

PONTIFÍCIA UNIVERSITÁRIA CATÓLICA DE GOIÁS  
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

WBERTY GABRIEL GONÇALVES DO NASCIMENTO

**TRIAGEM DE BIOATIVIDADE DOS FITOQUÍMICOS MAJORITÁRIOS DA  
*MIKANIA GLOMERATA***

Bioactivity Screening of Major Phytochemicals from *Mikania glomerata*

GOIÂNIA

2025

WBERTY GABRIEL GONÇALVES DO NASCIMENTO

TRIAGEM DE BIOATIVIDADE DOS FITOQUÍMICOS MAJORITÁRIOS DA  
*MIKANIA GLOMERATA*

Bioactivity Screening of Major Phytochemicals from *Mikania glomerata*

Trabalho de conclusão de curso apresentado à PUC-Goiás por Wberty Gabriel como requisito à graduação do curso de Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Vinícius Barreto da Silva.

GOIÂNIA

2025

**Resumo:**

O extrato da *Mikania glomerata* ricos em fitoquímicos com atividade farmacológica contra diversas doenças inflamatórias crônicas. Utilizando o emprego de técnicas avançadas de modelagem molecular a partir de métodos computacionais é possível prever alvos biológicos de interação, garantindo a eficácia ao tratamento e segurança ao usuário. O objetivo deste estudo foi prever alvos terapêuticos associados aos ingredientes bioativos da *Mikania glomerata*. Os métodos utilizados se baseiam em pesquisa *in silico* utilizando programas como *SwissADME* para descrever o perfil farmacocinético, o *SwissTargetPrediction* e o *Pass online* para prever alvos farmacológicos e atividade biológica. Os resultados obtidos no perfil farmacocinéticos das 10 moléculas selecionadas foi absorção no TGI, 5 moléculas possuem alta absorção e 5 possui baixa absorção. Quanto a permeabilidade na BHE metade dessas moléculas possuem permeabilidade e a outra metade não possuem. Em relação a inibição de CYP somente 4 moléculas apresentaram interação. Portanto, os compostos presentes na *Mikania glomerata* mostraram se relevantes com atividades preditivas em alvos terapêuticos clinicamente relatados na literatura para o tratamento de doenças complexas.

**Abstract:**

The extract of *Mikania glomerata* is rich in phytochemicals with pharmacological activity against various chronic inflammatory diseases. By employing advanced molecular modeling techniques through computational methods, it is possible to predict biological interaction targets, ensuring both treatment efficacy and user safety. The aim of this study was to predict therapeutic targets associated with the bioactive ingredients of *Mikania glomerata*. The methods used were based on in silico research using tools such as SwissADME to describe the pharmacokinetic profile, SwissTargetPrediction, and PASS online to predict pharmacological targets and biological activity. The pharmacokinetic profile results of the 10 selected molecules indicated gastrointestinal (GI) absorption: five molecules showed high absorption, while the other five showed low absorption. Regarding blood-brain barrier (BBB) permeability, half of these molecules were able to permeate the BBB, while the other half were not. In terms of CYP inhibition, only four molecules demonstrated interactions. Therefore, the compounds present in *Mikania glomerata* proved to be relevant, exhibiting predictive activity toward therapeutic targets that are clinically reported in the literature for the treatment of complex diseases.

## Sumário

1. Introdução.....	05
2. Metodologia .....	06
3. Resultados.....	07
4. Discussão .....	10
5. Conclusão.....	14
6. Referências .....	15

## 1. Introdução

A *Mikania glomerata* é conhecida vulgarmente como coração-de-jesus, guaco-cheiroso, cipó-caatinga e erva-de-cobra. Essa espécie é utilizada popularmente por suas propriedades antiespasmódica, antissifilíticas, broncodilatadoras, anti-inflamatórias, antipirética, antiofídicas, artrite, reumatismo e nevralgias, expectorante, estimulante do apetite, no tratamento da gripe e doenças respiratórias em geral, além de ser indicado para inflamações da garganta, utilizando-se as folhas cozidas para gargarejo. *Mikania glomerata* está oficializada desde 1929 na Farmacopeia Brasileira 1ª edição<sup>1</sup>.

A cumarina destaca-se como um dos principais compostos bioativos responsáveis pelas atividades farmacológicas atribuídas a diversas espécies vegetais. Estima-se que aproximadamente 1.300 cumarinas tenham sido identificadas em fontes naturais, incluindo vegetais, fungos e bactérias, com predominância em espécies da família Asteraceae. No contexto do guaco (*Mikania glomerata*), a cumarina é amplamente utilizada como marcador em processos de controle de qualidade na produção de extratos, devido ao aroma característico que confere às folhas da planta<sup>2</sup>.

Em relação à sua constituição química, a *Mikania glomerata* apresenta diversos compostos de interesse farmacológico. Dentre eles, destaca-se a cumarina (1,2-benzopirona), considerada um dos principais responsáveis pelas suas atividades biológicas. Além disso, a planta contém óleos essenciais, incluindo sesquiterpenos e diterpenos do tipo caurano, como os ácidos caurenóico, grandiflórico, cinamoilgrandiflórico e o caurenol. Outros metabólitos secundários também identificados na composição da espécie incluem sitosterol, friedelina, estigmasterol, lupeol, além de taninos, flavonoides, saponinas e quercetinas<sup>3</sup>.

Para assegurar o uso terapêutico de fitoterápicos, é imprescindível a realização de investigações sistemáticas sobre as propriedades farmacológicas e toxicológicas dos constituintes químicos identificados. Nesse cenário, a Química Medicinal contemporânea assume um papel central, ao possibilitar a elucidação das estruturas moleculares responsáveis pela atividade biológica observada em espécies vegetais, além de viabilizar a proposição racional de

novos protótipos de fármacos com base em metabólitos secundários bioativos. Com os avanços recentes nas ciências ômicas e na biologia molecular, o processo de descoberta de fármacos passou a incorporar ferramentas computacionais de modelagem molecular e de bioinformática. Tais tecnologias permitem a triagem virtual de ligantes com afinidade preditiva por alvos moleculares específicos, como enzimas ou receptores celulares. A partir dessa abordagem racional, torna-se possível a seleção de candidatos promissores a fármacos, com base na interação molecular com biorreceptores definidos e na identificação de vias metabólicas moduladas pelos compostos em estudo. Conseqüentemente, esse planejamento estratégico permite a predição e validação *in silico* das atividades farmacológicas de interesse, atribuídas às substâncias químicas presentes em potenciais agentes terapêuticos<sup>4</sup>.

Os métodos *in silico* oferecem benefícios substanciais tanto para as exigências regulatórias quanto para a avaliação de riscos e desenvolvimento na indústria farmacêutica. Métodos computacionais são ferramentas amplamente utilizadas em pesquisas que buscam o desenvolvimento de novos fármacos. O emprego dessas técnicas auxilia no mapeamento de novos candidatos e reduz o tempo de pesquisa e os custos. O uso dessa abordagem apresenta vantagens como a não utilização de animais, custos inferiores, menor tempo de análise, reprodutibilidade, rapidez e exatidão. Os estudos *in silico* permitem o estudo de propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicológicas de candidatos a fármacos a partir de métodos computacionais e algoritmos eficazes. Diante desse cenário, torna-se urgente o uso de métodos computacionais para resolver desafios na identificação de moléculas bioativas promissoras advindas de espécies vegetais rotineiramente empregadas no campo da farmacologia<sup>5</sup>, como a *Mikania glomerata*.

## 2. Metodologia

O desenho da pesquisa se caracteriza pelo emprego de técnicas de modelagem molecular para averiguar o potencial terapêutico dos ingredientes bioativos da espécie vegetal *Mikania glomerata* a partir da seleção de alvos biológicos de interesse farmacêutico. Os ingredientes bioativos escolhidos para a realização do estudo foram os descritos por C.S.P. Della Pasqua, et al., (2019)<sup>6</sup>. Os códigos SMILES de cada ingrediente da espécie vegetal foram inicialmente obtidos por meio de pesquisa na plataforma *PubChem*<sup>7</sup>, os quais funcionaram como informações de entrada para a triagem de bioatividade realizada com o programa *SwissTargetPrediction*<sup>8</sup> e também para predição de propriedades farmacocinéticas com o programa *SwissADME*<sup>9</sup>. Posteriormente, foram selecionados os 10 alvos mais bem pontuados para cada uma das moléculas da *M. glomerata*. De modo que foram escolhidos apenas os alvos selecionados consensualmente para pelo menos 5 dos ingredientes bioativos investigados. Já para a triagem de bioatividade com o programa *PASS* online<sup>10</sup>, procedeu-se com a modelagem das estruturas dos ingredientes vegetais em representações 2D e 3D através do programa computacional *ACD/ChemSketch Freeware Version* (Advanced Chemistry Development, Inc.). Assim, foram gerados os arquivos moleculares digitais no formato mol. Posteriormente, os arquivos em formato mol foram convertidos para o formato mol2 através do programa *Discovery Studio 3.5* da *Acclerys Software*. Por fim, os respectivos arquivos foram submetidos a análise no programa *PASS* online, de modo que foram selecionados apenas alvos e atividades biológicas obtidas consensualmente para pelo menos 5 dos ingredientes bioativos da *M. glomerata*.

### 3. Resultados

Segundo as análises realizadas no programa *SwissADME* as moléculas bioativas da *Mikania glomerata* apresentam tendência por biodisponibilidade por via oral, algumas das quais associadas também à capacidade de atravessarem a barreira hematoencefálica e portando tendo maior capacidade de atuar no sistema nervoso central. Notasse também que a maioria das moléculas não está associadas a inibição de CYP, o que reduz o nível de interações medicamentosas farmacocinéticas (Tabela 1).

**Quadro 1.** Perfil farmacocinético das moléculas bioativas da *Mikania glomerata* predito através do programa *SwissADME*.

<b>Moléculas</b>	<b>Absorção no TGI</b>	<b>Permeabilidade na BHE</b>	<b>Inibição de CYP</b>
<b>Ácido O-cumarico</b>	Alta	Sim	Nenhuma
<b>Melilotosídeo</b>	Baixa	Não	Nenhuma
<b>Ácido caurenóico</b>	Alta	Sim	CYP2C9
<b>Ácido grandiflórico</b>	Alta	Sim	CYP2C9
<b>Ácido clorogênico</b>	Baixa	Não	Nenhuma
<b>1,3- Ácido dicafeoquínico</b>	Baixo	Não	Nenhuma
<b>1,3,5- Ácido tricafeoquínico</b>	Baixo	Não	Nenhuma
<b>1,2-benzopirona</b>	Alta	Sim	CYP1A2
<b>Umbeliferona</b>	Alta	Sim	CYP1A2
<b>3,4,5- Ácido tricafeoquínico</b>	Baixo	Não	Nenhuma

Segundo as análises realizadas no programa *SwissTargetPrediction* com os principais ingredientes bioativos contidos na *Mikania glomerata*, para predizer os alvos biológicos que as moléculas podem interagir. Alguns alvos podem ser sensibilizados com 7 moléculas como por exemplo: AKR1B10. O alvo

AKR1B1 pode ter interação com 6 ingredientes, e os alvos CA6 e CA5A com 5 moléculas, indicando que essas moléculas podem atuar em cinergismo, explicando possível mecanismo de ação e função terapêutica do guaco (Tabela 2).

**Quadro 2.** Moléculas com atividade em alvos biológicos sugeridos pelo programa *SwissTargetPrediction*.

<b>AKR1B1</b>	<p>Ácido clorogênico,            Ácido o cumárico,            1,3- Ácido dicafeoquínico,            1,3,5- Ácido tricafeoquínico            Umbeliferona            3,4,5- Ácido tricafeoquínico</p>
<b>AKR1B10</b>	<p>Ácido o cumárico            Ácido caurenóico            Ácido grandiflórico            Ácido clorogênico            1,3- Ácido dicafeoquínico            1,3,5- Ácido tricafeoquínico            3,4,5- Ácido tricafeoquínico</p>
<b>CA5A</b>	<p>Ácido o cumárico            1,3,5- Ácido tricafeoquínico            1,2-Benzopirona            Umbeliferona            3,4,5- Ácido tricafeoquínico</p>
<b>CA6</b>	<p>Ácido o cumárico            1,3- Ácido dicafeoquínico            1,3,5- Ácido tricafeoquínico            1,2-Benzopirona            3,4,5- Ácido tricafeoquínico</p>

Segundo análises realizadas no programa *Pass* com as principais moléculas bioativas contidas na *Mikania glomerata*, com o objetivo de deduzir os

alvos e atividades biológicas e que os principais ingredientes bioativos interagem. Com tudo, 5 moléculas possuem atividade antimutagênica, além disso podem sensibilizar alvos *Phosphatase inhibitor*.

**Quadro 3.** Moléculas com atividade em alvos biológicos sugeridos pelo programa *Pass online*.

<b><i>Phosphatase inhibitor</i></b>	Melilotosídeo Ácido caurenóico Ácido grandiflórico Ácido clorogênico 1,3-Ácido dicafeoquínico 1,3,5-Ácido tricafeoquínico
<b><i>Antimutagenic</i></b>	Ácido o-cumárico 1,3-Ácido dicafeoquínico 1,3,5-Ácido tricafeoquínico Umbeliferona 3,4,5-Ácido tricafeoquínico

#### 4. Discussão

As redutases da família Aldo-Keto (AKR) são classificadas em 15 subfamílias, dentre as quais os membros AKR1B1 e AKR1B10 foram previamente identificados como alvos terapêuticos para o câncer colorretal. Essas duas isoenzimas compartilham 71% de similaridade estrutural na sequência de aminoácidos; no entanto, apresentam funções biológicas distintas. O AKR1B1 desempenha um papel central na via do poliol<sup>11</sup> e demonstrou ser superexpresso em alguns tipos câncer. Essa superexpressão tem sido associada a mediadores inflamatórios. Além disso, a inibição de AKR1B1 demonstrou ter efeitos anticancerígenos,<sup>12</sup> enquanto o AKR1B10 atua como uma redutase retiniana altamente eficiente, promovendo a conversão da retinal em retinol e inibindo sua oxidação para ácido retinóico, um metabólito antineoplásico ativo. Achados revelaram teobromina e teofilina como inibidores de AKR1B1 e AKR1B10, respectivamente. Além disso, o potencial anticancerígeno da teofilina e da teobromina foi validado visando várias proteínas tumorais, ou seja, NF- $\kappa$ B, antígeno do tumor celular P53 e caspase-3 utilizando uma abordagem de acoplamento molecular<sup>11</sup>.

As anidrases carbônicas (CAs) são uma classe antiga de enzimas que atuam como catalizadores para a hidratação reversível de CO<sub>2</sub> para bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) e prótons (H<sup>+</sup>), bem como outras reações hidrolíticas de pequenas moléculas (COS, CS<sub>2</sub>, cianamida, cianato) e moléculas mais complexas (aldeídos, ésteres, tioers, selenoesters etc.). No ser humano existem 15 isoformas CA de classe superior, CA I-VA, VB, VI-XIV, muitas das quais têm sido alvos estabelecidos por várias décadas. CAs são proteínas transmembranares com o sítio catalítico fora da célula, e estão envolvidas na regulação do pH extra e intracelular, devido à sua conexão com outras proteínas envolvidas no metabolismo tumoral, sinalização celular, invasão e formação de metástases. Recentemente, foi relatado um mecanismo mostrando que essas enzimas estão envolvidas na ferroptose, uma via de morte celular mediada por aglomerados de ferro-enxofre, que também está relacionado aos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) na célula. Nas células cancerígenas hipóxicas, a CA, ao catalisar a hidratação do CO<sub>2</sub> na presença da cisteína dessulfurase NFS1, regula os níveis intracelulares de pH e de espécies reativas de oxigênio (ROS), reduzindo

a peroxidação lipídica e inibindo a ferroptose, o que favorece a progressão tumoral<sup>13</sup>.

Os inibidores de fosfatase são moléculas que se ligam fisicamente aos complexos de fosfatase celular, os quais são constituídos por subunidades catalíticas associadas a proteínas reguladoras. Essa interação permite o controle preciso da atividade das fosfatases, promovendo a regulação espacial e temporal de eventos celulares específicos. Por meio dessa modulação, os inibidores de fosfatase influenciam diretamente o estado de fosforilação de proteínas-alvo (fosfoproteínas), que desempenham papéis fundamentais na manutenção da fisiologia celular normal. A regulação da atividade de fosfatases é essencial para a coordenação de diversos processos intracelulares, como a sinalização celular, o ciclo celular, a diferenciação e a apoptose. Alterações na expressão ou na função desses inibidores podem comprometer o equilíbrio fosforilação/desfosforilação, favorecendo a desregulação de vias de sinalização celular. Assim, a expressão aberrante ou a atividade disfuncional de inibidores de fosfatase tem sido associada à fisiopatologia de diversas doenças humanas, incluindo câncer, distúrbios neurodegenerativos e doenças inflamatórias<sup>14</sup>.

Nesse contexto, a proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B) tem sido amplamente reconhecida como um alvo farmacológico promissor para o tratamento de diversas patologias metabólicas e proliferativas. Essa enzima atua como reguladora negativa de vias de sinalização intracelular, ao desfosforilar resíduos de tirosina em receptores e proteínas adaptadoras, modulando assim processos fisiológicos essenciais. Seus substratos estão envolvidos em múltiplas funções celulares, incluindo a manutenção da homeostase da glicose mediada pela insulina, controle da ingestão alimentar, aumento do gasto energético, regulação da proliferação celular, entre outros. A PTP1B é particularmente relevante na fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2, uma vez que promove a desfosforilação do receptor de insulina (IR) e do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1). Essa ação resulta na inativação da via de sinalização fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) /Akt, culminando na inibição da translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) para a membrana plasmática, e conseqüentemente, na redução da captação de glicose pelas células. Além disso, evidências apontam para o papel da PTP1B como um

modulador negativo da sinalização da leptina, hormônio central na regulação do apetite e do balanço energético<sup>15</sup>.

O extrato obtido das folhas de *Mikania glomerata*, rico em ácido caurenóico (ERKA), demonstrou atividade citotóxica in vitro. Estudos anteriores reportaram a citotoxicidade do ácido caurenóico frente a diferentes linhagens de células tumorais humanas, incluindo HepG2 (carcinoma hepatocelular), K562 (leucemia mieloide crônica), HL-60 (leucemia mieloide aguda), HCT-116 (carcinoma de cólon), A2780 (adenocarcinoma ovariano humano) e NCI-H1650 (carcinoma pulmonar de células não pequenas)<sup>16</sup>.

Adicionalmente, os estudos de docking molecular dos complexos de inclusão formados entre ERKA e ciclodextrinas (ERKA:CD) não apresentaram citotoxicidade significativa em fibroblastos murinos da linhagem L383, uma linhagem celular não tumoral, sugerindo seletividade da ação citotóxica para células cancerígenas. Esses achados indicam que os complexos ERKA:CD podem representar potenciais candidatos para investigação de efeitos antitumorais in vivo. A administração de complexos ERKA:CD na dose de 300 µg/kg resultou em redução significativa do peso e volume tumoral, além de promover aumento na inibição relativa do crescimento tumoral em modelo murino de Sarcoma 180, com eficácia comparável ao agente quimioterápico 5-fluoruracila (5-FU)<sup>16</sup>.

Contudo, avaliou-se o efeito citotóxico do extrato hidroalcoólico de *Mikania glomerata* Sprengel sobre células T24 (carcinoma de bexiga) e células VERO (linhagem controle para citotoxicidade). As células foram tratadas com diferentes concentrações do extrato (5, 10 e 15 µL/mL) durante 24 horas. A viabilidade celular e a biomassa foram determinadas por meio dos ensaios MTT (4,5 – dimetil -2,5 difeniltetrazólico) e sulforodamina B, respectivamente<sup>3</sup>.

A atividade antioxidante do extrato foi investigada in vitro pela capacidade de sequestro do radical livre DPPH, pela análise da atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) em células T24, bem como pela quantificação da produção intracelular de espécies reativas totais (ERTs), utilizando o marcador fluorescente e análise por citometria de fluxo<sup>3</sup>.

## 5. Conclusão

Os resultados apresentados destacam o potencial terapêutico da *Mikania glomerata* por meio de seus compostos bioativos e podem ser úteis no combate ao câncer e a outras doenças. AKR1B1, AKR1B10, anidrases carbônicas e PTP1B se mostram relevantes como potenciais alvos terapêuticos dos ingredientes bioativos da *Mikania glomerata*. Assim, reforça-se a ideia de que a *Mikania glomerata* possa atuar no contexto da progressão tumoral e regulação celular, sendo uma importante espécie vegetal na luta contra o câncer. Esses achados reforçam a importância de explorar novas estratégias terapêuticas mais específicas e seguras para o tratamento de doenças complexas.

## 6. Referências

### Introdução:

1. Gasparetto, J. C., Campos, F. R., Budel, J. M., & Pontarolo, R.. (2010). *Mikania glomerata* Spreng. e *M. laevigata* Sch. Bip. ex Baker, Asteraceae: estudos agronômicos, genéticos, morfoanatômicos, químicos, farmacológicos, toxicológicos e uso nos programas de fitoterapia do Brasil. *Revista Brasileira De Farmacognosia*, 20(4), 627–640. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000400025>
2. Czelusniak, K. E., Brocco, A., Pereira, D. F., & Freitas, G. B. L.. (2012). Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. *Revista Brasileira De Plantas Mediciniais*, 14(2), 400–409. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722012000200022>
3. Tamiris Felippin. Efeitos Antiproliferativo e Citotóxico do Extrato Hidroalcoólico de *Mikania glomerata* sprengel em Células T24 de Câncer de Bexiga. Dissertação de Mestrado. Cruz Alta – RS. Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde. UNIVERSIDADE DE CRUZ ALTA. 2018.
4. Letícia Fernandes Fraga, Leonardo Luiz Borges, (2020). Busca de moléculas com atividade broncodilatadora na espécie *Mikania glomerata* spreng empregando ferramentas in sílico. *Revista Brasileira Militar de Ciências*. <https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i15.39>
5. Han K, Cao P, Wang Y, Xie F, Ma J, Yu M, Wang J, Xu Y, Zhang Y and Wan J (2022) A Review of Approaches for Predicting Drug–Drug Interactions Based on Machine Learning. *Front. Pharmacol.* 12:814858. doi: 10.3389/fphar.2021.814858
6. C.S.P. Della Pasqua and R.D. Iwamoto and E. Antunes and A.A. Borghi and A.C.H.F. Sawaya and E.C.T. Landucci. 2019. Pharmacological study of anti-inflammatory activity of aqueous extracts of *Mikania glomerata* (Spreng.) and *Mikania laevigata* (Sch. Bip. ex Baker). *Journal of Ethnopharmacology*. V. 231.
7. Kim S, Chen J, Cheng T, et al. PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Res.* 2025;53(D1):D1516-D1525.

8. Daina, A., Michielin, O., and Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucl. Acids Res.* 47(W1), W357-W364.
9. Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. SwissADME: uma ferramenta web gratuita para avaliar farmacocinética, similaridade com fármacos e compatibilidade química medicinal de pequenas moléculas. *Sci Rep* 7, 42717 (2017). <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
10. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50 (3), 444-457.
11. Mubashir Aziza, Syeda Abida Ejaza, Nissren Tamamb, Farhan Siddiquec (2023). A comprehensive computational approach for the identification of structure-based potential pharmacological candidates as selective AKR1B1 and AKR1B10 inhibitors: repurposing of purine alkaloids for the treatment of câncer. *JOURNAL OF BIOMOLECULAR STRUCTURE AND DYNAMICS*.
12. Reza Khayami, Seyyed Reza Hashem, Mohammad Amin Kerachian (2020). Role of aldo-keto reductase family 1 member B1 (AKR1B1) in the cancer process and its therapeutic potential. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.
13. Claudiu T Supuran, (2022). Latest advances in specific inhibition of tumor-associated carbonic anhydrases. *Future Medicinal Chemistry*.
- 14.
15. Campos-Almazán MI, Hernández-Campos A, Castillo R, Sierra-Campos E, Valdez-Solana M, Avitia-Domínguez C, Téllez-Valencia A.

Computational Methods in Cooperation with Experimental Approaches to Design Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors in Type 2 Diabetes Drug Design: A Review of the Achievements of This Century. *Pharmaceuticals*. 2022; 15(7):866. <https://doi.org/10.3390/ph15070866>

16. Lorena C. L. R. Santana, Maria R. M. Brito, George L. S. Oliveira, Antônia M. G. L. Citó, Clayton Q. Alves, Juceni P. David, Jorge M. David, and Rivelilson M. de Freitas. *Mikania glomerata: Phytochemical, Pharmacological, and Neurochemical Study*. Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative. 2014, Article ID 710410, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/710410>