Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

ANÁLISE IN SILICO DAS AÇÕES FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS DOS COMPOSTOS SECUNDÁRIOS PRESENTES NAS CASCAS DA *Punica granatum* L. E PESQUISA DE SUAS POSSÍVEIS INTERAÇÕES COM ALVOS MOLECULARES NA INFLAMAÇÃO E NAS NEOPLASIAS

IN SILICO ANALYSIS OF THE PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL ACTIONS OF SECONDARY COMPOUNDS PRESENT IN THE BARKS OF *Punica granatum L.* AND RESEARCH OF THEIR POSSIBLE INTERACTIONS WITH MOLECULAR TARGETS IN INFLAMMATION AND NEOPLASMS

Maysa Cruz Lima Feitosa
Graduanda Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho de Teresina/PI, Brasil
E-mail: maysacruzlf@gmail.com

Maria Liriel Alves Lira Brandão
Graduanda Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho de Teresina/PI, Brasil
E-mail: marialirielllira8@gmail.com

Rivaldo Crispiniano Barreto Neto
Graduando Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho de Teresina/PI, Brasil
E-mail: rivaldocrispiniano@hotmail.com

Joubert Aires de Sousa
Docente da Universidade Estadual do Piauí (Centro de Ciências da Saúde) e do Centro Universitário Santo Agostinho de Teresina/PI, Farmacêutico habilitado em Análises Clínicas pela UFPI, Mestre em Farmacologia (UFPI), Especialista em Farmacologia (UFLA-MG), Doutor em Biologia Molecular e Celular na área Farmacológica e Toxicológica (ULBRA-RS), Brasil
E-mail: airesjoubert@yahoo.com.br

Recebido: 01/05/2025 – Aceito: 15/05/2025

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

Resumo

A *Punica granatum L.* pertence à família Lythraceae, é um fruto originário do mediterrâneo oriental e médio oriente, sendo distribuída em todo o mundo, conhecida popularmente como romãzeira ou romã. Esta espécie apresenta na literatura relatos de potencialidades farmacológicas como anti-inflamatória, antioxidante e anticarcinogênica. Neste contexto este estudo analisou os compostos secundários presentes nas cascas da *Punica granatum* L. com a finalidade de verificar informações sobre propriedades farmacocinéticas e toxicológicas desses compostos secundários, a fim de observar possíveis relações desses compostos com alvos relacionados às inflamações e neoplasias. Analisou-se nove moléculas, sendo elas taninos, compostos fenólicos e flavonóides, onde fez-se uma análise in silico com as estruturas 3D das moléculas coletadas nas plataformas PubChem e Mol-instincts, sendo que as análises foram realizadas importando essas estruturas para as plataformas SwissTargetPrediction, ProTox 3.0 e PreADMET. Os metabólitos secundários da *Punica granatum* evidenciaram probabilidade de se ligarem a uma quantidade significativa de alvos relacionados com neoplasias. Em relação aos parâmetros toxicológicos, a maioria dos compostos apresentaram DL_{50} elevadas sugerindo baixo potencial tóxico, não foram observadas evidências de hepatotoxicidade, neurotoxicidade ou cardiotoxicidade, contudo todos apresentaram potencial para toxicidade respiratória e nefrotoxicidade.

Palavras-chave: *Punica granatum L. A*nti-inflamatória. Anticarcinogênica. Neoplasias. In silico.

Abstract

Punica granatum L. belongs to the Lythraceae family and is a fruit native to the Eastern Mediterranean and Middle East, distributed worldwide, popularly known as pomegranate. This species has been reported in the literature to have pharmacological potential as anti-inflammatory, antioxidant and anticarcinogenic. In this context, this study analyzes the secondary compounds present in the peels of Punica granatum L. in order to verify information on the pharmacokinetic and toxicological properties of these secondary compounds, in order to observe possible relationships of these compounds with targets related to inflammation and neoplasia. New molecules were analyzed, namely tannins, phenolic compounds and flavonoids, where an in silico analysis was performed with the 3D structures of the molecules collected in the PubChem and Mol-instincts platforms, and the analyzes were performed by importing these structures into the SwissTargetPrediction, ProTox 3.0 and PreADMET platforms. The secondary compounds of Punica granatum demonstrated the likelihood of binding to a significant number of neoplasia-related targets. Regarding toxicological parameters, most compounds showed high LD_{50} values, suggesting low toxic potential. No evidence of hepatotoxicity, neurotoxicity or cardiotoxicity was observed; however, all showed potential for respiratory toxicity and nephrotoxicity.

Keywords: *Punica granatum L.* Anti-inflammatory. Anticarcinogenic. Neoplasms. In silic.

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

1. Introdução

A *Punica granatum L.* pertence à família *Lythraceae* (Kumari; Kaura; Chaudharyv, 2021), é um fruto originário do mediterrâneo oriental e médio oriente, sendo distribuída em todo o mundo, conhecida popularmente como romãzeira ou romã (Shaygannia *et al*., 2016). Diversos usos medicinais têm sido atribuídos a esta espécie como antifúngico, antibacteriano, hemostático, cicatrizante, antiviral, no tratamento de bronquite, diarreia, problemas digestivos e diabetes (Lansky; Newman, 2007). Simultaneamente suas potencialidades medicinais têm sido reconhecida por meio de suas diferentes atividades farmacológicas, como anti-inflamatória, antioxidante, anticarcinogênica, neuroprotetora, hipoglicêmica, dentre outras (Fathy; El-dash*;* Said, 2021).

O processo inflamatório é um conjunto de alterações bioquímicas e imunológicas nas células, onde ocorre principalmente o recrutamento de leucócitos até o local, tem o aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular e indução de alguns mediadores inflamatórios, particularmente citocinas (Abdulkhaleq *et al*., 2018). Por meio desse processo o organismo é capaz de ativar células imunológicas e restaurar a integridade e a função do tecido (Molteni; Gemma; Rossetti, 2016). O câncer é uma patologia maligna oriunda de um conjunto de células que tendem a se multiplicar mesmo sem a presença dos fatores de crescimento, que muitas das vezes podem desencadear metástases. A maioria da população está exposta a fatores que pode causar essa doença como por exemplo obesidade, alterações genéticas, sexo, hormônios em excesso, etinia, dieta, exposição a raios solares, dentre outos. Geralmente vai causar danos DNA, que vai provocar alterações celulares (Warburg, 1956).

Sabe-se que atualmente há diversas alternativas terapêuticas com plantas, devido a grande variedade de espécies com propriedades medicinais. Um dos agentes anticancerígenos derivados de plantas e os alcaloides da vinca, onde os principais são vincristina e vinbasltina, que foram isolados de *Catharanthus roseus,* e administrado nos pacientes com câncer de mama, linfoma outros tipos de neoplasias (Cragg; Newman, 2005). A camptotecina é um alcaloide quinolina que foi estudado como um possível agente para o tratamento do câncer, proveniente da *Camptotheca acuminate,* porém diversos estudos apontaram que causava toxicidade grave da bexiga (Liu *et al*., 2006).

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

Plantas medicinais têm apresentado importante fonte de estudos na busca de atividades farmacológicas contra inflamação (Barboza, 2018). A curcuma longa (açafrão da terra) é estudada por possuir propriedades anti inflamatórias bem esclarecidas (Bouvier e Bello, 2022).

Apresenta também ação na prevenção do combate ao câncer, hepatite, efeito cicatrizante, antioxidante, viral, bacteriano, fúngico e outros (Grasso; Aoayma; Furlan, 2017). Outra espécie com importância contra a atividade inflamatória e a *Harpagophytum procumbens,* conhecida como garra do diabo, e seu composto secundário mais estudado e ao harpagosídeo que tem ação de inibir a cicloxigenase (COX) e a lipoxigenase (LOX), e atuação na liberação de citocinas (Nascimento, 2020).

A *Punica granatum* L., conhecida como romã, romãzeira, romeira ou fruto do amor, apresenta como característica físicas o caule ereto, muito ramoso, chegando a medir cerca de 2 a 5 metros de altura, suas folhas são verdes escuras, opostas com um pecíolo pequeno e ovoide. O fruto é do tipo baga, amarelo-avermelhada, às vezes amarelo-alaranjada ou vermelho- clara, esférica, com muitas sementes angulosas de cor rosa ou carmim, geralmente consumidos natural ou para fabricação de bebidas (Cati, s.d.). A romã é usada popularmente para tratar algumas patologias respiratórias, pois tem um potente efeito anti inflamatório, também é usada na prevenção e combate a gengivite e candidíase oral em recém nascidos, atua ainda no tratamento de problemas gástricos, tosse, asma, congestão nasal e outras afecções (Gomes, 2022).

Neste contexto, o presente estudo realizou uma análise *in silico* dos compostos secundários presentes nas cascas de *Punica granatum* L., com a finalidade de investigar suas propriedades farmacocinéticas e toxicológicas, além de verificar possíveis relações com alvos moleculares relacionados a inflamações e neoplasias.

2. Metodologia

Inicialmente, buscaram-se na literatura compostos secundários de *Punica granatum* L. que possuíam estrutura química definida, e coletaram-se suas estruturas químicas em formato 3D nas plataformas PubChem e Mol-Instincts. Em seguida, utilizando a plataforma Swiss Target Prediction, importaram-se as estruturas 3D dos compostos e analisaram-se os possíveis alvos moleculares com correlação com inflamação e neoplasias, considerando-se apenas aqueles para os quais os

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

compostos apresentavam probabilidade de ligação maior ou igual a 40%. Também foram analisadas as propriedades físico-químicas, segundo Lipinski, utilizando a plataforma ProTox 3.0, na qual foram verificados o peso molecular, a lipossolubilidade (LogP), o número de doadores e de aceptores de hidrogênio.

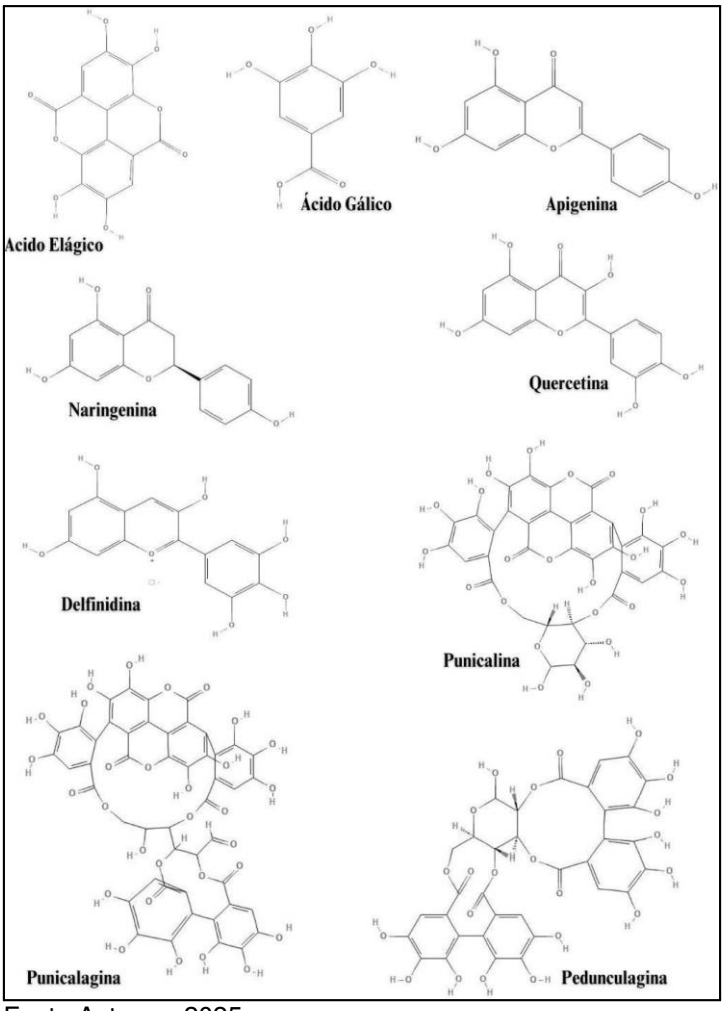
Para a análise das propriedades farmacocinéticas dos compostos secundários, utilizou-se a plataforma PreADMET, por meio da qual foram obtidos dados referentes à absorção intestinal em humanos, permeabilidade celular, permeabilidade na barreira hematoencefálica, inibição da glicoproteína P, metabolização pelo citocromo P450 e inibição de seus isoformas.

Por fim, analisaram-se as propriedades toxicológicas dos compostos secundários, utilizando-se o PreADMET para verificar o potencial mutagênico, carcinogênico e arritmogênico das moléculas, e o ProTox 3.0 para avaliar a DL_{50}, citotoxicidade, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade e toxicidade respiratória.

3. Resultados e Discussão

Com base na literatura encontrou-se um total de nove estruturas moleculares de compostos secundários da *Punica granatum* L. que possuíam características químicas que as permitiam ser analisadas pelas plataformas.

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976



Fonte:Autores, 2025.

ácido elágico pertence ao grupo de taninos hidrolisáveis dos polifenois, apresenta diversos efeitos biológicos benéficos como por exemplo, potente efeito antioxidante e sobre doenças cardiovasculares (Derosa; Maffioli; Sahebkar, 2016). , 2016). Um estudo avaliou o efeito antioxidante após o consumo do suco da fruta, e foi observado que houve um aumento de 2,5% da atividade antioxidante (Brighenti *et al.*, 2017). O Ácido gálico é outro composto fenólico presente em maior quantidade nos vegetais, apresenta diversas atividades farmacológicas, na qual podemos citar a atividade antioxidante, sendo responsável pela eliminação de radicais livres (Gasowska; Wojtasek, 2023).

A apigenina é um flavonóide com diversas atividades biológicas tendo papel promissor na atividade ansiolítica, antiviral, antibacteriano e antiapoptose, apresentando uma alta seletividade e potência contra contra o câncer de células malignas e normais (Siddique; Beg; Afzal, 2008). Alguns estudos observaram que a apigenina pode atuar na diminuição as citocinas pró-inflamatórias e o óxido nítrico, que possivelmente esse efeito pode ter uma relação direta com os mediadores

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

químicos atuando na dor inflamatória (Duarte *et al*., 2013).

O composto naringenina esta associado a diversas atividades farmacológicas como por exemplo atividade anti-inflamatória, antineoplásica e antioxidante (Ji *et al*., 2016). A literatura aponta várias atividades biológicas benéficas como efeito antioxidante, antitumoral, antiviral, anti-inflamatória, prevenção da agregação plaquetária, sendo então um composto promissor para diversas patologias devido a sua gama de atividades farmacológicas (Bona *et al*., 2010).

A delfinidina é um composto que pode inibir a proliferação de células cancerígenas, estimular a condrogênese, inibindo a adipogênese e osteoclastogênese (Hyun *et al*., 2019). A punicalagina e a punicalina são taninos hidrolisáveis que merecem destaque devido a grande concentração desses compostos fenólicos nas cascas da *Punica granatum* L, além de promissoras para prováveis tratamentos de algumas patologias (Abid *et al*., 2017).

A maior quantidade da punicalagina e da punicalina presente na romã se encontra na casca do fruto (González-Molina *et al*., 2009). A pedunculagina é elagitanino e apresenta alguns benefícios para o organismo humano, como por exemplo, propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e atividades antiestrogênicas (Landete *et al*., 2011).

A tabela 1 apresenta os alvos com maior probabilidade de ligação com os compostos secundários através da analise com a plataforma SwissTarget Prediction.

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

Tabela 1. Probabilidade de ligação entre os compostos secundários das cascas da *Púnica granatum L.* e os alvos moleculares no organismo humano, segundo dados do SwissTarget Prediction.

MOLECULAS	ALVOS	PROBABILIDADE DE LIGAÇÃO (%)
Ácido elágico	GPR35, ERBB2, CCND1,IGF1R, EGFR,AURKB, MET, SRC, PLK1, KDR, PLK4, AKT1, MAPA3K8,AURKA, BRAF, LYN, FGR.	100%
Ácido gálico	CA12, CA9, FUT7	99%
Apigenina	FLT3,ESR1,ESR2,CDKS ,PTGS2,CDK6,SYK	100%
Naringenina	ERS1, ESR2	52%
Delfinidina	—	—
Quercetina	EGFR, P1M1, ALOX5,ALOX15, DAPK1,MMP13,MMP2, PLK1,CA12,MET,ALK	100%
Punicalagina	—	—
Punicalina	—	—
Pedunculagina	—	—

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

Legenda: (GPR35): Receptor acoplado á proteína G35; (ERBB2): Receptor tirosina-proteína quinase erbB-2; (CCND1): Quinase 4 dependente de cíclica D1; (IGF1R): Receptor do fator de crescimento semelhante a insulina tipo I; (EGFR): Receptor do fator de crescimento epidérmico erB-1; (AURKB): Serina\treonina-proteína quinase Aurora-B; (MET): Receptor do fator de crescimento dos hepatócitos; (SCR): Proteína tirosina quinase SRC; (PLK1): Proteína quinase do tipo PLK; (KDR): Receptor de crescimento endotelial vascular; (PLK4):Serina\treonina-proteína quinase PLK; (AKT1); Proteína Quinase do tipo AKT; (MAPA3K8):Proteína quinase 8 ativada por mitógeno; (AURKA): Serina\treonina-proteína quinase Aurora A; (BRAF): Proteína quinase B-raf; (LYN): Tirosina quinase do tipo LYN; (FGR): Tirosina quinase do tipo FGR; (CA12): Anidrase carbônica XII; (CA9):Anidrase carbônica IX; (FUT7):Fucosiltransferase 7; (FLT3): Proeteína Tirosina-quinase do tipo FLT; (ERS1): Receptor de estrogênio alfa; (ERS2): Receptor de estrogênio beta; (CDK5):Quinase 5 dependente de cíclica; (PTGS2): Cicloxigenase-2; (CDK6): Quinase dependente de ciclina 6; (SYK): Tirosina-proteína quinase do tipo SYK; (TNKS2): Tankyrase-2; (ALOX15): Lipoxigenase 15; (PARP1): Proteína poli-ADP-ribosiltransferase; (ALOX5):Lipoxigenase 5; (ALOX12):Lipoxigenase 12; (PIM1): Serina\treonina-proteína quinase do tipo PIM1; (DAPK1): Proteína quinase 1 associada a morte; (MMP13):Metaloproteinase da matriz 13; (MMP3):Metaloproteinase de matriz 3; (MMP2):Metaloproteina de matriz 2; (ALK): Receptor de tirosina quinase do tipo ALK.

Fonte: Autores, 2025.

O receptor acoplado à proteína G 35 (GPR35) é um alvo importante no recrutamento de neutrófilos para locais de inflamação e na depuração bacteriana, mediado pelo principal metabólito da serotonina, o 5-HIAA, que atua como ligante fisiológico (Giovanni et al., 2022). Já o receptor da proteína tirosina-quinase ErbB-2 (ERBB2), comumente chamado de HER2, quando superexpresso, pode apresentar atividade oncogênica em 20 a 30% dos casos de carcinomas invasivos de mama (Doherty *et al*., 1999).

A quinase 4 dependente de ciclina D1 (CCND1) é uma proteína pertencente à família das ciclinas. Sua amplificação está associada a diversas neoplasias humanas, como câncer de mama, cólon e próstata (Fu et al., 2004). O receptor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF1R) é frequentemente superexpresso em tecidos malignos e atua como agente antiapoptótico, promovendo a sobrevida celular (Werner *et al*., 1996).

O receptor do fator de crescimento epidérmico ErbB-1 (EGFR) é uma proteína de superfície celular que induz a dimerização e autofosforilação de resíduos de tirosina, promovendo a proliferação celular. Certas mutações nesse gene estão relacionadas ao desenvolvimento de câncer de pulmão (Yewal *et al*., 2013). A serina/treonina-proteína quinase Aurora B (AURKB) regula o alinhamento dos cromossomos durante mitose e meiose, por meio da interação com os microtúbulos (Lampson *et al*., 2004).

O receptor do fator de crescimento dos hepatócitos (MET) codifica proteínas ativadas por estímulos do HGF (fator de crescimento de hepatócitos). Mutações nesse gene estão associadas a patologias como surdez e carcinoma de células renais papilares (Schmidt et al., 1997). A tirosina-proteína quinase SRC (SRC) é similar ao gene do vírus do sarcoma do Rous (RSV) e sua mutação está relacionada à

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976
progressão maligna do câncer colorretal (Turro *et al*., 2016).

A proteína quinase PLK1 regula o ciclo celular e é altamente expressa na mitose. Trata-se de um biomarcador de carcinomas hormonodependentes, sendo sua inibição uma estratégia terapêutica promissora (Ikeda *et al*., 2012; Liu e Erikson, 2003). O receptor do fator de crescimento endotelial vascular (KDR) é expresso exclusivamente em células endoteliais, sendo um potente indutor da angiogênese, regulado por hipóxia em diversas neoplasias (Zhong *et al*., 2007).

A serina/treonina-proteína quinase PLK4 regula a duplicação de centríolos e a fosforilação de proteínas (Martin et al., 2014). Células cancerosas com mutações apresentam respostas distintas à perda do centrossomo em comparação às células normais (Wong *et al*., 2015). A proteína quinase AKT1, uma das três serina-quinases AKT, regula proliferação, metabolismo, crescimento e angiogênese, sendo ativada por hormônios e fatores de crescimento (Karleen *et al*., 2002).

A proteína quinase ativada por mitógeno 8 (MAP3K8) está envolvida na via de sinalização MAPK. Estudos identificaram sua possível ligação ao desenvolvimento de adenocarcinoma pulmonar, embora sua mutação seja considerada rara (Clark *et al*., 2004). A serina/treonina-quinase Aurora A (AURKA) regula o ciclo celular e pode estar envolvida na organização dos microtúbulos durante a formação do fuso mitótico. Sua desregulação está associada ao desenvolvimento tumoral (Bischoff e Plowman, 1999).

A proteína quinase B-raf (BRAF) é um oncogene que tem o papel de regulação de sinalização da via MAP quinase-ERK, regula a resposta inflamatória e as mutações nesse gene são causadoras de câncer do tipo linfomas não-Hodgkin, câncer colorretal, adenocarcinoma de pulmão e outros (Alliance, 2025). A tirosina quinase LYN é uma proteína com papel de regular respostas imune inata e adaptativas com exceção nos linfócitos T, assim como em outros processos. Pesquisas observaram que a depleção de LYN pode ter dano na função de mastócitos, por outro lado, a degranulação e produção de citocinas não houve danos ou perdas (Parravicini *et al*., 2002).

O alvo tirosina quinase FGR tem a função de transmitir sinais dos receptores da superfície celular que não contém atividade de quinase e regula algumas respostas imunes, incluindo a degranulação de mastócitos, liberação de citocinas inflamatórias e anafilaxia mediada por IgE (Sartor et al., 1992).

O alvo fucosiltransferase 7 (FUT7) é um gene codificador de proteínas e teve

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

estudos demonstrando o possível controle da adesão celular mediada com leucócitos e que foi possível um emaranhado sob o tecido epitelial, permitindo que os leucócitos possam se acumular em algum local de inflamação (Shinoda et al., 1998).

O composto secundário ácido gálico tem como alvo com alta probabilidade de ligação anidrase carbônica XII (CA12) faz partes e uma grande família de metaloenzimas de zinco, e foi encontrada suprexpressa em casos de carcinomas renais de células claras, (Sahin et al., 1995). O alvo anidrase carbônica IX (CA9) é uma proteína trasnsmembranar e uma isoenzima de anidrase carbônica associadas a alguns conhecidos tumores. Foi encontrada supreexpressa em todos os carcinomas renais de células renais claras. Além disso estudos apresentaram dados que demonstraram que pode ocorrer a expressão em alguns carcinomas (Pastorek et al., 1994).

O composto apigenina apresentou o alvo receptor de tirosina-proteína quinase FLT3, este por sua vez é um gene codificador que regula a hematopoiese e algumas mutações ativadoras desse receptor foram encontrados em 25% dos pacientes com leucemias linfoblasticas aguda e mieloide aguda (Nakao et al., 1996). O composto também é alvo do receptor de estrogênio alfa (ERSR1), estudos indicaram que este tem domínios para que ocorra a ligação hormona, ligação ao DNA e ativação da transcrição e é um biomarcador de câncer de mama e de órgãos reprodutivos (Kos et al., 2001).

O outro alvo foi o receptor de estrogênio beta (ESR2) foi caracterizado um potencial interação do ESR2 e o ESR1 e associaram que o ESR2 tem uma menor mediação de respostas em tumores ESR1 positivos, porém pode ser um mediador de expressão gênica estimulado quando expresso em tumores somatotróficos e corticotróficos (Chaidarun et al., 1998). O alvo cinase 5 dependente de cíclica (CDK5) é exposto em alguns neurônios pos-mitótico sobre o sistema nervoso central (SNC) que a mesma é essencial para o desenvolvimento adequado do SNC de mamíferos (Magen et al., 2015).

O alvo cicloxigenase-2 (PTGS2) tem o papel de regular a síntese de prostaglandina e está associada a eventos como lesão, inflamação e proliferação (Hla; Neilson, 1992). Esse alvo tem uma função importante na etapa regulatória da biossíntese das prostaglandinas a nível de cicloxigenases, e pode ter o desenvolvimento de tumores que podem induzir a atividade da cox (Hla; Neilson, 1992). O alvo cinase dependente de cíclica 6 (CDK6) tem um papel importante na regulação da fase G1 e na transição

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976
G1\S do ciclo celular, e alguns estudos indicam que alteração da expressão deste gene foi observada em várias neoplasias humanas (Hussain et al., 2013).

A tirosina-proteína quinase SYK está envolvida no acoplamento de receptores imunológicos que quando ativados vão gerar eventos de sinalização a jusante que irão mediar algumas respostas celular como proliferação, diferenciação e fagocitose (Coopman et al., 2000). O alvo tankyrase-2 (TNKS2) são polimerases que catalisam a ADP-ribosilação de proteínas alvo, podem estar amplamente expressa em alguns casos de neoplasias, infecção viral e fibrose tecidual (Tocris, 2025). A lipoxigenase 15 (ALOX15) está implicada no processo de anti-inflamação, remodelação de membrana e desenvolvimento\metastase de câncer, e evidenciaram que a ALOX15 é um possível gene mutagênico (Kelavkar; Badr, 1999).

A proteína poli-ADP-ribosiltransferase (PARP1) que se apresenta como uma enzima essencial para o reparo celular (Alkhatib et al., 1987). Pesquisadores descobriram que linfomas malignos apresentaram aumento da expressão dessa enzima (Tomoda et al., 1991). Já a lipoxigenase 5 (ALOX5) é essencial para catalisar cerca de 2 reações na formação de leucotrienos (Matsumoto et al., 1988). Estudos evidenciaram que a via ALOX5 está associada à inflamação da parede arterial que depende da hiperlipidemia por meio da via intermediária de quimiocinas (Zhao et al., 2004).

A lipoxigenase 12 (ALOX12) é a enzima que ativa a vida do metabolismo do ácido araquidônicos nas plaquetas humanas (Funk; Furci; Fitzgerald, 1990). Pesquisas revelaram que a ativação da ALOX12 pode ter uma função no crescimento basal de células de neoplasias mamária Natarajan *et al*., 1997). O alvo DNA ADP-ribosiltransferase (PARP1) tem relação com patologias proliferativas e que nos casos de linfomas malignos teve um aumento significativo da sua expressão (Tomoda *et al*., 1991).

A naringenina apresentou o alvo receptor de estrogênio alfa (ESR1) que segundo pesquisas a expressão das isoformas de ESR podem desenvolver propriedades biológicas de tumores relacionados ao sistema hormonal e também afetar a capacidade de resposta a terapias com antiestrogênicos (Shupnik *et al*., 1998). O outro alvo foi o receptor de estrogênio beta (ESR2) tem uma distribuição tecidual sobreposta sobre o ESR1, mas ainda está em estudos (Mosselman; Polman; Dijkema, 1996).

O composto secundário quercetina apresentou o alvo receptor do fator de

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

crescimento epidérmico (EGFR) e estudos demonstraram que esse alvo é um produto caracterizado em neoplasias humanas e ainda pode haver a supressão da maturação de microRNAs específicos semelhantes a supressores de tumores em resposta ao estresse por meio de uma fosforilação (Shen *et al*., 2013).

O alvo serina\treonina-proteinas quinase PIM1 é um protooncogene que codifica uma quinase significativamente correlacionada com câncer de próstata metastático refratário (Dhanasekaran *et al*., 2001). Estudos evidenciaram que foi super expresso em malignidade hematopoiéticas e uma desregulação genética de várias leucemias (Amson *et al*., 1989).

O alvo proteína quinase 1 associada a morte (DAPK1) é um mediador positivo da morte celular programada induzida pelo gama-interferon (Deiss *et al*., 1995). Clones de carcinoma pulmonar em camundongo expressaram comportamento metastático altamente agressivo que não teve a expressão da DAPK1, e observaram que a perda da expressão desse gene está associado diretamente a supressão do apoptose e a metástase (Inbal *et al*., 1997). A metaloproteinase da matriz 13 (MMP13) é um gene que codifica a metaloproteinase de matriz humana (MKMP) a partir de cDNA derivado de neoplasia mamária, e foi associada a um processo tumoral (Freije *et al*., 1994).

A metaloproteina de matriz 3 (MMP3) por sua vez, está associada intimamente com a colagenase e um gama de substratos, e é secretado por células do tecido conjuntivo, que pode causar ainda causa o degradamento dos componentes majoritários da matriz celular (Sellers; Murphy, 1981). Já a metaloproteina de matriz 2 (MMP2) está associada a coligação do colágeno tipo IV, que é os componentes estrutural em maior quantidade nas membranas basais. Estudos evidenciaram uma grande possibilidade de metástase de células tumorais relacionada com esse alvo (Nagase; Barrett; Woessner, 1992).

O alvo serina\treonina-proteina quinase PLK1 é o regulador necessário para que ocorra a divisão celular (Ikeda *et al*., 2012). Estudos com microscopia confocal demostrou que essa proteína estava ligada a componentes da divisão celular, porém era redistribuído nas células conforme se desenvolviam da metáfase para a etapa de anáfase, assim concluíram que a PLK1 funciona diretamente em celular mitóticas para controle da dinâmica do fuso e da segregação cromossômica (Golsteyn *et al*., 1995). Estudos descobriram que a anidrase carbônica XII (CA12) pode estar super expresso em uma probabilidade de 10% dos carcinomas de células claras, quando comparado com as células do tecido renal normal (Sahin *et al*., 1995).

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

O receptor do fator de crescimento de hepatócitos (MET) que é conhecido por desempenhar papel importante na regulação do desenvolvimento de órgãos durante a fase da embriogênese (Zhou *et al*., 2019). Alguns medicamentos inibidores da cinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (Gefitinib e Erlootinib) são uma possibilidade no tratamento de neoplasias pulmonares com mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico, porém esses tumores podem levar a resistência desses medicamentos devido a amplificação focal do protononcogene MET (Elgelman *et al*., 2007).

O receptor de tirosina quinase ALK, está envolvido no processo de desenvolvimento de muitas neoplasias, especificamente no câncer pulmonar de não pequenas células (Majumder *et al*., 2021). Pesquisadores apontaram que houve uma detecção de mutação nesse gene em cerca de 8% dos casos primários de neuroblastomas, onde 3 eram do tipo somáticos e 2 da linha germinativa, assim concluíram que a ativação de anelos conferiu a sensibilidade aos inibidores de ALK (George *et al*., 2008). A proteína-tirosina quinase SYK é evidenciada como um potente modulador do crescimento de células epiteliais e um possível supressor de tumor para carcinomas de mama (Coopman *et al*., 2000).

Os resultados dos estudos feitos por Lipinski gerou a regra de Lipinski, regra dos cinco ou rule of five (RO5) e busca apresentar as propriedades moleculares como: o log P, número de doadores e aceptores de hidrogênio, peso molecular e os pontos de possíveis interações com os principais alvos de fármacos (Lipinski *et al*., 2001).

Tabela 2. Dados físico-químicos dos compostos secundários das cascas da *Púnica granatum* *L.* de acordo com a RO5 de Lipinski, segundo o Protox 3.0.

PARAMETROS	**LogP**	**PM (g\mol)**	**Acep. H**	**Doad. H**
MOLECULAS				
Acido elágico	1.31	302.19	6	4

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

Ácido gálico	0.5	170.12	5	4
Apigenina	2.58	270.24	4	3
Delfinidina	2.61	303.24	6	6
Naringenina	2.51	272.25	5	3
Quercetina	1.99	302.24	6	5
Punicalagina	1.96	1084.72	28	17
Punicalina	0.02	782.53	20	13
Pedunculagina	0.67	784.54	22	13

Legenda: LOGP: coeficiente de partição; PM(g\mol): Peso da molecular em gramas por mol; Acep. H: receptores de ligação de hidrogênio; Doad. H :Doadores de ligações de hidrogênio.

Fonte:Autores, 2025.

De acordo com a RO5, os valores de LogP de referência é entre 1 e 5, logo valores abaixo de 1 apontam uma baixa capacidade de atravessar membranas e valores acima de 5 pode contribuir para uma possível toxicidade a depender do local de ação e potencial terapêutico (Silva *et al*., 2022). A tabela 3 aponta que a maioria dos compostos apresentam um valor esperado, com exceção do composto ácido gálico, punicalina e pedunculgina, logo os demais conferem uma lipossolubilidade maior, proporcionando que estes sejam mais permeáveis nas membranas e facilitando as fases farmacocinéticas no organismo.

Dentre os compostos analisados em relação ao LogP, peso molecular, aceptores e doadores de hidrogênio os compostos delfinidina, quercetina, punicalagina, punicalina e pedunculgina, exibem dados em desacordo com a RO5, sendo que as três últimas apresentaram desvios significativos. Os demais que se enquadram no padrão proposto são aspirantes a compor formulações orais (Pinheiro, 2023).

A tabela 4 refere-se às predições farmacocinéticas dos compostos analisados, o parâmetro BBB (*Blond Brain Barrier)* consiste na capacidade de restrição da passagem de substâncias transportadas da corrente sanguínea para o cérebro. Possui a classificação de travessia na barreira hematoencefálica (BHE), que aponta os seguintes valores: maior de 2,0 atravessa livremente a BHE, entre 0,1 e 2,0 atravessa moderadamente e menor de 0,1 atravessa de forma reduzida podendo não acontecer essa travessia (Sharma; Mohammed, 2006).). Os dados obtidos apontam que apenas o composto pedunculagina atravessa de forma reduzida ou não atravessa, no entanto é considerado o mais seguro quando se trata de efeitos no SNC, visto que o ideal seja que os fármacos não ultrapassem a BHE fácil. Ademais, os compostos podem atravessar moderadamente a BHE.

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

Tabela 3. Propriedades farmacocinéticas compostos secundários das cascas da *Púnica granatum L.* de acordo com o PreADMET.

PARÂMETROS	BBB	CaCo2	HIA	PPB	PGB MOLÉCULAS
Ácido elágico	0.59679	10.5211	87.38069	100.00000	Não
Ácido gálico	0.348084	13.8492	53.696853	65.38467	Não
Apigenina	0.565113	10.3288	88.122839	97.253409	Não
Delfinidina	0.18691	0.375387	54.224396	100.00000	Não
Naringenina	1.59697	10.5211	87.318069	100.00000	Não
Quercetina	0.172765	3.4129	63.485215	93.236103	Não
Punicalagina	0.272829	16.0344	0.000000	100.000000	Não
Punicalina	0.276906	14.7148	0.120468	100.000000	Não
Pedunculagina	0.0282921	16.6707	0.107925	100.00000	Não
					Sim
					Sim
					Sim

Legenda:BBB (Blond Brain Barrier): Barreira Hematoencefálica; Caco2:células Epiteliais\Barreira cutânea; HIA: Absorção intestinal; PPB (Plasma Proteín Binding): Ligação as proteínas plasmáticas; PGP:Inibição da Glicoproteína P.

Fonte:Autores, 2025.

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

Sobre a avaliação do parâmetro Caco2 que indica a permeabilidade em células epiteliais provenientes do adenocarcinoma de cólon e tem capacidade de diferenciar-se em enterocitos absorvendo e transportando moléculas para órgãos distintos (Dolabela *et al*., 2018). São usadas para determinação da permeabilidade e o potencial de absorção intestinal.

Possui a seguinte classificação: para alta permeabilidade acima de 70 nm\sec, para permeabilidade moderada entre 4 e 70 nm\sec e para baixa permeabilidade abaixo de 4 nm\sec (Caixeta, 2020). A tabela mostra que todos os compostos apresentaram resultados para permeabilidade moderada.

O parâmetro HIA (*Human intestinal absorption)* é um indicador de absorção intestinal da substância em análise. A avaliação é feita com os seguintes valores de absorção:0 a 20% tem baixa absorção, entre 20 a 70% possui moderada absorção e entre 70 a 100% apresenta alta absorção (Yakaiah *et al*., 2015). Os compostos que apresentaram baixa absorção foram a punicalagina, punicalina e pedunculagina. A moderada absorção foi observada nos demais, indicando uma absorção intestinal mediana.

A ligação às proteínas plasmáticas (PPB, do inglês, *Plasma Proteín Binding)* tem um papel significativo no transporte dos fármacos no organismo, podendo vir a prejudicar a distribuição e os possíveis efeitos farmacológicos e toxicológicos. A distribuição de uma substância nos tecidos depende do grau de ligação às PPB, sendo que, quanto maior o número de moléculas ligadas às proteínas plasmáticas, menor será a droga livre distribuída será observada e somente ela poderá fazer sua ação. Pode ser classificada em elevada quando for maior que 90% e moderada a baixa menor de 90% (Brandão *et al*., 2020).

Logo a tabela demonstra que a maioria dos compostos teve a ligação próxima a 100%, o que não seria um bom resultado, já que para a droga ter sua ação precisaria estar na fração livre. Apenas um composto (ácido gálico) apresentou resultado de ligação mais distante de 100%, podendo apresentar uma maior difusão nos tecidos.

Para concluir, a glicoproteína P (PGB) é responsável pelo efluxo de substâncias do meio intracelular para o meio extracelular, possuindo o papel de impedir a entrada de fármacos nas células ou mesmo promover a eliminação do mesmo, dependendo de onde se encontra (Carréno, 2015). Nessas análises a maioria dos compostos não foram inibidoras da PGB, logo evidencia que eles não podem impedir o efluxo dos fármacos depois de absorvido realizado por ela. Somente a

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

punicalagina, a punicalina e a pedunculagina apresentaram capacidade de inibir a PGB (Bastos *et al.*, 2020).

Estudos apontam que as isoformas CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 E 3A4 são de fundamental importância no metabolismo de medicamentos no organismo humano (Da Costa Nunes, 2015).

Tabela 4. Citocromos que são responsáveis pelo metabolismo dos compostos secundários das cascas da *Púnica granatum L.* e que inibem seu metabolismo, de acordo com o PreADMET.

PARÂMETROS	Substrato do CYP3A4	Inibição do CYP3A4	Inibição do CYP2C19	Inibição do CYP2C9	Inibição do CYP2D6	Substrato do CYP2D6
MOLECULAS						
Acido elágico	-	+	+	+	-	-
Ácido gálico	-	+	+	+	-	-
Apigenina	-	+	+	+	-	-
Delfinidina	=	+	+	+	-	-
Naringenina	-	+	+	+	-	-
Quercetina	-	+	+	+	-	-
Punicalagina	*	+	+	+	-	-
Punicalina	*	+	+	+	-	-
Pedunculagina	*	+	+	+	-	-

Legenda: (+) Inibidor\ Metabolizado; (-) Não Inibidor \ Não metabolizado; (=) Fracamente; (*) Substrato.

Fonte:Autores, 2025.

A predição dos compostos avaliados demonstrou que a maioria dos compostos são metabolizados pelo CYP3A4 (exceto punicalagina, punicalina e pedunculagina) e pela CYP2D6, sendo que também todos os compostos não inibem o CYP2D6, contudo inibem o CYP3A4, o CYP2C19, E CYP2C9, apontando então uma alta probabilidade de possíveis interações medicamentos que pode alterar a eficácia e segurança da terapia medicamentos, pois ocorrerá o aumento dos níveis plasmáticos de um fármaco em detrimento de outro (Braz *et al.*, 2018).

A análise dos dados toxicológicos se inicia com o parâmetro carcinogenicidade

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

em camundongos, onde podemos observar que apenas os compostos punicalagina, punicalina e pedunculagina expressam esses tipos de carcinogenicidade. Já o parâmetro de carcinogenicidade em ratos se obteve resultados em cinco compostos secundários (ácido gálico, apigenina, delfinidina, quercetina e punicalagina), que pode indicar uma probabilidade de causar esse tipo de carcinogenicidade, sendo os compostos ácido elágico, naringenina, punicalina e pedunculagina apresentam-e como os mais seguros sobre esse parâmetro.

Tabela 5. Dados toxicológicos dos compostos secundários das cascas da *Púnica granatum L.* de acordo com o PreADMET.

PARÂMETROS	Carcinogenicidade em Camundongos	Carcinogenicidade em Ratos	Inibição do hERG
MOLECULAS			
Acido elágico	-	-	**
Ácido gálico	-	+	**
Apigenina	-	+	**
Delfinidina	-	+	**
Naringenina	-	-	**
Quercetina	-	+	**
Punicalagina	+	+	=
Punicalina	+	-	=
Pedunculagina	+	-	=

Legenda:(-) Negativo; (+) Positivo; (**) Risco médio); (=) ambíguo

Fonte:Autores, 2025.

O hERG é um parâmetro que tem o papel de codificação da subunidade alfa do canal de potássio que tem a função de repolarização do miócito. Logo, o bloqueio desse canal gera uma lenta repolarização e um prolongamento do potencial de ação, que leva ao aumento no intervalo QT que pode estar associado a arritmias e insuficiência cardíaca (Jing *et al.*, 2015). Assim, podemos observar que a maioria dos compostos apresentaram médio risco de inibição deste canal o que caracteriza como um baixo potencial arritmogênico.

Tabela 6. Resultados do teste de AMES *in silício* dos compostos secundários das cascas da

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976
Púnica granatum L. de acordo com o PreADMET.

PARÂMETROS MOLÉCULAS	TA1535 (+S9)	TA1535 (-S9)	TA100 (+S9)	TA100 (-S9)
Acido elágico	+	+	-	-
Ácido gálico	+	-	-	+
Apigenina	+	+	-	-
Delfinidina	-	+	-	-
Naringenina	+	+	-	-
Quercetina	-	+	-	-
Punicalagina	-	-	-	-
Punicalina	-	-	-	-
Pedunculagina	-	-	-	-

Legenda: (-) Negativo; (+) Positivo

Fonte:Autores, 2025.

O teste de ames foi aplicado para avaliar a mutagenicidade, esse teste usa a bactéria *Salmonella typhimurium* (TA100 E TA1535) com mutações nos genes que sintetizam a histidina com o objetivo de avaliar a capacidade de alterações genéticas nas bactérias promovendo a recessão e consequente o crescimento no meio isento de histidina novamente (Benfenati *et al*., 2016).

Os compostos ácido elágico, apigenina, delfinidina, naringenina e a quercetina se apresentaram mutagênicos para a cepa TA1535, sendo que o mesmo ocorreu com os metabólitos do ácido elágico, ácido gálico, apigenina e naringenina, que também foram mutagênicos para a cepa 1535, pois esta cepa com S9 (utilizada para simular metabolização hepática), se mostrou mutagênico, indicando que estas substância induzem mutações por substituição de pares de bases (Tejs, 2008). Para a a cepa TA100 apenas o ácido gálico apresentou-se mutagêncio, ou seja podendo causar mutações por substituição de pares de bases.

Tabela 7. Dados toxicológicos gerais dos compostos secundários das cascas

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

da *Púnica granatum L.* de acordo com o Protox III.

PARÂMETROS	DL_{50} (mg\Kg)	Carcino	Imunoto	Mutagen	Citoto
MOLECULAS					
Acido elágico	2991	0.59*	0.81	0.84	0.90
Ácido gálico	2000	0.56*	0.99	0.94	0.91
Apigenina	2500	0.62	0.99	0.57	0.87
Delfinidina	5000	0.61*	0.90	0.58	0.94
Naringenina	2000	0.62	0.88	0.83	0.59*
Quercetina	159	0.68	0.87	0.51*	0.99
Punicalagina	5000	0.65	0.69	0.61	0.80
Punicalina	5000	0.65	0.70*	0.61	0.80
Pedunculagina	2190	0.65	0.80	0.61	0.80

Legenda:Carcino: (Carcinogenicidade), Imunoto: (Imunotoxicidade), Mutage: (Mutagenicidade), Citoto: (Citotoxicidade), (*) Ativo.

Fonte:Autores, 2025.

O estudo de toxicidade geral evidenciou que a maioria dos compostos apresentou DL_{50} elevada, o que indica uma menor toxicidade. De acordo com Konan et al. (2022), valores de

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

DL_{50} entre 500 e 5000 mg/kg classificam os compostos como pouco tóxicos, enquanto valores entre 50 e 500 mg/kg indicam toxicidade moderada. Nesse contexto, destaca-se a quercetina, que apresentou a menor DL_{50} (159 mg/kg), sendo, portanto, classificada como moderadamente tóxica.

Em relação ao potencial carcinogênico, observou-se que os compostos ácido elágico, ácido gálico e delfinidina apresentaram probabilidade de causar esse tipo de toxicidade. Quanto ao potencial mutagênico, apenas a quercetina demonstrou essa capacidade. A citotoxicidade foi evidenciada exclusivamente para a naringenina, enquanto a imunotoxicidade foi observada apenas com a punicalina.

Tabela 8. Dados toxicológicos em órgãos e sistemas dos compostos secundários das cascas da *Púnica granatum L.* de acordo com o Protox III.

PARÂMETROS	Hepato	Neuroto	Nefroto	Toxic Respi	Cardioto
MOLECULAS					
Acido elágico	0.83	0.91	0.58*	0.84*	0.76
Ácido gálico	0.61	0.88	0.69*	0.52*	0.89
Apigenina	0.68	0.86	0.60*	0.75*	0.63
Delfinidina	0.72	0.90	0.58*	0.81*	0.95
Naringenina	0.67	0.84	0.61*	0.82*	0.79
Quercetina	0.69	0.89	0.62*	0.83*	0.99
Punicalagina	0.85	0.90	0.66*	0.67*	0.80
Punicalina	0.85	0.90	0.66*	0.67*	0.80
Pedunculagina	0.85	0.90	0.66*	0.67*	0.80

Legenda:Hepato: (Hepatotoxicidade), Neuroto: (Neurotoxicidade), Nefroto: (Nefrotoxicidade), Toxici. Resp: (Toxicidade Respiratória), Cardioto: (Cardiotoxicade), (*) Ativo.

Fonte:Autores, 2025.

Ao se avaliar as propriedades hepatotóxicas, neurotóxicas e cardiotóxicas dos compostos observamos que todos não evidenciaram a probabilidade ativa de causar esses tipos de toxicidade, assim podemos observar uma segurança hepática, neurológica e cardíaca. No parâmetro de nefrotoxicidade e toxicidade respiratória todas as estruturas tiveram probabilidade de causar toxicidade, constatando possíveis atividades tóxicas nos sistemas renal e respiratório. O ácido elágico apresentou maior probabilidade de toxicidade respiratória e o ácido gálico de nefrotoxicidade.

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

4. Conclusão

Cinco compostos secundários presentes na casca da *Punica granatum* L. demonstraram probabilidade de ligação com alvos moleculares relevantes relacionados a neoplasias, destacando-se nesse contexto, o ácido elágico e a apigenina, que apresentaram múltiplos alvos associados a processos neoplásicos.

Em relação aos parâmetros toxicológicos, apenas a naringenina e o ácido elágico não apresentaram potencial carcinogênico em modelos animais (ratos e camundongos). A maioria dos metabólitos demonstrou risco intermediário de provocar arritmias cardíacas. No teste de Ames, a punicalina, a punicalagina e a pedunculagina não apresentaram potencial mutagênico.

Todos os compostos secundários apresentaram sinais de toxicidade respiratória e nefrotoxicidade; contudo, não foram observadas evidências de hepatotoxicidade, neurotoxicidade ou cardiotoxicidade. As DL_{50} elevadas da maioria dos compostos sugerem baixo potencial tóxico.

Os resultados deste estudo indicam que essas moléculas são promissoras como potenciais agentes com afinidade por alvos relacionados ao desenvolvimento de neoplasias, no entanto são necessários estudos adicionais e mais aprofundados para elucidar a natureza dessas interações e confirmar sua relevância terapêutica.

Referências

ABDULKHALEQ, L. A. et al. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: a review. Vet World, v. 11, n. 5, p. 627-635, maio 2018. DOI: 10.14202/vetworld.2018.627-635. Disponível em: https://www.vetworld.org/10.14202/vetworld.2018.627-635. Acesso em: 21 dez. 2024.

ABID, M. et al. Antioxidant properties and phenolic profile characterization by LC–MS/MS of selected Tunisian pomegranate peels. Journal of Food Science and Technology, v. 54, p. 2890–2901, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s13197-017-2727-0. Acesso em: 18 jan. 2025.

ALKHATIB, H. M. et al. Clonagem e expressão de cDNA para poli(ADP-ribose) polimerase humana. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 84, p. 1224-1228, 1987. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3029772/. Acesso em: 14 fev. 2025.

AMSON, R. et al. O produto protooncogene humano p33pim é expresso

durante a hematopoiese fetal e em diversas leucemias. Proceedings of the National Academy of Sciences,
v. 86, p. 8857-8861, 1989. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2682662/. Acesso
em: 12 fev. 2025.

BARBOZA, J. N. Uma visão geral sobre o potencial anti-inflamatório e perfil antioxidante do eugenol. 2018. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2018. Disponível em: https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/15560/1/JNB08112018.pdf. Acesso em: 16 mar. 2025.

BRAZ, C. L. et al. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. Revista Médica de Minas Gerais, v. 28, p. 1-9, 2018.

BRANDÃO, D. L. do N. et al. In silico study of diperpens isolated from Portulaca pilosa L and their correlation with ethnobotanical studies. Research, Society and Development, v. 9, n. 11, e99491110635, 2020.

BASTOS, K. Z. C. et al. In silico analysis of the pharmacokinetic and toxicological profile of drugs in research for the treatment of COVID-19. Research, Society and Development, v. 9, n. 11, e529119450, 2020.

BRIGHENTI, V. et al. Metabolite fingerprinting of Punica granatum L. (pomegranate) polyphenols by means of high-performance liquid chromatography with diode array and electrospray ionization-mass spectrometry detection. Journal of Chromatography A, v. 1480, p. 20-31, 2017.

BOUVIER, I. G.; BELLO, A. B. Efeito anti-inflamatório da cúrcuma: uma revisão sistemática. 2022. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Nutrição) – Universidade do Sul de Santa Catarina, Curso de Nutrição. Disponível em: https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/29196. Acesso em: 16 mar. 2025.

BENFENATI, E. (Ed.). In silico methods for predicting drug toxicity. Cham: Humana Press, 2016.

BISCHOFF, J. R.; PLOWMAN, G. D. A família Aurora/Ipl 1p kinase: reguladores da segregação cromossômica e citocinese. Trends in Cell Biology, v. 9, p. 454-459, 1999. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10511710. Acesso em: 16 fev. 2025.

BONA, S. Proteção antioxidante da quercetina em fígado de ratos cirróticos. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

CAIXETA, R. A. Revisão narrativa sobre determinação da permeabilidade de fármacos por ensaios in vitro utilizando as células Caco-2. 2020. Monografia (Graduação em Farmácia) – Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2020.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Plants as a source of anti-cancer agents. Journal of Ethnopharmacology, v. 100, n. 1-2, p. 72-79, 22 ago. 2005. DOI: 10.1016/j.jep.2005.05.011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009521/.

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976

Acesso em: 10 mar. 2025.

CARRÉNO, F. O. Avaliação farmacocinética da quetiapina nanoencapsulada: modelo para estudo de delivery cerebral através de um nanocarreador polimérico. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

CLARK, A. M. et al. Ativação mutacional do protooncogene MAP3K8 no câncer de pulmão. Genes Chromosomes Cancer, v. 41, p. 99-108, 2004. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15287022/. Acesso em: 14 fev. 2025.

CATI – COORDENADORIA DE ASSISTÊNCIA TÉCNICA INTEGRADA. Acervo técnico: Roma. [s.d.]. Disponível em: https://www.cati.sp.gov.br/portal/produtos-e-servicos/publicacoes/acervo-tecnico/roma. Acesso em: 20 dez. 2024.

COOPMAN, P. J. P. et al. A tirosina quinase Syk suprime o crescimento maligno de células de câncer de mama humano. Nature, v. 406, p. 742-747, 2000. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963601. Acesso em: 12 fev. 2025.

CHAIDARUN, S. S. et al. Expressão diferencial do receptor de estrogênio beta (ER-beta) em tumores da hipófise humana: interações funcionais com ER-alfa e uma variante de splicing específica do tumor. J. Clin. Endocr. Metab., v. 83, p. 3308-3315, 1998. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9745446/. Acesso em: 12 fev. 2025.

DA COSTA NUNES, I. K. A importância do estudo do metabolismo nos estágios iniciais de desenvolvimento de fármacos. Revista Virtual de Química, v. 7, n. 2, p. 649-662, 2015.

DHANASEKARAN, S. M. et al. Delineação de biomarcadores prognósticos em câncer de próstata. Nature, v. 412, p. 822-826, 2001. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11518967/. Acesso em: 12 fev. 2025.

GIOVANNI, M. et al. GPR35 promotes neutrophil recruitment in response to serotonin metabolite 5-HIAA. Cell, v. 185, n. 5, p. 815-830.e19, 3 mar. 2022. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.010. Erratum in: Cell, v. 185, n. 6, p. 1103-1104, 17 mar. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7828849/. Acesso em: 12 fev. 2025.

DEISS, L. P. et al. Identificação de uma nova serina/treonina cinase e uma nova proteína de 15-kD como potenciais mediadores da morte celular induzida por gama interferon. Genes & Development, v. 9, p. 15-30, 1995. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7828849/.
Acesso em: 12 fev. 2025.

DEROSA, Giuseppe; MAFFIOLI, Paola; SAHEBKAR, Asad. Ellagic acid and its role in chronic diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology, v. 928, p. 473-479, 2016.

DOLABELA, M. F. et al. Estudo in silico das atividades de triterpenos e iridoides isolados de Himatanthus articulatus (Vahl) Woodson. Revista Fitos (Rio de Janeiro), v. 12, n. 3, p. 227-242, 2018.

DOHERTY, J. K. et al. O gene da tirosina quinase do receptor HER-2/neu codifica um autoinibidor secretado. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 96, p. 10869-10874, 1999. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10485918/. Acesso em: 16 fev. 2025.

DUARTE, S. et al. Apigenin protects endothelial cells from lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation by decreasing caspase-3 activation and modulating mitochondrial function. International Journal of Molecular Sciences, v. 14, p. 17664–17679, 2013.

FATHY, S. M.; EL-DASH, H. A.; SAID, N. I. Neuroprotective effects of pomegranate (Punica granatum L.) juice and seed extract in paraquat-induced mouse model of Parkinson's disease. BMC Complementary Medicine and Therapies, v. 21, n. 1, p. 130, 2021. DOI: 10.1186/s12906-021-03298-y. Disponível em: https://bmcchemther.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-021-03298-y. Acesso em: 21 dez. 2024.

FU, M. et al. Minireview: Cyclin D1: normal and abnormal functions. Endocrinology, v. 145, p. 5439-5447, 2004. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15331580/. Acesso em: 14 fev. 2025.

FUNK, C. D.; FURCI, L.; FITZGERALD, G. A. Clonagem molecular, estrutura primária e expressão da célula plaquetária/eritroleucêmica humana 12-lipoxigenase. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 87, p. 5638-5642, 1990. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2377602/. Acesso em: 14 fev. 2025.

FREIJE, J. M. P. et al. Molecular cloning and expression of collagenase-3, a novel human matrix metalloproteinase produced by breast carcinomas. Journal of Biological Chemistry, v. 269, p. 16766-16773, 1994. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8207000/. Acesso em: 12 fev. 2025.

GRASSO, E. D. C.; AOAYMA, E. M.; FURLAN, M. R. Ação antiinflamatória de Curcuma longa L. (Zingiberaceae). Revista Eletrônica Thesis, São Paulo, v. 14, n. 28, p. 117-129, 2017.

GEORGE, R. E. et al. Mutações ativadoras em ALK fornecem um alvo terapêutico em neuroblastoma. Nature, v. 455, p. 975-978, 2008. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18923525/. Acesso em: 14 fev. 2025.

GOMES, D. J. et al. Punica granatum e suas ações farmacológicas e alimentícias. Revista de Agroecologia no Semiárido, v. 6, n. 4, p. 1-12, dez. 2022. ISSN 2595-0045. Disponível em: https://periodicos.ifpb.edu.br/index.php/ras/article/view/6746. Acesso em: 18 mar. 2025.

HLA, T.; NEILSON, K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. Proceedings of the National

Academy of Sciences of the United States of America, v. 89, n. 16, p. 7384-7388, 1992. Disponível em: https://doi.org/10.1073/pnas.89.16.7384. Acesso em: 12 fev. 2025.

HUSSAIN, M. S. et al. CDK6 se associa ao centrossomo durante a mitose e sofre mutação em uma grande família paquistanesa com microcefalia primária. Human Molecular Genetics, v. 22,
p. 5199-5214, 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23918663. Acesso em: 12 fev. 2025.

HYUN, K. H. et al. Delphinidin chloride and its hydrolytic metabolite gallic acid promote differentiation of regulatory T cells and have an anti-inflammatory effect on the allograft model. Journal of Food Science, v. 84, n. 4, 2019.

IKEDA, M. et al. Proteína peluda promove ativação da cinase 1 do tipo polo mediada por Aurora A. Journal of Biological Chemistry, v. 287, p. 27670-27681, 2012. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22753416/. Acesso em: 16 fev. 2025.

INBAL, B. et al. DAP kinase links the control of apoptosis to metastasis. Nature, v. 390, p. 180-184, 1997. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9367156/. Acesso em: 12 fev.
2025.

JI, P. et al. Naringenin-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, controlled delivery, cellular uptake, and pulmonary pharmacokinetics. Drug Design, Development and Therapy, v. 10, p. 911–925, 2016.

JING, Y. et al. In silico prediction of hERG inhibition. Future Medicinal Chemistry, v. 7, n. 5,
p. 571-586, 2015.

KELAVKAR, U. P.; BADR, K. F. Efeitos da expressão do p53 mutante na atividade do promotor da 15-lipoxigenase humana e na expressão do gene da 12/15-lipoxigenase murina: evidência de que a 15-lipoxigenase é um gene mutador. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 96, p. 4378-4383, 1999. Disponível em:
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10200270/. Acesso em: 16 fev. 2025.

KONAN, A. M. L. et al. Phytochemical screening and toxicity assessment of Imperata cylindrica (L.) P. Beauv. (Poaceae) raw extracts with Brine Shrimp (Artemia salina) lethality assay. Journal of Biosciences and Medicines, v. 10, p. 153-171, 2022.

KUMARI, I.; KAURAV, H.; CHAUDHARY, G. Punica granatum L. (Dadim): importância terapêutica da planta frutífera mais antiga do mundo. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, v. 11, p. 113-121, 2021. Disponível em:
https://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/4832. Acesso em: 21 dez. 2024.

LANSKY, E. P.; NEWMAN, R. A. Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. Journal of Ethnopharmacology, v. 109, n. 2, p. 177-206, 2007. DOI: 10.1016/j.jep.2006.09.006. Disponível em:

https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.09.006. Acesso em: 21 dez. 2024.

LANDETE, J. M. Ellagitannins, ellagic acid and their derived metabolites: a review about source, metabolism, functions and health. Food Research International, v. 44, n. 5, p. 1150-1160, jun. 2011.

LAMPSON, M. A. et al. Corrigindo ligações impróprias do fuso cromossômico durante a divisão celular. Nature Cell Biology, v. 6, p. 232-237, 2004. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767480/. Acesso em: 16 fev. 2025.

LE BEAU, M. M. et al. Evidências para dois loci c-src distintos nos cromoss

omos humanos 1 e 20. Nature, v. 312, p. 70-71, 1984. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6092965/. Acesso em: 16 fev. 2025.

LIU, L. F. et al. Mechanism of action of camptothecin. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 922, p. 1-10, 2006. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb07020.x. Disponível em: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/11193884/. Acesso em: 15 mar. 2025.

LIU, X.; ERIKSON, R. L. A depleção da cinase semelhante a Polo (Plk)1 induz apoptose em células cancerígenas. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 100, p. 5789-5794, 2003. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12732729/. Acesso em: 16 fev. 2025.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 46, n. 1-3, p. 3-26, 2001.

MAJUMDER, P. et al. Um nexo de miR-1271, PAX4 e ALK/RYK influencia as arquiteturas citoesqueléticas na doença de Alzheimer e diabetes tipo 2. Biochemical Journal, v. 478, p. 3297-3317, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34409981/. Acesso em: 16 fev. 2025.

MARTIN, C.-A. et al. Mutações em PLK4, que codifica um regulador mestre da biogênese do centríolo, causam microcefalia, falha de crescimento e retinopatia. Nature Genetics, v. 46, p. 1283-1292, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25344692/. Acesso em: 16 fev. 2025.

MATSUMOTO, T. et al. Clonagem molecular e sequência de aminoácidos da 5-lipoxigenase humana. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 85, p. 26-30, 1988. Errata em: Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 85, p. 3406, 1988. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2829172/. Acesso em: 15 fev. 2025.

MOLTENI, M.; GEMMA, S.; ROSSETTI, C. The role of Toll-like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation. Mediators of Inflammation, 2016, p. 6978936. DOI: 10.1155/2016/6978936. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2016/6978936. Acesso em: 21 dez. 2024.

MOSSELMAN, S.; POLMAN, J.; DIJKEMA, R. ER-beta: identificação e caracterização de um novo receptor de estrogênio humano. FEBS Letters, v. 392, p. 49-53, 1996.

Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8769313/. Acesso em: 16 fev. 2025.

NASCIMENTO, M. A. P. do. Interação medicamentosa entre fitoterápicos oferecidos pelo Sistema Único de Saúde e medicamentos convencionais. 2020. 91 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2020. Disponível em: http://www.monografias.ufop.br/handle/35400000/2693. Acesso em: 18 mar. 2025.

NAGASE, H.; BARRETT, A. J.; WOESSNER, J. F., Jr. Nomenclatura e glossário das metaloproteinases da matriz. Matrix Supplement, v. 1, p. 421-424, 1992. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1480083/. Acesso em: 16 fev. 2025.

NATARAJAN, R. et al. Aumento da expressão de 12-lipoxigenase em tecidos e células de câncer de mama: regulação pelo fator de crescimento epidérmico. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 82, p. 1790-1798, 1997. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9177384/. Acesso em: 14 fev. 2025.

NAKAO, Y. et al. Duplicação interna em tandem do gene FLT3 encontrado na leucemia mieloide aguda. Leukemia, v. 10, p. 1911-1918, 1996. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8946930/. Acesso em: 16 fev. 2025.

PARRAVICINI, V. et al. A cinase Fyn inicia sinais complementares necessários para a degranulação de mastócitos dependente de IgE. Nature Immunology, v. 3, p. 741-748, 2002. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12089510/. Acesso em: 16 fev. 2025.

PINHEIRO, N. R. Toxicidade de agregados do peptídeo beta-amiloide sobre a linhagem de neuroblastoma humano SH-SY5Y. 2023. Tese (Doutorado em Bioquímica) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.11606/T.17.2023.tde-08052023-103245. Acesso em: 05 jan. 2025.

SHARMA, J. N.; MOHAMMED, L. A. The role of leukotrienes in the pathophysiology of inflammatory disorders: is there a case for revisiting leukotrienes as therapeutic targets? Inflammopharmacology, v. 14, n. 1-2, p. 10-16, 2006.

SHAYGANNIA, E. et al. Um estudo de revisão sobre Punica granatum L. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine, v. 21, p. 221-227, 2016. DOI: 10.1177/2156587215598039. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26232244/. Acesso em: 21 dez. 2024.

SAHIN, U. et al. Neoplasias humanas provocam múltiplas respostas imunes específicas no hospedeiro autólogo. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 92, p. 11810-11813, 1995. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8524854/. Acesso em: 16 fev. 2025.

SELLERS, A.; MURPHY, G. Enzimas colagenolíticas e seus inibidores naturais. International Review of Connective Tissue Research, v. 9, p. 151-190, 1981. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6175596/. Acesso em: 12 fev. 2025.

SHEN, J. et al. EGFR modula a maturação de microRNA em resposta à hipóxia por meio da fosforilação de AGO2. Nature, Londres, v. 497, p. 383-387, 2013. Disponível

em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23636329/. Acesso em: 12 fev. 2025.

SIDDIQUE, Y. H.; BEG, T.; AFZAL, M. Antigenotoxic effect of apigenin against anti-cancerous drugs. Toxicology In Vitro, [S.l.], v. 22, n. 3, p. 625-631, 2008.

SILVA, H. H. M. et al. Proposta de modificação molecular: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos in silico de fármacos barbitúricos. Research, Society and Development, v. 11, n. 13, p. e5291111335680, 2022.

SHUPNIK, M. A. et al. Expressão seletiva de isoformas alfa e beta do receptor de estrogênio em tumores da hipófise humana. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 83, p. 3965-3972, 1998. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9814476/. Acesso em: 15 fev. 2025.

TEJS, S. The Ames test: a methodological short review. *Environmental Biotechnology*, v. 4, n. 1,
p. 7–14, 2008.

TOMODA, T. et al. Expressão aprimorada do gene da poli(ADP-ribose) sintetase em linfoma maligno. American Journal of Hematology, v. 37, p. 223-227, 1991. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1907096/. Acesso em: 15 fev. 2025.

TURRO, E. et al. Uma mutação dominante de ganho de função na tirosina quinase universal SRC causa trombocitopenia, mielofibrose, sangramento e patologias ósseas. Science Translational Medicine, v. 8, p. 328ra30, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7666. Acesso em: 16 fev. 2025.

VOELKEL, N. F. et al. A inibição da proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP) reduz a reatividade vascular pulmonar e a hipertensão pulmonar em ratos hipóxicos. Journal of Clinical Investigation, v. 97, p. 2491-2498, 1996. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8647941/. Acesso em: 12 fev. 2025.

WARBURG, O. On the origin of cancer cells. Science, v. 123, n. 3191, p. 309-314, 24 fev. 1956. DOI: 10.1126/science.123.3191.309. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13298683/. Acesso em: 18 mar. 2025.

WERNER, H. et al. P53 selvagem e mutante regula diferencialmente a transcrição do gene do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 93, p. 8318-8323, 1996. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8710868/.
Acesso em: 14 fev. 2025.

WONG, Y. L. et al. Depleção reversível de centríolo com um inibidor da cinase 4 semelhante a Polo. Science, v. 348, p. 1155-1160, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25931445/. Acesso em: 14 fev. 2025

YAKAIAH, C. et al. Synthesis, docking and ADMET studies of novel chalcone triazoles for anti-cancer and anti-diabetic activity. European Journal of Medicinal Chemistry, v.

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/rmnm.v9i1.3976
93, p. 564-573, 2015.

ZHAO, L. et al. A via da 5-lipoxigenase promove a patogênese de aneurisma da aorta dependente de hiperlipidemia. Nature Medicine, v. 10, p. 966-973, 2004. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15322539/. Acesso em: 15 fev. 2025.

ZHOU, H. et al. A mutação MET causa displasia muscular e artrogripose. EMBO Molecular Medicine, v. 11, p. e9709, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777867/. Acesso em: 14 fev. 2025.

ZHONG, X. S. et al. Mechanism of vascular endothelial growth factor expression mediated by cisplatin in human ovarian cancer cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 358, n. 1, p. 92–98, 22 jun. 2007. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.04.083. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470361/. Acesso em: 16 fev. 2025.