

TETRAHIDROBIOPTERINA E RESISTÊNCIA À RADIOTERAPIA NO MELANOMA: UM ALVO EM POTENCIAL PARA A SENSIBILIZAÇÃO TUMORAL

TETRAHYDROBIOPTERIN AND RADIORESISTANCE IN MELANOMA: A POTENTIAL TARGET FOR TUMOR SENSITIZATION

Rafaela Fernandes Costa Martins, Fabiana Henriques Machado de Melo

Universidade Santa Cecília, Curso de Biomedicina
E-mail: rafaela.fcmartins10@gmail.com

RESUMO – O melanoma cutâneo é o tipo mais agressivo de câncer de pele e apresenta elevada resistência terapêutica, inclusive à radioterapia. Essa resistência está associada a diversos mecanismos adaptativos, entre eles o aumento da capacidade antioxidante das células tumorais. A tetrahidrobiopterina (BH4) é cofator da sintase de óxido nítrico e desempenha papel central na regulação da homeostasia redox, influenciando diretamente a sobrevivência e a resposta tumoral à radiação. Esse estudo avaliou, por meio de revisão bibliográfica, se a inibição da via de BH4 associada à radioterapia pode sensibilizar células de melanoma à radiação ionizante. Os resultados indicam que o eixo BH4/NO é um alvo promissor para aumentar a radiosensibilidade tumoral e potencializar a eficácia terapêutica no melanoma.

Palavras-chave: Melanoma; tetrahidrobiopterina; disfunção redox, estresse oxidativo, radioterapia.

ABSTRACT – Cutaneous melanoma is the most aggressive type of skin cancer and exhibits high therapeutic resistance, including to radiotherapy. This resistance is associated with several adaptive mechanisms, among which is the increased antioxidant capacity of tumor cells. Tetrahydrobiopterin (BH4) is a cofactor of nitric oxide synthase and plays a central role in regulating redox homeostasis, directly influencing tumor cell survival and response to radiation. This study, through a literature review, evaluated whether inhibition of the BH4 pathway in combination with radiotherapy could sensitize melanoma cells to ionizing radiation. The results indicate that the BH4/NO axis is a promising target to enhance tumor radiosensitivity and improve therapeutic efficacy in melanoma.

Keywords: Melanoma; tetrahydrobiopterin; redox homeostasis, oxidative stress, radiotherapy.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença multifatorial caracterizada por proliferação descontrolada, resistência à morte celular, reprogramação metabólica, instabilidade genômica, evasão da resposta imune, entre outras (Hanahan & Weinberg, 2011).

No Brasil, estima-se a ocorrência de 704 mil novos casos anuais até 2025, com destaque para o câncer de pele não melanoma (220 mil casos), seguido por mama e pulmão (INCA, 2022). Globalmente, a Organização Mundial da Saúde projeta aumento de 77% nos casos até 2050, passando de 20 milhões para 35,3 milhões (CNN BRASIL, 2024).

O melanoma cutâneo, originado nos melanócitos, representa a forma mais agressiva de câncer de pele devido à sua heterogeneidade, alta capacidade metastática e resistência a terapias. No Brasil, a estimativa é de 4,03 novos casos a cada 100 mil homens e 3,94 em mulheres (Oncoguia, 2020). Projeções apontam um aumento de 80% na mortalidade por melanoma em duas décadas (SBCO, 2023) e incremento global de 57% nos casos até 2040 (CNN BRASIL, 2024). Esses dados evidenciam a relevância do melanoma como problema de saúde pública e a urgência de estratégias inovadoras que ampliem a eficácia terapêutica.

Embora avanços tenham sido obtidos com imunoterapias e terapias-alvo, a resistência terapêutica do melanoma permanece como um dos maiores desafios clínicos, inclusive frente à radioterapia. Diferentes mecanismos associados ao desenvolvimento de resistência já foram descritos e têm sido alvo de estudos. Alterações em vias de sinalização, como RAS/RAF/MEK/ERK e PI3K/AKT/mTOR, favorecem reparo de DNA, sobrevivência celular e evasão apoptótica (Hashemi et al., 2024; Guo et al. 2021). Paralelamente, o desequilíbrio redox, marcado pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), contribui para instabilidade genômica e progressão tumoral, limitando a resposta aos tratamentos disponíveis.

Nesse contexto, a tetrahidrobiopterina (BH4), cofator essencial da sintase de óxido nítrico (NOS), têm se destacado como reguladora do equilíbrio redox. Sua deficiência está associada à disfunção da NOS, aumento da produção de EROs e progressão tumoral (Gonçalves et al., 2021; Melo, et al., 2021). Baseando-se nessas evidências, o objetivo do trabalho foi investigar se a modulação do metabolismo de BH4 aumentaria a eficiência da radioterapia no melanoma

ao redefinir a homeostase redox tumoral e tornar as células malignas mais vulneráveis ao estresse induzido pela radiação ionizante.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia utilizada para a realização deste trabalho baseou-se em uma revisão da literatura, utilizando artigos acadêmicos publicados na National Library of Medicine (PubMed), além de sites de notícias, como a CNN Brasil. As pesquisas foram realizadas a partir de combinações de palavras-chave, como “*MAPK signaling*”, “*tetrahydrobiopterin*”, “*redox homeostasis*”, “*oxidative stress*”, “*radiotherapy*” e “*melanoma*”, considerando artigos e publicações em português e em inglês. Como critério de seleção, priorizaram-se as publicações mais recentes e os artigos que abordavam o tema de forma clara e direta, alinhando-se aos objetivos do estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O melanoma é um tumor maligno originado nos melanócitos, células produtoras de melanina localizadas na camada basal da epiderme. É considerado o tipo mais agressivo de câncer de pele devido à sua alta capacidade proliferativa, quimioresistência e invasão tecidual. Apesar de corresponder a apenas 1-3% dos casos diagnosticados, é responsável por cerca de 90% das mortes. No entanto, possui um bom prognóstico quando diagnosticado e tratado de forma precoce (Oncoguia, 2020). Já foram descritos seis tipos histológicos de melanoma cutâneo, sendo eles: melanoma extensivo superficial (MES); melanoma nodular (MN); melanoma lentigo maligno (MLM); melanoma acral lentiginoso (MAL); melanoma amelanótico e melanoma desmoplásico (mais raros) (MSKCC, 2025).

A progressão do melanoma cutâneo, que inicia geralmente na fase de crescimento radial (RGP) e evolui para a fase de crescimento vertical (VGP), pode ser relacionada ao estadiamento clínico definido pela classificação internacional da AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), que varia de 0 a IV. Na RGP, tipicamente associada aos estágios iniciais (0 e I), o crescimento é predominantemente lateral, com baixo risco metastático — embora o estágio I seja considerado invasivo por já poder atingir a derme. Já na VGP, mais comum nos estágios II

a IV, observa-se invasão profunda da derme, formação de nódulos e maior potencial metastático, caracterizando uma fase de pior prognóstico (Elder et al., 2020).

O principal fator de risco para o desenvolvimento de alguns tipos de melanoma cutâneo é a exposição prolongada à luz ultravioleta (UV), a qual tem a capacidade de induzir mutações de forma direta e indireta através da formação de EROs, além de reprogramar o epigenoma (Cooper & Krishnamurthy, 2025; Campos et al., 2007). O MES, cujo desenvolvimento está associado à exposição à luz UV, é o mais comum dentre os subtipos do melanoma cutâneo, representando 70% dos casos (Elder et al., 2020).

A classificação molecular tradicional do melanoma, amplamente aceita e utilizada em pesquisa e clínica, divide os tumores em quatro subgrupos principais: *BRAF*-mutado, *RAS*-mutado (principalmente *NRAS*), *NF1*-mutado e triplo *wild-type* (sem mutações nesses três genes). Essa abordagem é baseada em grandes estudos genômicos, como o *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), e serve como referência para estratificação molecular, prognóstico e seleção terapêutica.

Segundo a Sociedade Europeia de Medicina Oncológica (*European Society for Medical Oncology - ESMO*), o tratamento do melanoma cutâneo é definido principalmente pelo estágio da doença, pelas características tumorais — como mutações em *BRAF* — e pelas condições clínicas do paciente. Os recursos mais empregados na prática clínica são a cirurgia, a imunoterapia, as terapias alvo e a radioterapia. Nos estágios iniciais, o diagnóstico preciso permite, na maioria dos casos, a cura por meio de excisão cirúrgica. Contudo, em tumores mais agressivos ou avançados, o tratamento exige abordagens combinadas.

3.1 Melanoma e Vias de Sinalização

A via MAPK/ERK é o principal eixo molecular envolvido na melanomagenese e induz a transcrição de genes que estimulam a proliferação e sobrevivência de melanócitos (Guo et al. 2021). No melanoma, a via MAPK frequentemente se encontra hiperativada por mutações em *BRAF* ou *NRAS*, resultando em ativação constitutiva da cascata. A mutação *BRAFV600E* — substituição do ácido glutâmico por valina no códon 600 — ocorre em 40–60% dos melanomas

cutâneos, principalmente no subtipo MES, e é acompanhada por outras variantes como *V600K*, *V600R* e *V600D* (Guo et al. 2021).

A via de sinalização do AKT, também conhecida como PKB (proteína quinase B), desempenha papel crucial em diversos processos celulares, incluindo crescimento, proliferação, sobrevivência e regulação do metabolismo. A ativação aberrante dessa via está frequentemente associada à perda da função do gene supressor tumoral *PTEN*, o qual bloqueia a ativação de AKT (Hashemi et al., 2024).

Essas vias de sinalização são moduladas por EROs, que se acumulam ao longo da melanomagenese e contribuem diretamente para a transformação maligna dos melanócitos, a instabilidade genômica e a progressão do melanoma, incluindo a aquisição de resistência terapêutica (Zhang, et al., 2017; Gupta et al., 2015).

O aumento da produção de EROs está intimamente associado à exposição prolongada à radiação UV e à síntese da melanina por vias intrinsecamente oxidativas. A perda da homeostasia redox é intensificada pelo aumento da atividade da enzima NADPH oxidase, disfunção mitocondrial e da NOS, processo chamado de desacoplamento (Gonçalves et al., 2019; Gonçalves et al, 2021; Soares et al., 2022). Além disso, as células de melanoma aumentam sua capacidade antioxidante para manutenção dos níveis ideais de EROs e para evitar o estresse oxidativo, o qual pode levar à morte celular. A principal resposta antioxidante do melanoma é controlada pelo fator de transcrição NRF2, o qual está superexpresso nos estágios mais avançados do melanoma, favorecendo a invasão, a metástase e a resistência a terapias, entre elas, a radioterapia (Papadopoulos et al., 2023).

3.2 Tetrahidrobiopterina

A BH4 é um cofator essencial em diversas reações enzimáticas como na produção de óxido nítrico (NO) e neurotransmissores. Além disso, tem propriedades antioxidantes, ajudando a neutralizar EROs e prevenindo a peroxidação lipídica. A quantidade intracelular de BH4 é rigidamente controlada pela via de síntese *de novo*, via de salvamento e via de reciclagem. Na via *de novo*, ocorre a partir do GTP, por meio das enzimas GTP ciclodrolase I (GTPCH1), 6-piruvil-tetrahidropterina sintase (PTPS) e sepiapterina redutase (SR). Também pode ser

regenerada pela via de salvamento, onde a diidrofolato redutase (DHFR) reduz BH2 em BH4, e pela via de reciclagem, que regenera BH4 a partir de quinoide-BH2 pela DHPR (Gonçalves, et al., 2021). A expressão e atividade da GTPCH1 é regulada por inúmeros mecanismos, entre eles o fator de transcrição NRF2 e por citocinas pró-inflamatórias (Xue, et al., 2017).

Como cofator essencial da NOS, mantém a produção adequada de NO ao estabilizar a NOS e impedir a formação de ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), prevenindo o desacoplamento (Gonçalves, et al., 2019). No entanto, BH4 é espontaneamente oxidada à BH2, e, embora BH2 tenha afinidade semelhante ao sítio da NOS, ela não é funcional na produção de NO. Dessa forma, a atividade adequada da NOS depende da razão BH4:BH2 (Melo et al., 2021).

No contexto oncológico, o desequilíbrio entre os níveis de NO e EROs favorece a carcinogênese. O NO apresenta efeitos ambíguos, podendo estabilizar p53 e induzir apoptose ou favorecer angiogênese, proliferação e metástase, dependendo do microambiente tumoral. Enquanto que, em níveis fisiológicos, EROs modulam vias de sinalização, o aumento hiperativa sinais oncogênicos e o acúmulo leva ao estresse oxidativo (Mijatovic et al., 2020). Portanto, a manutenção do equilíbrio redox é essencial para a sobrevivência celular.

O desbalanço redox característico do melanoma pode reduzir a biodisponibilidade de BH4, levando ao desacoplamento e à instalação de um ciclo vicioso que contribui para o aumento progressivo de EROs. Além disso, alterações na síntese, recuperação e reciclagem de BH4 também favorecem a disfunção da NOS, contribuindo para o aumento dos níveis de EROs e, conseqüentemente, para o desenvolvimento do melanoma (Melo et al., 2021). Inúmeras evidências demonstraram o papel da BH4 e da NOS na tumorigênese, o que está relacionado à proliferação contínua, angiogênese, quimiorresistência e metástases (Gonçalves et al., 2019; Soares et al., 2021; Melo et al., 2021). Dados do nosso grupo reportaram a associação entre alterações nos níveis de BH4 na progressão do melanoma. Foi observado que o desacoplamento da NOS contribui para a transformação maligna de melanócitos (Campos et al., 2007), no entanto, o efeito de BH4 no desenvolvimento do melanoma depende do estadiamento. Nas fases iniciais, BH4 tem papel anti-tumoral, enquanto que na fase metastática, promove a progressão do melanoma (Soares et al., 2021).

Corroborando os nossos dados, outros trabalhos sugeriram o papel paradoxal de BH4 em outros tipos de cânceres, utilizando abordagens farmacológicas – como a suplementação com DAHP; tratamento com BH4 e L-sepiapterina (L-sep); SPRI3 e sulfassalazina (inibidores da SR) – além de estratégias de silenciamento ou superexpressão de *GCHI* ou *SPR* (Mooney et al., 2019; Soares et al., 2021; Gonçalves et al., 2021; Zhang et al., 2022). A função dual de BH4 pode ser causada pelas diferentes vias de sinalização oncogênica associadas à formação desses cânceres, as quais podem ser moduladas pelo balanço redox.

3.3 Tetrahidrobiopterina na defesa antioxidante causada pela radiação ionizante

A radiação ionizante leva ao acúmulo de EROs, causando estresse oxidativo severo, danos ao DNA, disfunção mitocondrial e morte celular. Enquanto que BH4 atua como um antioxidante por diferentes vias, entre elas manter a função da NOS e a síntese NO, o qual tem papel citoprotetor (Ghosh, et al., 2019; Feng et al., 2021).

Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a exposição à radiação causa a redução de BH4 por diferentes mecanismos, impactando a resposta celular à radiação (Xue et al., 2017; Thabet et al., 2021). A principal via é a oxidação direta de BH4 a formas inativas, como a BH2, o que leva ao desacoplamento e à geração de $O_2^{\bullet-}$ ao invés de NO. Esse processo cria um ciclo vicioso: o aumento de EROs promove maior oxidação de BH4, perpetuando sua deficiência local e agravando o estresse oxidativo e o dano celular (Berbée et al., 2010).

A restauração dos níveis intracelulares de BH4 — por suplementação direta, por precursores como a L-sep ou pela superexpressão de *GCHI* — reduz EROs, melhora a viabilidade celular e protege contra a apoptose, demonstrando o potencial terapêutico da modulação do eixo NO/BH4 na proteção contra danos induzidos pela radiação. Assim, a manutenção da disponibilidade de BH4 é fundamental para preservar a função da NOS, prevenir a formação exacerbada de EROs e favorecer a produção adequada de NO.

Em um modelo de fibrose pulmonar causada pela radiação, o efeito protetor de BH4 está associado à S-nitrosilação de proteínas, como a lactato desidrogenase, que contribui para limitar a produção de EROs e os danos pulmonares (Feng, et al., 2024). A modulação do eixo BH4/NO resultou também em redução significativa da apoptose e melhora da viabilidade neuronal após irradiação, confirmando o papel central do BH4 como agente radioprotetor (Thabet et al., 2021).

Em queratinócitos e fibroblastos epidérmicos, a exposição à radiação ionizante reduziu os níveis de BH4 devido à diminuição da enzima GTPCH1, favorecendo o acúmulo de EROs e lesões celulares. A suplementação exógena com BH4 ou a superexpressão de *GCHI* restauraram os níveis de NO e diminuíram EROs, protegendo contra os danos cutâneos causados pela radiação ao manter a função mitocondrial e a do retículo endoplasmático, além de suprimir a apoptose (Xue, et al., 2017).

Por outro lado, a L-sep, tem se destacado como um agente capaz de modular o eixo BH4/NO com impacto direto na microvasculatura tumoral. De Bock et al (2023) evidenciaram que a L-sep reestabelece a atividade da eNOS, promovendo a produção adequada de NO nas células endoteliais do microambiente tumoral. Esse efeito leva à normalização da vasculatura tumoral, aumentando a perfusão sanguínea e melhorando a entrega de fármacos, o que potencializa a eficácia da quimioterapia (De Bock et al., 2023). A redução da hipóxia também torna as células tumorais mais sensíveis à apoptose causada pela radioterapia, pois a produção de EROs é potencializada na presença de oxigênio.

Como mencionado anteriormente, a função da BH4 na carcinogênese depende do contexto molecular específico de cada tipo de câncer, bem como do estadiamento tumoral. Em diversos tipos de câncer, incluindo o melanoma metastático, foi relatado o aumento da expressão das enzimas envolvidas na síntese e regeneração da BH4, o que pode representar um mecanismo adaptativo de defesa contra o estresse oxidativo, reduzindo a morte celular. Nesse contexto, a redução dos níveis de BH4 no melanoma metastático poderia representar uma estratégia terapêutica eficaz ao diminuir a sobrevivência celular por meio da amplificação dos efeitos da radioterapia.

Esses achados evidenciam a natureza paradoxal do papel da BH4 na resposta tumoral à radiação. A redução dos níveis de BH4 pode, por um lado, intensificar o estresse oxidativo e

comprometer a defesa antioxidante das células tumorais, aumentando sua suscetibilidade ao dano induzido pela radiação. No entanto, a deficiência de BH4 também prejudica a função endotelial e a biodisponibilidade de NO, promovendo desorganização vascular e hipóxia — condições que limitam a geração de EROs e, conseqüentemente, reduzem a eficácia da radioterapia.

Portanto, a BH4 emerge como uma moduladora crítica da resposta radioterápica, equilibrando os efeitos oxidativos e a oxigenação tumoral. A compreensão desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que explorem esse equilíbrio, otimizando a radiosensibilidade tumoral sem comprometer a integridade dos tecidos normais.

4 CONCLUSÃO

O eixo BH4/NO se destaca não apenas como alvo antioxidante, mas como regulador integrado do metabolismo redox e da dinâmica vascular no contexto da radioterapia. Dessa forma, a modulação dos níveis de BH4 no microambiente tumoral configura-se como uma estratégia terapêutica promissora em melanomas mais agressivos ao potencializar os efeitos da radioterapia.

5 REFERÊNCIAS

Berbée, M. et al. Novel strategies to ameliorate radiation injury: a possible role for tetrahydrobiopterin. *Current Drug Targets*, v. 11, n. 11, p. 1366–1374, 2010.

Brazilian Society of Oncological Surgery. Melanoma deaths in Brazil could increase by 80% in two decades, points out WHO's Cancer Tomorrow, 2023.

Campos, A. C. et al. Oxidative stress modulates DNA methylation during melanocyte anchorage blockade associated with malignant transformation. *Neoplasia*, v. 9, n. 12, p. 1111–1121, 2007.

Cooper, Benjamin R.; Krishnamurthy, Karthik. *Overview of Environmental Skin Cancer Risks*. StatPearls Publishing; 2025.

De Bock, M. et al. Tetrahydrobiopterin normalizes tumour vasculature and promotes chemotherapy and radiation responses. *Nature Biomedical Engineering*, v. 7, p. 368–384, 2023.

Elder, D. E., Bastian, B. C., Cree, I. A., Massi, D., Scolyer, R. A. (2020). The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9

Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 144(4), 500-522. doi:10.5858/arpa.2019-0561-RA

Feng, Y. et al. The critical role of tetrahydrobiopterin (BH4) metabolism in modulating radiosensitivity: BH4/NOS axis as an angel or a devil. *Frontiers in Oncology*, v. 11, p. 720632, 2021.

Feng, Y. et al. Tetrahydrobiopterin metabolism attenuates ROS generation and radiosensitivity through LDHA S-nitrosylation: novel insight into radiogenic lung injury. *Experimental & Molecular Medicine*, v. 56, p. 1107–1122, 2024.

Gonçalves, D. A. et al. Imbalance between nitric oxide and superoxide anion induced by uncoupled nitric oxide synthase contributes to human melanoma development. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 115, p. 105592, 2019.

Gonçalves, D. A.; Jasiulionis, M. G.; Melo, F. H. M. de. The role of the BH4 cofactor in nitric oxide synthase activity and cancer progression: two sides of the same coin. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 17, p. 9546, 2021.

Guo, Weinan; Wang, Huina; Li, Chunying. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 6, n. 1, art. 424, 2021.

Ghosh, A. et al. (2019). National Library of Medicine (PubMed). Tetrahydrobiopterin protects against radiation-induced oxidative damage in endothelial cells. *Antioxidants and Redox Signaling*. Hanahan, D.; Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.

Hashemi, Mehrdad et al. Emerging roles of non-coding RNAs in modulating the PI3K/Akt pathway in cancer. *Noncoding RNA Research*, v. 10, p. 1–15, 2024.

Howard, J. Global cancer cases are expected to increase 77% by 2050, study shows. *CNN Brasil*, April 8, 2024.

Instituto Nacional de Câncer (Brazil). INCA estimates 704 thousand cancer cases per year in Brazil by 2025. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

Melo, F. H.; et al. Metastatic melanoma progression is associated with increased tetrahydrobiopterin levels and endothelial nitric oxide synthase uncoupling. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 17, p. 9556, 2021.

Melo, F. H. M. de; Jasiulionis, M. G. Modulation of the nitric oxide–BH4 axis in apoptosis and cancer progression. *Biochemical Pharmacology*, v. 187, p. 114380, 2021.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Types of melanoma. MSKCC, 2025.

Mijatović, S. et al. The dual role of nitric oxide and reactive oxygen species in solid tumors. *Antioxidants*, v. 9, p. 374, 2020.

Mooney, M. R. et al. Anti-tumor effect of sulfasalazine in neuroblastoma. *Biochemical Pharmacology*, v. 167, p. 1-10, 2019.

Oncoguia. Melanoma skin cancer statistics, 2020.

Papadopoulos, P. et al. The dual role of Nrf2 in melanoma: a systematic review. *Antioxidants*, v. 12, n. 8, p. 1634, 2023.

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.

Thabet, N. M. et al. Modulation of the nitric oxide/BH4 pathway protects against irradiation-induced neuronal damage. *Neurochemical Research*, v. 46, n. 7, p. 1641–1658, 2021.

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, p. 2059–2068, 2017.

Zhang, J.; et al. Chaetocin induces apoptosis in human melanoma cells through the generation of reactive oxygen species and the intrinsic mitochondrial pathway and exerts its anti-tumor activity in vivo. *PLOS ONE*, v. 12, n. 4, p. e0175950, 2017.

Zhang, X. et al. Ferroptosis: A new therapeutic target for bladder cancer. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 1043283, 2022.