

INIBIÇÃO DA TETRAHIDROBIOPTERINA COMO ESTRATÉGIA PARA SENSIBILIZAR À FERROPTOSE E BLOQUEAR A PROGRESSÃO DO MELANOMA METASTÁTICO

INHIBITION OF TETRAHYDROBIOPTERIN AS A STRATEGY TO SENSITIZE TO FERROPTOSIS AND BLOCK THE PROGRESSION OF METASTATIC MELANOMA

Eduarda Maria de Jesus Paula, Fabiana Henriques Machado de Melo

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

RESUMO – A desregulação do metabolismo redox associada à ativação da via MAPK/ERK favorece a progressão tumoral e a resistência terapêutica do melanoma. A tetrahidrobiopterina (BH4) atua na manutenção da homeostase redox, como antioxidante e reguladora da ferroptose, morte celular dependente da peroxidação lipídica e do acúmulo de ferro. No melanoma metastático, o aumento de BH4 promove sobrevivência e crescimento celular por meio da ativação de ERK, sugerindo função pró-tumoral. A inibição de BH4 resulta no aumento de espécies reativas de oxigênio, o que pode favorecer a ferroptose. Assim, a via da BH4 surge como um alvo promissor para estratégias terapêuticas voltadas à sensibilização do melanoma metastático à ferroptose.

Palavras-chave: Câncer; melanoma; ferroptose; tetrahidrobiopterina.

ABSTRACT – Dysregulation of redox metabolism associated with activation of the MAPK/ERK pathway promotes melanoma progression and therapeutic resistance. Tetrahydrobiopterin (BH4) contributes to maintaining redox homeostasis, acting as an antioxidant and regulator of ferroptosis, a form of cell death dependent on lipid peroxidation and iron accumulation. In metastatic melanoma, increased BH4 levels promote cell survival and growth through ERK activation, suggesting a pro-tumoral function. Inhibition of BH4 increases reactive oxygen species, which may favor ferroptosis. Thus, the BH4 pathway emerges as a promising therapeutic target to sensitize metastatic melanoma to ferroptosis.

Keywords: Cancer; melanoma; ferroptosis; tetrahydrobiopterin.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pele é a neoplasia maligna mais frequente em humanos, sendo classificado principalmente em câncer de pele não melanoma e melanoma (Elgamal et al., 2013). Entre esses subtipos, o melanoma, embora represente apenas 1% a 3% dos casos, destaca-se por sua heterogeneidade e elevado potencial metastático, o que o torna o mais agressivo (Tasdogan et al., 2020) e responsável por cerca de 90% das mortes relacionadas ao câncer de pele (Pangilinan; Klionsky; Liang, 2024).

A relevância do melanoma para a saúde pública é evidenciada pelos dados globais: em 2020, foram registrados 324.635 novos casos e 57.043 óbitos em todo o mundo, com projeções que apontam para 510.000 casos e 96.000 mortes até 2040 (Di Donato et al., 2025). No Brasil, a incidência também é expressiva, alcançando taxas de 4,03 e 3,94 por 100.000 habitantes em homens e mulheres, respectivamente (Nader Marta et al., 2020).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Uma revisão bibliográfica foi realizada para aprofundar o conhecimento sobre o papel da ferroptose no melanoma. Foram selecionados artigos nas bases Scielo, PubMed, Nature e Web of Science, utilizando as palavras chaves: "melanoma and ferroptosis", "erastin", "cancer", "ferroptosis", "tetrahydrobiopterin" e "RSL3". Os critérios de inclusão priorizaram estudos que elucidassem os mecanismos da ferroptose e da BH4 e suas potencialidades terapêuticas contra o melanoma.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O melanoma cutâneo tem origem na transformação maligna dos melanócitos localizados na camada basal da epiderme, sendo a radiação ultravioleta (UV) o principal fator de risco, em razão de sua capacidade de induzir mutações e estresse oxidativo (Arslanbaeva et al., 2020). Morfologicamente, é classificado em quatro subtipos principais: melanoma de extensão superficial (MES), melanoma nodular (MN), lentigo maligno melanoma (LMM) e melanoma acral lentiginoso (MAL), dos quais o MES é o mais prevalente, correspondendo a cerca de 70% dos casos (Markovic et al., 2007).

Do ponto de vista genético, o melanoma apresenta alta taxa de mutações, com alterações predominantes em oncogenes e genes supressores tumorais. Os principais subgrupos incluem: mutante *BRAF*, mutante *RAS*, mutante *NF1* e triplo selvagem (Cancer Genome Atlas Network, 2015). Além disso, mutações em genes como *PPP6C*, *RAC1*, *SNX31*, *TACC1*, *ATK19*, *MAP2K1*, *STK19* e *ARID2* contribuem para sua heterogeneidade (Hodis et al., 2012). Mais recentemente, um painel de 22 genes foi proposto (Mirek et al., 2024), abrangendo drivers (*BRAF*, *NRAS*, *NF1*, *TP53*, *KIT*), alvos terapêuticos (*PIK3CA*, *IDH1*, *ERBB4*, *EGFR*, *CDK4*, *MET*) e marcadores de resposta. Genes associados à resistência terapêutica incluem *PPP6C*, *CDKN2A*, *CCND1*, *MAP2K1*, *RAC1* e *PIK3CA* (terapia-alvo), bem como *ARID2* e *CTNNB1* (imunoterapia); *PTEN* está relacionado à resistência em ambos os contextos.

Mutações nesses genes estão associadas à superativação de vias oncogênicas como PI3K/AKT, MAPK/ERK e NF-κB (Eddy et al., 2021), contribuindo com a melanomagenese. Além disso, as espécies reativas de oxigênio (EROs) modulam a sinalização celular, alterando processos biológicos críticos no desenvolvimento do melanoma (Arslanbaeva et al., 2020; Carvalho et al., 2024).

A via MAPK/ERK é a principal, desencadeando a cascata RAS–RAF–MEK–ERK, que regula genes envolvidos no ciclo celular, proliferação e sobrevivência (Eddy et al., 2021). Mutações em *BRAF* e *NRAS* promovem ativação constitutiva da via, sendo a variante *BRAFV600E* observada em 40–60% dos casos.

A via PI3K/AKT, também frequentemente ativada, regula sobrevivência, metabolismo e resistência à apoptose. Alterações incluem perda de *PTEN*, um gene supressor de tumor, que normalmente inibe a ativação de AKT (Hashemi et al., 2024).

A via NF-κB, ativada por citocinas secretadas pelas células tumorais ou pelo microambiente, contribui para inflamação, evasão imune e resistência terapêutica, embora seus mecanismos ainda estejam sendo elucidados (Cerezo-Wallis et al., 2020).

A homeostasia redox depende do equilíbrio entre produção e eliminação de EROs, sendo regulada principalmente pelo sistema da glutatona (GSH) (Arslanbaeva et al., 2020; Ghoneum et al., 2020). O desequilíbrio redox leva ao acúmulo de EROs, contribuindo para todas as etapas da melanomagenese e resistência terapêutica (Ghoneum et al., 2020).

No melanoma, o acúmulo de EROs resulta da exposição à radiação UV, que acentua a instabilidade genômica nos melanócitos (Gieniusz et al., 2024), ativa vias oncogênicas como

MAPK e promove alterações epigenéticas (Carvalho et al., 2024; Campos et al., 2007). Outras fontes incluem aumento da expressão e atividade da NADPH oxidase, disfunção mitocondrial (Azouzi et al., 2017) e desregulação da sintase de óxido nítrico (NOS), cuja disfunção também gera EROs (Gonçalves et al., 2019; Gonçalves et al., 2021; Soares et al., 2022). Para controlar o estresse oxidativo, células de melanoma amplificam suas defesas antioxidantes, mantendo níveis de EROs que favorecem proliferação, sobrevivência e evasão da morte celular (Arslanbaeva et al., 2020; Carvalho et al., 2024).

A principal resposta antioxidante é mediada pelo fator NRF2, que reprograma o metabolismo para produção de NADPH, GSH e enzimas como SOD, CAT e GPx. A alta expressão de *NFE2L2*, que codifica a proteína NRF2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) está associada a invasividade e pior prognóstico (Carpenter et al., 2022). Além disso, NRF2 regula a expressão de *GCHI* em queratinócitos e fibroblastos, restaurando a síntese de tetrahydrobiopterina (BH4), que atua como cofator da NOS e antioxidante. O eixo GCHI/BH4 protege contra danos oxidativos induzidos por UV (Xue et al., 2017). Assim, considerando a ativação aberrante de NRF2 e o papel de BH4, torna-se relevante investigar sua função no melanoma.

A BH4 é sintetizada por três vias: *de novo*, dependente de GTPCH1 (GTP ciclohidrolase I, codificada pelo gene *GCHI*), 6-piruvil-tetrahydropterina sintase (PTPS) e sepiapterina redutase (SR); de salvamento, que converte sepiapterina em BH2 via SR e depois em BH4 pela dihidrofolato redutase (DHFR); e de reciclagem, que regenera BH4 a partir de quinonoide dihydrobiopterina (qBH2) pela dihydropteridina redutase (DHPR) (Melo et al., 2021; Bendall et al., 2014).

A BH4 atua como cofator essencial para hidroxilases envolvidas na síntese de neurotransmissores e, de forma crítica, para a atividade da NOS, estabilizando sua forma dimérica e promovendo a ligação do substrato L-arginina (Bendall et al., 2014). Além disso, exerce função antioxidante na manutenção da homeostase redox. Entretanto, a BH4 é altamente suscetível à oxidação, formando BH2, que compete pelo sítio ativo da NOS, mas é inativo na produção de óxido nítrico (NO). Assim, a função da NOS depende da razão BH4:BH2 (Melo et al., 2021). Em ambientes pró-oxidantes, como no melanoma, a redução da biodisponibilidade de BH4 leva ao desacoplamento da NOS, resultando em menor produção de NO e maior

geração de ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o que intensifica o estresse oxidativo, a perda da homeostase redox e a progressão tumoral (Yuyun et al., 2018; Gonçalves et al., 2019).

O equilíbrio entre NO e EROs é fundamental para a homeostase redox; em concentrações fisiológicas, essas moléculas modulam vias de sinalização, mas seu desequilíbrio favorece a carcinogênese. Altos níveis de NO podem ser citotóxicos, enquanto baixas concentrações estimulam a proliferação celular (Monteiro et al., 2019). Já o acúmulo de EROs ativa vias oncogênicas (Molognoni et al., 2013; Carvalho et al., 2024), e a disfunção da NOS surge como promotora tumoral (Melo et al., 2009; Clark et al., 2024).

A BH4 e a NOS estão associadas à proliferação, angiogênese, quimioresistência e metástases (Melo et al., 2011; Gonçalves et al., 2019; Soares et al., 2021; Melo et al., 2021). Alterações nos níveis de BH4 podem ser causadas por diferentes mecanismos, entre eles, mutações nas enzimas envolvidas na sua síntese ou modificações pós-traducionais dessas enzimas (Fanet et al., 2021).

Em melanócitos murinos, o desacoplamento da NOS levou ao aumento de $O_2^{\bullet-}$, revertido por L-sepiapterina e L-NAME, que restauraram a homeostase redox e reduziram a clonogenicidade (Campos et al., 2007; Melo et al., 2011). Apesar do aumento de BH4 e NOS3 em melanomas metastáticos, a perda da estequiometria entre eNOS e BH4 levou ao aumento de $O_2^{\bullet-}$ e redução de NO, revertidos pelo silenciamento da NOS3, que diminuiu o crescimento tumoral (Melo et al., 2021).

Estudos de progressão do melanoma humano mostraram que o efeito da BH4 depende do estágio: nas fases iniciais (RGP), a BH4 reduziu o crescimento celular e a ativação das vias ERK/AKT, enquanto nas fases metastáticas, a inibição de GTPCH1 reduziu viabilidade e clonogenicidade, sugerindo que a BH4 pode ser antitumoral nas fases iniciais e pró-tumoral nas avançadas (Soares et al., 2021). Esse papel dual foi confirmado em outros cânceres: efeito supressor no colorretal (Cardnell et al., 2013; Rabender et al., 2015), pró-tumoral no glioblastoma (Tran et al., 2018) e contexto dependente em mama e ovário (Cho et al., 2011; Cronin et al., 2018). Outros trabalhos também mostraram evidências do papel dual de BH4 em diferentes tipos de cânceres, utilizando abordagens farmacológicas, como a suplementação com DAHP; tratamento com BH4 e L-sepiapterina; 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).

No câncer colorretal foi observado que a suplementação com BH4 ou L-sepiapterina reduziu o crescimento tumoral *in vitro* e *in vivo* (Cardnell et al., 2013; Rabender et al., 2015). Por outro lado, BH4 exerceu papel pró-tumoral no desenvolvimento do glioblastoma, ao estimular a proliferação *in vitro* e *in vivo*, a angiogênese e a resistência à apoptose (Tran et al., 2018). No entanto, em relação ao carcinoma de mama e ovário, BH4 pode promover ou inibir o desenvolvimento tumoral (Cho et al., 2011; Cronin et al., 2018).

Diferentes assinaturas de sinalização oncogênica, moduladas pelo status redox, explicam essa dualidade (Gonçalves et al., 2021; Zhang et al., 2022). Em conjunto, os dados reforçam que o status redox é determinante para a resposta terapêutica no melanoma: tumores com capacidade antioxidante moderada são mais sensíveis à morte celular, enquanto aqueles com alta atividade antioxidante tornam-se resistentes ao tratamento (Arslanbaeva et al., 2020). Nesse contexto, a BH4 emerge como reguladora multifuncional da progressão tumoral, modulando tanto a proliferação quanto a resistência ao estresse oxidativo, e atua ainda como inibidor da ferroptose (Wu et al., 2020).

A ferroptose é um tipo de morte celular regulada (RCD) dependente de ferro e associada à peroxidação lipídica, sendo promissora como alvo terapêutico em cânceres resistentes, como o melanoma (Zheng et al., 2025). É induzida pelo acúmulo de ferro e EROs, que oxidam PUFA da membrana celular, gerando hidroperóxidos lipídicos (LOOHs) que comprometem a integridade celular. Sistemas antioxidantes, como cist(e)ina/GSH/GPX4, FSP1/CoQ10/vitamina K, PRDX6/GSTP1 e GCH1/BH4, previnem a ferroptose (Kuang et al., 2020).

O eixo cist(e)ina/GSH/GPX4 neutraliza LOOHs via GSH como substrato da GPX4, sendo bloqueado por erastina, SAS ou RSL3, induzindo ferroptose (Zheng et al., 2025). Alternativamente, o BH4, via GCH1, atua como antioxidante lipofílico não enzimático, protegendo membranas ricas em PUFA e promovendo acúmulo de CoQ10 reduzido, conferindo resistência à ferroptose independentemente da GPX4 (Soula et al., 2020; Yu et al., 2022). A expressão de *GCH1* e níveis de BH4 correlacionam-se inversamente com a suscetibilidade à ferroptose em câncer colorretal e glioma (Hu et al., 2022; Jiang et al., 2022).

No melanoma, altos níveis de EROs, desregulação redox e metabolismo do ferro aumentam a suscetibilidade à ferroptose (Ta et al., 2023). Estratégias combinando inibidores do eixo

cist(e)ina/GSH/GPX4, como erastina, RSL3 e sorafenibe, com vemurafenibe, melhoraram a eficácia terapêutica *in vitro* (Tsoi et al., 2018; Khorsandi et al., 2023).

Dado o aumento de BH4 em melanomas metastáticos, BH4 é sugerido como mecanismo de escape à ferroptose, complementando defesas antioxidantes conhecidas. Modular essa via pode representar uma nova estratégia para sensibilizar células de melanoma à ferroptose.

4 CONCLUSÃO

Esse estudo propõe uma estratégia terapêutica inovadora para o melanoma metastático, focada na inibição da síntese de BH4. Os resultados indicam que a modulação desta via, central na regulação do estresse oxidativo, pode sensibilizar as células tumorais à ferroptose e inibir sua progressão. Conclui-se que a BH4 representa um alvo promissor, cuja inibição pode explorar a vulnerabilidade redox do melanoma para induzir morte celular por ferroptose.

5 REFERÊNCIAS

AL BOUZIDI, A. et al. NADPH Oxidase NOX4 is a critical mediator of BRAFV600E-induced downregulation of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 26, n. 15, p. 864–877, 2017.

ARSLANBAEVA, L. R.; SANTORO, M. M. Adaptive redox homeostasis in cutaneous melanoma. *Redox Biology*, v. 37, p. 101753, 2020.

AZOUZI, N. et al. NADPH Oxidase NOX4 is a critical mediator of BRAFV600E-induced downregulation of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 26, n. 15, p. 864–877, 2017.

BENDALL, J. K. et al. Tetrahydrobiopterin in cardiovascular health and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 20, n. 20, p. 3040–3077, 2014.

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.

CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell*, v. 161, n. 7, p. 1681–1696, 2015.

CARDNELL, R. J. et al. Sepiapterin ameliorates chemically induced murine colitis and azoxymethane-induced colon cancer. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 347, n. 1, p. 117–125, 2013.

CARPENTER, E. L.; BECKER, A. L.; INDRA, A. K. NRF2 and key transcriptional targets in melanoma redox manipulation. *Cancers, Basel*, v. 14, n. 6, p. 1531, 2022.

CARVALHO, L. A. D. C. et al. Modeling melanoma heterogeneity in vitro: redox, resistance and pigmentation profiles. *Antioxidants*, Basel, v. 13, n. 5, p. 555, 2024.

CEREZO-WALLIS, D. et al. Midkine rewires the melanoma microenvironment toward a tolerogenic and immune-resistant state. *Nature Medicine*, v. 26, n. 12, p. 1865–1877, 2020.

CHO, Y. R. et al. Sepiapterin inhibits cell proliferation and migration of ovarian cancer cells via down-regulation of p70S6K-dependent VEGFR-2 expression. *Oncology Reports*, v. 26, n. 4, p. 861–867, 2011.

CLARK, G. C. et al. Biopterin metabolism and nitric oxide recoupling in cancer. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1321326, 2024.

CRONIN, K. A. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: national cancer statistics. *Cancer*, v. 124, n. 13, p. 2785–2800, 1 jul. 2018.

DI DONATO, M. et al. Papel do receptor de andrógeno na agressividade do melanoma. *Cell Death & Disease*, v. 16, p. 34, 2025.

EDDY, K.; SHAH, R.; CHEN, S. Decoding melanoma development and progression: identification of therapeutic vulnerabilities. *Frontiers in Oncology*, v. 10, p. 626129, 2021.

ELGAMAL, M. Automatic classification of skin cancer images. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, v. 4, n. 3, 2013.

FANET, H. et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) Pathway: From Metabolism to Neuropsychiatry. *Current Neuropharmacology*, v. 19, n. 5, p. 591-609, 2021.

GHONEUM, A. et al. Redox homeostasis and metabolism in cancer: a complex mechanism and potential targeted therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 9, p. 3100, 2020.

GIENIUSZ, E.; SKRZYDLEWSKA, E.; ŁUCZAJ, W. Current insights into the role of UV radiation-induced oxidative stress in melanoma pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 21, p. 11651, 2024.

GONÇALVES, D. A.; JASIULIONIS, M. G.; MELO, F. H. M. 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.

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.

HASHEMI, M. et al. Emerging roles of non-coding RNAs in modulating the PI3K/Akt pathway in cancer. *Non-coding RNA Research*, v. 10, p. 1–15, 9 ago. 2024.

HODIS, E. et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*, v. 150, n. 2, p. 251–263, 20 jul. 2012.

HU, Q. et al. Blockade of GCH1/BH4 axis activates ferritinophagy to mitigate the resistance of colorectal cancer to erastin-induced ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 10, p. 810327, 10 fev. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025. 2022.

JIANG, Y. et al. CircLRFN5 inhibits the progression of glioblastoma via PRRX2/GCH1 mediated ferroptosis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 41, n. 1, p. 307, 20 out. 2022.

KHORSANDI, K. et al. Targeting ferroptosis in melanoma: cancer therapeutics. *Cell Communication and Signaling*, v. 21, n. 1, p. 337, 2023.

KUANG, F.; LIU, J.; TANG, D.; KANG, R. Oxidative damage and antioxidant defense in ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 8, p. 586578, 17 set. 2020.

MACHADO DE MELO, E. H.; MOLOGNONI, F.; JASIULIONIS, M. G. The role of oxidative stress in melanoma development, progression and treatment. In: MACHADO DE MELO, E. H.; MOLOGNONI, F.; JASIULIONIS, M. G. (Ed.). *Recent Advances in the Biology, Therapy and Management of Melanoma*. 2013. p. 1–17.

MARKOVIC, S. N. et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: Epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 3, p. 364–380, 2007.

MELO, F. H. M. et al. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling as a key mediator of melanocyte malignant transformation associated with sustained stress conditions. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 50, n. 10, p. 1263–1273, 2011.

MELO, F. H. M. et al. Metastatic melanoma progression is associated with endothelial nitric oxide synthase uncoupling induced by loss of eNOS:BH4 stoichiometry. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 17, p. 9556, 2021.

MIREK, J.; BAL, W.; OLBRYT, M. Melanoma genomics – will we go beyond BRAF in clinics? *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 150, p. 433, 2024.

MOLOGNONI, F.; DE MELO, F. H. M.; DA SILVA, C. T.; JASIULIONIS, M. G. Ras and Rac1, frequently mutated in melanomas, are activated by superoxide anion, modulate Dnmt1 level and are causally related to melanocyte malignant transformation. *PLoS ONE*, v. 8, n. 11, p. e81937, 2013.

MONTEIRO, H. P. et al. Nitric oxide and interactions with reactive oxygen species in the development of melanoma, breast, and colon cancer: a redox signaling perspective. *Nitric Oxide*, v. 89, p. 1–13, 1 ago. 2019.

MOONEY, M. R. et al. Anti-tumor effect of sulfasalazine in neuroblastoma. *Biochemical Pharmacology*, v. 162, p. 237–249, 2019.

NADER MARTA, G. et al. Trends in melanoma mortality in Brazil: a registry-based study. *JCO Global Oncology*, v. 6, p. 1766–1771, 2020.

PANGILINAN, C.; KLIONSKY, D. J.; LIANG, C. Emerging dimensions of autophagy in melanoma. *Autophagy*, v. 20, n. 8, p. 1700–1711, ago. 2024.

RABENDER, C. S. et al. The role of nitric oxide synthase uncoupling in tumor progression. *Molecular Cancer Research*, v. 13, n. 6, p. 1034–1043, jun. 2015.

REVISTA BRASILEIRA DE SAÚDE OCUPACIONAL. Prevalence of possible occupational carcinogenic exposures in Brazilian workers: what does the National Health Survey say. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, v. 48, 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.

SOULA, M. et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers. *Nature Chemical Biology*, v. 16, n. 12, p. 1351–1360, dez. 2020.

TA, N. et al. Ferroptosis as a promising therapeutic strategy for melanoma. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1252567, 19 set. 2023.

TASDOGAN, A. et al. Metabolic heterogeneity confers differences in melanoma metastatic potential. *Nature*, v. 577, n. 7788, p. 115–120, jan. 2020.

TRAN, A. N. et al. Reactive species balance via GTP cyclohydrolase I regulates glioblastoma growth and tumor initiating cell maintenance. *Neuro-Oncology*, v. 20, n. 8, p. 1055–1067, 5 jul. 2018.

TSOI, J. et al. Multi-stage differentiation defines melanoma subtypes with differential vulnerability to drug-induced iron-dependent oxidative stress. *Cancer Cell*, v. 33, n. 5, p. 890–904.e5, 2018.

WU, Y. et al. Sepiapterin reductase promotes hepatocellular carcinoma progression via FoxO3a/Bim signaling in a non-enzymatic manner. *Cell Death & Disease*, v. 11, n. 4, p. 248, 2020.

WU, Y. et al. Sepiapterin reductase: Characteristics and role in diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, v. 24, n. 17, p. 9495–9506, set. 2020.

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.

YI, T. 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, 26 ago. 2021.

YU, Y. et al. Iron-based nanoscale coordination polymers synergistically induce immunogenic ferroptosis by blocking dihydrofolate reductase for cancer immunotherapy. *Biomaterials*, v. 288, p. 121724, set. 2022.

YUYUN, M. F.; NG, L. L.; NG, G. A. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvascular Research*, v. 119, p. 7–12, 2018.

ZHANG, H. et al. Tetrahydrobiopterin induces proteasome inhibitor resistance and tumor progression in multiple myeloma. *Medical Oncology*, v. 39, n. 5, p. 55, 12 fev. 2022.

ZHENG, J.; CONRAD, M. Ferroptosis: when metabolism meets cell death. *Physiological Reviews*, v. 105, n. 2, p. 651–706, 1 abr. 2025.