHANG et al., 2022; GONÇALVES et al., 2021). Em modelos *in vivo* de mieloma múltiplo, observou-se que a BH4 estimula a proliferação celular e inibe a apoptose ao aumentar a resistência a estímulos pró-apoptóticos. Além disso, a BH4 eleva a expressão das deubiquitinases USP7 e USP46, modulando a atividade do proteassoma por meio da produção NO. Esse processo resulta na degradação de p53 e na ativação da via NF-κB, contribuindo para a progressão tumoral (Zhang et al., 2022).

Estudos com um modelo de progressão do melanoma humano — composto por linhagens que representam as fases RGP (*radial growth phase*), VGP (*vertical growth phase*) e metastática — indicaram que os efeitos da BH4 variam conforme o estágio tumoral. Na fase

metastática, verificou-se elevação da expressão de *GCH1*, acompanhada de aumento dos níveis de BH4 e da razão BH4:BH2, em relação aos melanócitos e à fase RGP.

Figura 1 -. **Vias de biossíntese da tetrahidrobiopterina.** Via *de novo* (vermelho): a tetrahidrobiopterina (BH4) é produzida a partir da guanosina-5´trifosfato (GTP) pelas enzimas GTP ciclohidrolase 1 (GTPCH1), 6-pirovil-tetra-hidrobiopterina sintase (PTPS) e sepiapterina redutase (SR). Via de salvamento (roxo): a sepiapterina é reduzida em dihidrobiopterina (BH2) pela SR, e BH2 é convertido em BH4 pela dihidrofolato redutase (DHFR). Via de reciclagem (azul): quinoide-BH2 (qBH2) é reduzido em BH4 pela dihidropteridina redutase (DHPR).



Curiosamente, o tratamento da linhagem RGP com BH4 resultou em redução do crescimento celular e da ativação das vias ERK e AKT, sugerindo um possível papel antitumoral nas fases iniciais. Em contraste, nas linhagens metastáticas, a inibição de GTPCH1 por DAHP levou à diminuição da viabilidade, da capacidade clonogênica e da ativação dessas mesmas vias, apontando que, em estágios avançados, a BH4 atua como promotora da progressão tumoral (Soares et al., 2022).

3.4 FERROPTOSE

A ferroptose é um tipo de morte celular regulada, dependente de ferro, caracterizada pela peroxidação lipídica (LPO) das membranas celulares, levando à ruptura da membrana plasmática e ao extravasamento do conteúdo intracelular (Song et al., 2024; Khorsandi et al., 2023). O ferro intracelular catalisa a LPO e contribui para o acúmulo de EROs. A desregulação da ferroportina (FPN), que atua como regulador negativo da ferroptose, está associada ao aumento do ferro intracelular. A FPN é uma proteína transportadora acoplada a enzimas ferroxidases, que convertem Fe^{2+} em Fe^{3+}, permitindo a ligação à transferrina e, assim, reduzindo os níveis de ferro intracelular (Song et al., 2024; Kuang et al., 2020).

O acúmulo de hidroperóxidos lipídicos (LOOHs) ocorre devido à redução da atividade da enzima antioxidante glutationa peroxidase 4 (GPX4), que depende da glutationa (GSH) como agente redutor. Na ausência de GPX4, os LOOHs não são eficientemente eliminados, resultando no acúmulo de peróxidos e na produção excessiva de EROs, o que promove a oxidação de lipídios poli-insaturados (PUFAs) presentes nas membranas celulares. Durante a LPO, EROs reagem com LOOHs, gerando aldeídos reativos como malondialdeído (MDA) e 4-hidroxinonenal (4-HNE), produtos tóxicos que contribuem para a ferroptose (KHORSANDI et al., 2023 e ZHENG, J; et al., 2025).

A ferroptose também pode ser evitada por vias antioxidantes paralelas como FSP1-CoQ10 e DHODH-CoQH2. Mais recentemente, foi mostrado que o eixo GCH1/BH4 age como um antioxidante lipídico, protegendo as membranas da peroxidação (KUANG, F; et al., 2020).

3.5 O PAPEL DA TETRAHIDROBIOPTERINA NA FERROPTOSE

Análises de enriquecimento de via revelaram que as vias biossintéticas de BH4 estão ativadas em células nas quais a GPX4 está inibida, sugerindo uma função anti-ferroptótica para a BH4.

O papel protetor do eixo GCH1/BH4 foi avaliado em fibroblastos mesenquimais tratados com os indutores de ferroptose RSL3 e IKE, e pela ablação de GPX4. A suplementação com BH4 preveniu a ferroptose de maneira dose-dependente frente aos diferentes indutores utilizados. Além disso, os metabólitos BH4 e BH2 foram caracterizados como potentes antioxidantes permeáveis à membrana plasmática, capazes de suprimir a peroxidação lipídica *(KRAFT et al., 2020).*

O tratamento com RSL3 associado à perda de *GCH1*, *SPR* ou *PTS* em células de leucemia linfoblástica aguda de células T (Jurkat), resultou na interrupção da proliferação celular. De maneira consistente, a deleção ou inibição farmacológica da SR reduziu os níveis de BH4, tornando as células mais sensíveis ao RSL3.

Em linhagens de câncer colorretal, o bloqueio do eixo GCH1/BH4 aumentou a ferroptose induzida por erastina, promovendo a ativação da ferritinofagia. O mesmo estudo demonstrou que a *GCH1* está associada à morte celular induzida por estresse oxidativo e à ligação do ferro ferroso, reforçando seu papel na regulação da ferroptose.

Além disso, a redução de GTPCH1 por siRNA resultou em um aumento moderado nos níveis da proteína NRF2, sugerindo que mecanismos de defesa antioxidante tentam compensar a perda do eixo GCH1/BH4 (Hu, 2022).

3.6 A RESISTÊNCIA À FERROPTOSE NO MELANOMA

A ferroptose representa uma estratégia terapêutica promissora contra o câncer, pois explora o microambiente tumoral oxidativo, característica intrínseca de neoplasias. No entanto, células tumorais podem desenvolver resistência à ferroptose por meio de adaptações moleculares e metabólicas, o que favorece a progressão tumoral e a resistência terapêutica (Nie et al., 2022; Wang et al., 2024).

As células de melanoma apresentam mecanismos que lhes permitem escapar da ferroptose em ambientes linfáticos, caracterizados por baixos níveis de ferro livre, mas com alta concentração de GSH e de ácidos graxos monoinsaturados (MUFAs), favorecendo a evasão tumoral *in vivo* (Khorsandi et al., 2023). Além disso, melanomas resistentes frequentemente apresentam aumento da expressão de *NFE2L2* e de genes antioxidantes (Wang et al., 2021). A alta expressão do transportador SLC7A11 também está associada à resistência à ferroptose, pois aumenta a captação de cistina e a síntese de GSH, protegendo contra o estresse oxidativo (Gagliardi et al., 2019; Khorsandi et al., 2023).

BH4 tem papel pró-tumoral no melanoma metastático, contribuindo para a sobrevivência celular via ERK (Soares et al., 2022). O aumento de sua síntese eleva o poder antioxidante dessas células e pode configurar como uma estratégia anti-ferroptótica no melanoma, representando um alvo terapêutico promissor.

4 CONCLUSÃO

Embora a ferroptose seja uma estratégia terapêutica promissora em modelos pré-clínicos de câncer, células de melanoma podem desenvolver mecanismos de resistência que limitam a sua eficácia. Nesse contexto, a BH4 emerge como reguladora crítica da homeostase redox, com capacidade anti-ferroptótica. Assim, a inibição das vias de BH4 representa um alvo terapêutico estratégico no melanoma, pois poderia reduzir a resistência tumoral à ferroptose e favorecer a morte celular.

5 REFERÊNCIAS

CARPENTER, E. L.; BECKER, A. L.; INDRA, A. K. NRF2 and key transcriptional targets in melanoma redox manipulation. Cancers (Basel), [S. l.], v. 14, n. 6, p. 1531, 16 mar. 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14061531.

CHAMMAS, R.; FOLGUEIRA, M. A. P.; VILLA, L. L., editores. Oncologia: Da molécula à Clínica. São Paulo: Editora dos Editores; 2022. 676 p. ISBN 6586098645.

EMANUELLI, M.; SARTINI, D.; MOLINELLI, E.; CAMPAGNA, R.; POZZI, V.; SALVOLINI, E.; SIMONETTI, O.; CAMPANATI, A.; OFFIDANI, A. The double-edged sword of oxidative stress in skin damage and melanoma: from physiopathology to therapeutical approaches. Antioxidants, v. 11, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/antiox11040612

GAGLIARDI, M.; COTELLA, D.; SANTORO, C.; CORÀ, D.; BARLEV, N.; PIACENTINI, M.; CORAZZARI, M. Aldo-keto reductases protect metastatic melanoma from ER stress-independent ferroptosis. Cell Death & Disease, v. 10, 2019. DOI: https://doi.org/10.1038/s41419-019-2143-7

GE, A. et al. Broadening horizons: the multifaceted role of ferroptosis in breast cancer. Frontiers in Immunology, Lausanne, v. 15, p. 1455741, 27 nov. 2024. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1455741.

GONÇALVES, D.A.; JASIULIONIS, M.G.; DE MELO, F.H.M. The Role of the BH4 Cofactor in Nitric Oxide Synthase Activity and Cancer Progression: Two Sides of the Same Coin. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 9546. https://doi.org/10.3390/ ijms22179546.

DEGIRMENCI U, WANG M, HU J. Targeting Aberrant RAS/RAF/MEK/ERK Signaling for Cancer Therapy. Cells. 2020 Jan 13;9(1):198. doi: 10.3390/cells9010198.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011. DOI:

HU Q, WEI W, WU D, HUANG F, LI M, LI W, YIN J, PENG Y, LU Y, ZHAO Q AND LIU L (2022) Blockade of GCH1/BH4 Axis Activates Ferritinophagy to Mitigate the Resistance of Colorectal Cancer to Erastin-Induced Ferroptosis. Front. Cell Dev. Biol. 10:810327. doi: 10.3389/fcell.2022.810327.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cancer Today – Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. Disponível em: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=populationAcesso em: 6 ago. 2025.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Brazil – Fact sheet. In: Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: IARC; 2022. Disponível em: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheet.pdf.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Melanoma of skin – Fact sheet. In: Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: IARC; 2022. Disponível em: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/16-melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf.
KHORSANDI, K.; ESFAHANI, H.; GHAMSARI, S. K.; LAKHSHEHEI, P. Targeting ferroptosis in melanoma: cancer therapeutics. Cell Communication and Signaling, London, v. 21, n. 1, p. 337, 23 nov. 2023. DOI: https://doi.org/10.1186/s12964-023-01296-w.
KHORSANDI, K.; ESFAHANI, H.; GHAMSARI, S. K.; LAKHSHEHEI, P. Targeting ferroptosis in melanoma: cancer therapeutics. Cell Communication and Signaling, v. 21, n. 1, p. 337, 2023. DOI: https://doi.org/10.1186/s12964-023-01296-w
KIM, H. J.; KIM, Y. H. Molecular Frontiers in Melanoma: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Advances. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 5, p. 2984, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms25052984.
. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38474231/.
KUANG, F.; LIU, J.; TANG, D.; KANG, R. Oxidative damage and antioxidant defense in ferroptosis. Frontiers in Cell and Developmental Biology, Lausanne, v. 8, p. 586578, 17 set. 2020. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2020.586578.
KRAFT, V. A. N. et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling. ACS Central Science, Washington, DC, v. 6, n. 1, p. 41-53, 22 jan. 2020. DOI: https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b01063.
MIREK, J.; BAL, W.; OLBRYT, M. Melanoma genomics – will we go beyond BRAF in clinics? Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, [S.l.], v. 150, n. 9, p. 433, 28 set. 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s00432-024-05957-2.
NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. Disponível em: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html.
NATIONAL CANCER INSTITUTE. Melanoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. 2025. Disponível em: https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq.
NATIONAL CANCER INSTITUTE – SEER TRAINING MODULES. Types of Melanoma. 2025. Disponível em: https://training.seer.cancer.gov/melanoma/intro/types.html.
SANTOS, L. J. S. et al. Melanoma cutâneo: revisão integrativa da literatura. Brazilian Journal of Health Review, v. 7, n. 1, p. 1511–1529, 2024. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/73571/51489.
NIE, Z.; CHEN, M.; GAO, Y.; HUANG, D.; CAO, H.; PENG, Y.; GUO, N.; WANG, F.; ZHANG, S. Ferroptosis and tumor drug resistance: current status and major challenges. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, 2022. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.879317
SOARES, J. P. M. et al. Disruption of redox homeostasis by alterations in nitric oxide synthase activity and tetrahydrobiopterin along with melanoma progression. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 11, p. 5979, 26 maio 2022.
SOULA, M.; WEBER, R. A.; ZILKA, O.; ALWASEEM, H.; LA, K.; YEN, F.; MOLINA, H.; GARCIA-BERMUDEZ, J.; PRATT, D. A.; BIRSOY, K. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers. Nature Chemical Biology, v. 16, n. 12, p. 1351-1360, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41589-020-0613-y.
SONG, Y. H. et al. Endogenous chemicals guard health through inhibiting ferroptotic cell death. BioFactors, Hoboken, v. 50, n. 2, p. 266-293, mar/abr. 2024. DOI: https://doi.org/10.1002/biof.2015.

VASQUEZ-VIVAR, J.; SHI, Z.; TAN, S. Tetrahydrobiopterin in Cell Function and Death Mechanisms. Antioxidants & Redox Signaling, v. 37, n. 1-3, p. 171-183, 2022. DOI: https://doi.org/10.1089/ars.2021.0136.
WANG, Y.; YU, G.; CHEN, X. Mechanism of ferroptosis resistance in cancer cells. *Cancer Drug Resistance*, v. 7, 2024. DOI: https://doi.org/10.20517/cdr.2024.127
WANG, S.; YI, X.; WU, Z.; GUO, S.; DAI, W.; WANG, H.; SHI, Q.; ZENG, K.; GUO, W.; LI, C. CAMKK2 defines ferroptosis sensitivity of melanoma cells by regulating AMPK-Nrf2 pathway. The Journal of Investigative Dermatology, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.05.025
WU, Y.; CHEN, P.; SUN, L.; YUAN, S.; CHENG, Z.; LU, L.; DU, H.; ZHAN, M. Sepiapterin reductase: Characteristics and role in diseases. Journal of Cellular and Molecular Medicine, v. 24, n. 17, p. 9495-9506, 2020. DOI: https://doi.org/10.1111/jcmm.15608.
XUE, J. et al. The Nrf2/GCH1/BH4 axis ameliorates radiation-induced skin injury by modulating the ROS cascade. Journal of Investigative Dermatology, v. 137, n. 10, p. 2059-2068, out. 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.019.
ZHANG, H.; CHEN, J.; ZHANG, M.; ZHAO, M.; ZHANG, L.; LIU, B.; WANG, S. Tetrahydrobiopterin induces proteasome inhibitor resistance and tumor progression in multiple myeloma. Medical Oncology, v. 39, n. 5, p. 55, 2022. DOI: https://doi.org/10.1007/s12032-021-01632-5.
ZHENG, J.; CONRAD, M. Ferroptosis: when metabolism meets cell death. Physiological Reviews, Bethesda, v. 105, n. 2, p. 651-706, 1 abr. 2025. DOI: https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2024.