

**ESTUDO *IN SILICO* DO POTENCIAL ANTICANCERÍGENO DAS
LIPOMOLÉCULAS ISOLADAS DO CORPO GORDUROSO DA RÃ-TOURO (*Rana
catesbeiana Shaw*)**

Danielly Herbst Pereira¹
Maria Eduarda Lopes Mota¹
Nathália Davel de Cerqueira Louzada²
Otoniel de Aquino Azevedo³
João Victor de Sousa Coutinho⁴

¹ Graduandos do curso de Farmácia da Faculdade Multivix Cachoeiro de Itapemirim-ES: daniellyherbst@gmail.com; eduardavasconcelolope@hotmail.com

² Farmacêutica, especialista em Farmacologia Clínica pelo Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade: nathaliadavel@gmail.com

³ Químico, biólogo e Mestre em ciências naturais pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro: otoazevedo@gmail.com

⁴ Farmacêutico, Mestrando em agroquímica (Química orgânica) pela Universidade Federal do Espírito Santo, e Docente da Faculdade Multivix Cachoeiro: coutinho.contacts@gmail.com

Data de submissão: 07/03/2025

Data de aprovação: 14/03/2025

RESUMO

Apesar do significativo avanço da tecnologia para diagnóstico e tratamento do câncer a alta complexibilidade da doença como problema de saúde pública segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), tem sido a segunda causa responsável de morte no mundo, atrás somente de doenças cardiovasculares. Nota-se uma importância em abordar a necessidade pela busca de novas alternativas terapêuticas, visto que se observa uma resistência da doença em relação aos meios terapêuticos convencionais, como por exemplo, a resistência à quimioterápicos, além de seus muitos efeitos colaterais. O óleo de rã-touro (*Rana catesbeiana Shaw*) é uma substância natural que tem se mostrado promissora, por apresentar uma matriz lipídica complexa de compostos bioativos, como ácidos graxos saturados e insaturados. Por sua vez, o óleo apresenta atividade antioxidante, capaz de proteger as células contra danos oxidativos e ainda potencial atividade antitumoral, realizando a inibição do crescimento de novas células por meio de apoptose, sem interferir no ciclo celular, diferente dos demais produtos naturais. Ao avaliar o potencial citotóxico dos compostos, isoladamente, sobre modelos computacionais de simulação de células cancerígenas, evidenciou-se que todos os ácidos graxos testados obtiveram valores de probabilidade em atividade biológica superiores a 50% para: carcinoma

pulmonar, melanoma, melanoma metastático, e câncer de pulmão de não pequenas-células (Estágio 3). Mediante ao exposto, é notório o potencial terapêutico do insumo obtido, abrindo possibilidades para a exploração de seus efeitos biológicos *in vitro* e *in vivo*. Sendo assim, há uma dupla possibilidade no avanço dos estudos com as lipomoléculas identificadas, primeiramente o uso do óleo integral, ou o isolamento dos compostos para a exploração individual de suas particularidades bioativas. Espera-se que os resultados obtidos possam proporcionar novos insights para o desenvolvimento de terapias alternativas e complementares no tratamento do câncer, oferecendo, assim, uma perspectiva inovadora no enfrentamento dessa patologia devastadora.

Palavras-chave: atividade biológica; câncer; óleo de rã; produtos naturais; triagem computacional.

ABSTRACT

Despite the significant advances in technology for diagnosing and treating cancer, the high complexity of the disease as a public health problem, according to the World Health Organization (WHO), has made it the second leading cause of death in the world, behind only cardiovascular diseases. It is important to address the need to find new therapeutic alternatives, given that the disease is becoming more resistant to conventional therapeutic methods, such as resistance to chemotherapy, in addition to its many side effects. Bullfrog oil (*Rana catesbeiana* Shaw) is a natural substance that has shown promise, as it has a complex lipid matrix of bioactive compounds, such as saturated and unsaturated fatty acids. In turn, the oil has antioxidant activity, capable of protecting cells against oxidative damage, as well as potential anti-tumor activity, inhibiting the growth of new cells through apoptosis, without interfering with the cell cycle, unlike other natural products. When evaluating the cytotoxic potential of the compounds in isolation on computer models simulating cancer cells, it was found that all the fatty acids tested obtained probability values in biological activity greater than 50% for: lung carcinoma, melanoma, metastatic melanoma, and non-small cell lung cancer (Stage 3). In view of the above, the therapeutic potential of the product obtained is clear, opening up possibilities for exploring its biological effects *in vitro* and *in vivo*. As such, there is a twofold possibility in advancing studies with the lipomolecules identified, firstly the use of the whole oil, or the isolation of the compounds for individual

exploration of their bioactive particularities. It is hoped that the results obtained will provide new insights into the development of alternative and complementary therapies in the treatment of cancer, thus offering an innovative perspective in tackling this devastating pathology.

Keywords: Biological activity; Cancer; Frog oil; Computational screening; Natural products.

1 INTRODUÇÃO

Hodiernamente, apesar do significativo avanço na compreensão e na tecnologia para diagnóstico, prevenção e tratamento de tumores, o câncer ainda é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um problema de saúde pública, classificado como a segunda causa de morte mais recorrente no mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Segundo a Agência Internacional de Investigação sobre o Câncer (IARC), em 2022 foi constatado 9,74 milhões de óbitos em todo o mundo, prevendo um aumento de aproximadamente 90% até 2050 (OMS, 2022).

Considerando a complexidade do tema supracitado, é importante abordar a necessidade pela busca de novas alternativas terapêuticas, visto que se observa uma resistência da doença em relação aos meios terapêuticos convencionais, como por exemplo, a resistência à quimioterápicos, que é responsável pelo fracasso de 90% dos tratamentos em pacientes com câncer metastático, além dos muitos efeitos colaterais. Isso ocorre devido à alta capacidade adaptativa e ao elevado grau de heterogeneidade celular e molecular dos tumores. Portanto, é fundamental essa busca para resultados mais eficientes frente a resistência e para a redução dos efeitos colaterais (DIGKLIA, 2016; REVIA; ZHANG, 2016; ZAPPA; MOUSA, 2016).

Nesse contexto, o óleo de rã-touro (*Rana catesbeiana Shaw*) é uma substância natural que tem se mostrado promissora, por apresentar uma matriz lipídica complexa de compostos bioativos, como ácidos graxos saturados e insaturados. Por sua vez, o óleo apresenta atividade antioxidante, capaz de proteger as células contra danos oxidativos e ainda atividade antitumoral, realizando a inibição do crescimento de novas células por meio de apoptose, sem interferir no ciclo celular, diferente de outros insumos naturais (MACHADO *et al.*, 2019).

Um estudo realizado por Oliveira (2019), avaliou o potencial terapêutico do óleo de rã-touro frente às células do melanoma *in vitro*. Os resultados evidenciaram uma atividade citotóxica significativa, demonstrando a indução de estresse oxidativo intracelular associado a danos mitocondriais, logo, levando a apoptose dessas células. Portanto, o óleo mostrou um potencial favorável contra o melanoma, podendo ser desenvolvido como uma alternativa terapêutica.

Apesar de existirem poucos estudos sobre a atividade anticancerígena do óleo de rã-touro, e esses serem voltados apenas para o melanoma, tal matriz graxa possui uma composição complexa de bioativos, o que suscita a abrangência dos estudos a outros tumores malignos, como por exemplo, melanoma metastático, carcinoma pulmonar e adenocarcinoma ovariano (MACHADO, 2019).

Mediante ao exposto, o objetivo do presente estudo, consiste em extrair e caracterizar o óleo oriundo das vísceras da rã-touro, bem como, avaliar a potencial de atividade citotóxica de seus ácidos graxos em linhagens tumorais malignas, por meio de triagem computacional em sistema predição molecular (*in silico*).

2 METODOLOGIA

Aquisição da víscera

As rãs foram adquiridas em um ranário situado no município de Jerônimo Monteiro, que possui certificação para a produção da espécie descrita neste estudo. No mesmo local, os animais foram abatidos sob condições controladas, com o objetivo de reduzir possíveis impactos metabólicos que afetariam a matéria-prima destinada ao processamento.

Após o abate e a evisceração, o corpo gorduroso das rãs foi colocado em uma caixa térmica, refrigerada com placas de gelo, a cerca de -5°C , sendo posteriormente transportado para as instalações laboratoriais da instituição de pesquisa, onde a matéria-prima foi armazenada em um freezer a uma temperatura de aproximadamente -20°C .

Extração e purificação do óleo de rã

Para possibilitar a remoção do BO, uma amostra foi processada em um multiprocessador de alimentos após ser descongelada em ambiente a aproximadamente 5°C . Em seguida, obteve-se 500g de material triturado, que foi transferido para um béquer de 2000 ml, sendo imerso em Hexano. A vidraria foi

colocada na câmara de resfriamento de um chiller, a cerca de -20°C , com banho-maria invertido de etanol, durante uma hora, mantendo um sistema de agitação mecânica constante (COUTINHO *et al.*, 2025).

Após esse tempo, o extrato foi drenado, e os resíduos sólidos do corpo gorduroso passaram pelo mesmo processo mais duas vezes, com tempos de reduzidos para trinta e quinze minutos, respectivamente. Com os extratos lipídicos do anfíbio obtido, foi realizada uma filtragem simples para reter qualquer partícula sólida proveniente do tecido adiposo (COUTINHO *et al.*, 2025).

Em seguida, o extrato bruto foi encaminhado para um evaporador rotativo, conectado a uma bomba de vácuo e um sistema de refrigeração com etanol a -20°C , com o objetivo de purificá-lo. Após esse processo, o extrato primário foi filtrado primeiro em um filtro analítico imerso em solução salina e, em seguida, em um filtro de carvão ativado, resultando em um extrato purificado (COUTINHO *et al.*, 2025).

Caracterização química

Para identificar os constituintes químicos, foi utilizada a caracterização via cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG/MS), programando a corrida da amostra com base no tempo, em uma rampa de aquecimento específica. Esse processo teve como objetivo separar e identificar as estruturas orgânicas graxas presentes no BO, utilizando a biblioteca de moléculas do equipamento (ADOLFO LUTZ, 2008).

Triagem computacional de citotoxicidade em linhagens tumorais malignas

Os SMILES canônicos das estruturas encontradas na caracterização química serão obtidos por meio do PUBCHEM, sendo esses direcionados para o sistema de triagem de citotoxicidade em linhagens tumorais e não tumorais CLC-PRED 2.0. Foram considerados apenas os resultados de interação em linhagens tumorais, e com probabilidade de interação superior a 0,5. Todos os resultados foram normalizados em porcentagem, para o favorecimento da compreensão acerca do perfil de inibição (CLC-PRED 2.0, 2023; KIM *et al.*, 2025).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a realização da caracterização dos microcomponentes lipomoleculares, por meio da técnica de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa,

foi possível elucidar a composição do insumo extraído, conforme apresentado na Tabela 01. Nessa, também é feito um comparativo com outros estudos, onde Lopes e colaboradores (2010) não identificaram a presença do ácido eicosapentaenoico. Além disso, tanto esses pesquisadores quanto Silva e autores associados (2004) detectaram a presença do ácido araquidônico, precursor inflamatório. Apenas Méndez e membros de pesquisa (1998) relatando exatamente os mesmos componentes detalhados, porém com variações na quantidade.

Tabela 1 – Caracterização dos lipocompostos presentes no óleo obtido das vísceras da rã touro, por meio da técnica de CG/MS, sendo os resultados referentes a porcentagem da área sobre a curva

Lipocompostos	Autores	(Méndez et al., 1998)	(Silva et al., 2004)	(Lopes et al., 2010)
Ácido mirístico	1,6	2,7	2,77	2,8
Ácido palmítico	17,52	18,1	11,91	18,5
Ácido esteárico	3,21	4,1	2,34	3,2
Ácido oleico	34,96	31,7	37,6	36,3
Ácido linoleico	21,8	12,9	23,78	25
Ácido linolênico	1,27	1,4	1,97	2,1
Ácido palmitoleico	6,28	8	17	9,4
Ácido eicosapentaenoico	0,12	1,5	0,46	-
Ácido docosahexaenoico	0,27	4,7	0,91	0,1
Ácido araquidônico	-	-	0,74	0,6

Fonte: Própria autoria (2025).

Segundo Fu e colaboradores (2019), a triagem de compostos em modelos *in silico* permite prever comportamentos biológicos de estruturas químicas, e dimensionar de forma mais assertiva testes *in vitro* e *in vivo*, reduzindo custos. Ao avaliar o potencial citotóxico dos compostos, isoladamente, sobre modelos computacionais de simulação de células cancerígenas (Tabela 02), evidenciou-se que todos os ácidos graxos testados obtiveram valores de probabilidade em atividade biológica superiores a 50% para: carcinoma pulmonar, melanoma, melanoma metastático, e câncer de pulmão de não pequenas-células (Estágio 3).

Todavia, o ácido eicosapentaenoico e o ácido linolênico se destacaram quanto a tal probabilidade, especificamente no modelo celular de carcinoma pulmonar, onde ambos apresentam 60,70%. O presente carcinoma é altamente letal, classificado em câncer de pulmão de pequenas células (CPNPC), responsável por aproximadamente 85% dos casos de câncer de pulmão, sendo o mais agressivo e de pior prognóstico.

Os alvos moleculares para o CPNPC incluem inibidores de EGFR (Receptor do fator de crescimento epidérmico), ALK (Quinase do linfoma anaplásico), ROS1 (Proto-oncogene receptor tirosina-quinase) e PD-1/PD-L1 (Receptor de Morte Celular Programada 1/ Ligante 1 de Morte Programada). Globalmente, esse carcinoma lidera a mortalidade oncológica, com uma taxa de sobrevida média de 20% em 5 anos, sendo mais prevalente em indivíduos acima dos 60 anos e altamente associado ao tabagismo (BARR KUMARAKULASINGHE; ZANWIJK; SOO, 2015; SCHRANK *et al.*, 2018; GANTI *et al.*, 2021).

Tabela 2 – Triagem *in silico* de probabilidade dos compostos caracterizados desencadear efeitos citotóxicos em células cancerígenas

Lipocompostos	Carcinoma pulmonar	Melanoma metastático	Melanoma	Câncer de pulmão de não pequenas-células (Estágio 3)	Adenocarcinoma ovariano
Ácido mirístico	55,80%	54,50%	52,10%	53,70%	-
Ácido palmítico	55,80%	54,50%	52,10%	53,70%	-
Ácido esteárico	55,80%	54,50%	52,10%	53,70%	-
Ácido oleico	54,30%	56,30%	58,30%	55,10%	50,80%
Ácido linoleico	57,50%	61,00%	56,20%	53,50%	-
Ácido linolênico	60,70%	59,50%	54,40%	51,30%	-
Ácido palmitoleico	54,30%	56,30%	58,30%	55,10%	50,80%
Ácido eicosapentaenoico	60,70%	59,50%	54,40%	51,30%	-
Ácido docosahexaenoico	59,40%	59,30%	53,30%	51,50%	50,40%

Fonte: Própria autoria (2025).

O ácido linoleico também obteve destaque quanto ao seu potencial efeito biológico, porém frente ao melanoma em estado de metástase, apresentando um percentual de 61%. O melanoma metastático é a forma mais prejudicial do câncer de pele, caracterizado por alta capacidade de invasão e transmissão sistêmica, sendo responsável pela maioria das mortes relacionadas a neoplasias detectadas. Os principais alvos moleculares para seu tratamento incluem inibidores de BRAF (Proto-oncogene B-Raf) e MEK (Quinase ativada por mitógeno), e assim como no tumor supracitado, PD-1/PD-L1 (Receptor de Morte Celular Programada 1/Ligante 1 de Morte Programada). O presente tumor apresenta um prognóstico desfavorável, com taxas de sobrevida em 5 anos inferiores a 30% nos casos avançados, sendo mais comum em indivíduos de pele clara e altamente relacionado à exposição à radiação

ultravioleta (ORGAZ; SANZ-MORENO, 2012; SMALLEY, 2010; SAGINALA *et al.*, 2021).

Ao avaliar os compostos em modelos de adenocarcinoma ovariano, apenas três obtiveram dados probabilísticos de atividade biológica superiores a 50%, sendo esses o ácido oleico (50,80%), ácido palmitoleico (50,80%) e o ácido docosahexaenoico (50,40%). O presente tumor, especialmente em avanços metastáticos, se estabelece como a neoplasia ginecológica mais letal, caracterizando-se por um crescimento silencioso e diagnóstico tardio, o que compromete significativamente o prognóstico. Os principais alvos moleculares para seu tratamento incluem inibidores de PARP (Poli(ADP-ribose) polimerase), e o VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular). O adenocarcinoma ovariano metastático apresenta taxas de sobrevivência inferiores a 30% em 5 anos, sendo mais prevalente em mulheres acima dos 50 anos, e frequentemente associado a histórico familiar e mutações genéticas (WORZFELD *et al.*, 2017; KANERVA *et al.*, 2003; LYU; SUN; TAN, 2014; USHIO *et al.*, 2021).

Mediante ao exposto, é notório o potencial terapêutico do insumo obtido, abrindo possibilidades para a exploração de seus efeitos biológicos *in vitro* e *in vivo*, sobretudo ao considerar a provável sinergia terapêutica dos compostos, situação habitual em produtos naturais, como afirma Pritee e colaboradores (2024). Sendo assim, há uma dupla possibilidade no avanço dos estudos com as lipomoléculas identificadas, primeiramente o uso do óleo integral, ou o isolamento dos compostos para a exploração individual de suas particularidades bioativas.

Tendo em vista o isolamento, estudos sequenciais de relação estrutura atividade podem revelar estruturas promissoras, e pontos possíveis de modificação molecular, visando a obtenção de novas moléculas derivadas dos lipídios apresentados, sendo essas obtidas por semissíntese. Essa técnica, oriunda da química orgânica, permite conceder efeitos biológicos mais significativos a estruturas que já o apresentam de forma moderada ou baixa, fornecendo, na maioria das vezes, núcleos farmacofóricos característicos de cada alvo molecular explorado (MAJHI; DAS, 2020; JIANG *et al.*, 2023; ZHU *et al.*, 2023).

Tratando especificamente do uso do óleo integral, Machado (2019) e Oliveira (2019), desenvolveram estudos similares que comprovaram a efetividade da matriz graxa explorada, em sua forma integral, frente a culturas de melanoma. Machado (2019) avaliou a atividade do óleo de rã-touro contra a linhagem de melanoma humano

A2058. Os resultados demonstraram que o óleo *in natura* induziu apoptose nas células tumorais por meio de disfunção mitocondrial desencadeada pelo estresse oxidativo. Além disso, o uso de sistemas carreadores lipídicos aumentou em 2,5 vezes a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), resultando em morte celular predominantemente necrótica. Comparado ao controle, houve uma redução significativa nas especificações celulares, com valores de IC_{50} reduzidos em até 50% quando o óleo foi incorporado em sistemas nano estruturados.

Já o estudo conduzido por Oliveira (2019) analisou a atividade do óleo de rã-touro na linhagem de melanoma humano A2058, observando que, após 72 horas de tratamento com 100 $\mu\text{g/ml}$, houve uma redução de $40 \pm 9\%$ na atividade mitocondrial pelo ensaio colorimétrico de MTT. Outrossim, o óleo aumentou em $51 \pm 13\%$ os níveis intracelulares de espécies reativas de oxigênio (EROs), promovendo estresse oxidativo e causando uma redução de $35 \pm 5\%$ no potencial da membrana mitocondrial. Esses efeitos ocorreram predominantemente à morte celular por apoptose tardia, sem interferências no ciclo celular.

Os presentes dados secundários corroboram para os achados da pesquisa de triagem, confirmando a viabilidade para a exploração de outras linhagens tumorais malignas. Outrossim, com o já estabelecido perfil terapêutico do óleo de rã frente ao melanoma, o desenvolvimento de produtos farmacêuticos se torna uma opção viável para a sequência de estudos *in vivo*, de modo que a confirmação de efetividade farmacológica seja seguida de estudos de estabilidade de tal produto, viabilizando um acelerado acesso ao mercado. Coutinho e autores associados (2025) avaliaram tal óleo incorporado a uma fórmula de sérum tópico, cuja estabilidade foi testada por 4 meses em condições ambientais, com variações mínimas de pH ($5,54 \pm 0,016$ para $5,49 \pm 0,008$) e peróxidos ($7,21 \pm 0,741$ mEq para $7,728 \pm 0,424$ mEq). O teste ciclo gelo-degelo mostrou aumento na acidez ($0,212 \pm 0,024$ para $0,427 \pm 0,068$ KOH/g), entretanto sem comprometer a integridade do produto, atestando a estabilidade da matriz graxa para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo dos compostos bioativos do óleo oriundo das vísceras da rã-touro, evidenciou todos ácidos graxos com alta probabilidade de atividade biológica em tumores específicos, tais como: no adenocarcinoma ovariano, dentre seus alvos moleculares incluídos em seu tratamento estão, inibidores de PARP (Poli(ADP-ribose)

polimerase), e o VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular). Já no melanoma metastático, pode se citar os inibidores de BRAF (Proto-oncogene B-Raf) e MEK (Quinase ativada por mitógeno), e assim como no tumor supracitado, PD-1/PD-L1 (Receptor de Morte Celular Programada 1/Ligante 1 de Morte Programada).

Da mesma maneira, no câncer de pulmão de pequenas células (CPNPC), os alvos moleculares são inibidores de EGFR (Receptor do fator de crescimento epidérmico), ALK (Quinase do linfoma anaplásico), ROS1 (Proto-oncogene receptor tirosina-quinase) e PD-1/PD-L1 (Receptor de Morte Celular Programada 1/ Ligante 1 de Morte Programada). Os resultados indicaram que tais propriedades em associação com o perfil antioxidante, podem desempenhar um papel relevante no combate ao câncer, protegendo células saudáveis dos danos oxidativos e inibindo o crescimento de células tumorais. No entanto, apesar dos resultados promissores, ainda é necessário ampliar as explorações do efeito desse óleo em outros tipos de câncer, o progresso deste estudo, pode se dar ao uso do óleo integral, ou no isolamento dos compostos para exploração individual de suas peculiaridades bioativas, e assim compreender os mecanismos moleculares que fundamentam sua atividade citotóxica.

Espera-se que os resultados obtidos possam proporcionar novos insights para o desenvolvimento de terapias alternativas e complementares no tratamento do câncer, oferecendo, assim, uma perspectiva inovadora no enfrentamento dessa patologia devastadora.

5 REFERÊNCIAS

ADOLFO LUTZ. Métodos Físico-Químicos para Análise de Alimentos - 4ª Edição. Disponível em: <http://www.ial.sp.gov.br/resources/editorinplace/ial/2016_3_19/analisedealimentosiaI_2008.pdf>.

AMARAL-MACHADO, L. et al. **Bullfrog oil (*Rana catesbeiana* Shaw) induces apoptosis, in A2058 human melanoma cells by mitochondrial dysfunction triggered by oxidative stress**. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 117, p. 109103, set. 2019.

BARR KUMARAKULASINGHE, N.; ZANWIJK, N. VAN; SOO, R. A. Molecular targeted therapy in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Respirology*, v. 20, n. 3, p. 370–378, 17 fev. 2015.

CLC-PRED 2.0. Disponível em: <<https://www.way2drug.com/clc-pred/>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

COUTINHO *et al.* Desenvolvimento biotecnológico de s rum rejuvenescedor antioxidante contendo ativo lip dico oriundo da *Rana catesbeiana Shaw*. **Revista da Associa o Brasileira de Farm cias Vivas**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 2–22, 2025.

DIGKLIA, A. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 8, p. 2403, 2016.

FU, Y. *et al.* Screening techniques for the identification of bioactive compounds in natural products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 168, p. 189–200, 10 maio 2019.

GANTI, A. K. *et al.* Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer in the US. **JAMA Oncology**, v. 7, n. 12, p. 1824, 1 dez. 2021.

JIANG, Y. *et al.* Pharmacophoric-constrained heterogeneous graph transformer model for molecular property prediction. **Communications chemistry**, v. 6, n. 1, 3 abr. 2023.

KANERVA, A. *et al.* Enhanced therapeutic efficacy for ovarian cancer with a serotype 3 receptor-targeted oncolytic adenovirus. **Molecular Therapy**, v. 8, n. 3, p. 449–458, 1 set. 2003.

KIM *et al.* Atualiza o do PubChem 2025. *Nucleic Acids Res*, 53 (D1), D1516–D1525.

LOPES, V. S. *et al.* Obten o de um Tensoativo Ani nico a Partir de  leo de Rana catesbeiana Shaw. **Rev Ser Cienc Vida**, v. 30, n. 2, p. 85-97, 2010.

LYU, J.; SUN, T.; TAN, X. Ovarian Preservation in Young Patients With Stage I Cervical Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Study. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 24, n. 8, p. 1513–1520, 5 set. 2014.

MACHADO, Lucas Amaral. **Avalia o das potencialidades terap uticas do  leo de r -touro (*Rana catesbeiana Shaw*) e de diferentes sistemas nanoestruturados desenvolvidos a base de  leo de r -touro**. 2019.

MAJHI, S.; DAS, D. Chemical Derivatization of Natural Products: Semisynthesis and Pharmacological Aspects- A Decade Update. **Tetrahedron**, p. 131801, dez. 2020.

M NDEZ, E. *et al.* Fatty acid composition, extraction, fractionation, and stabilization of bullfrog (*Rana catesbeiana*) oil. *JAOCS, Journal of the American Oil Chemists' Society*, 1998.

OLIVEIRA, Wogenes Nunes de. **Avalia o da atividade citot xica in vitro do  leo de r -touro (*Rana catesbeiana Shaw*) frente ao c ncer de pele**. 2019.

ORGAZ, J. L.; SANZ-MORENO, V. Emerging molecular targets in melanoma invasion and metastasis. **Pigment Cell & Melanoma Research**, v. 26, n. 1, p. 39–57, 21 nov. 2012.

PRITEE CHUNARKAR-PATIL et al. Anticancer Drug Discovery Based on Natural Products: From Computational Approaches to Clinical Studies. **Biomedicines**, v. 12, n. 1, p. 201–201, 16 jan. 2024.

REVIA, R. A.; ZHANG, M. Magnetite nanoparticles for cancer diagnosis, treatment, and treatment monitoring: recent advances. **Materials Today**, v. 19, n. 3, p. 157–168, abr. 2016.

SAGINALA, K. et al. Epidemiology of Melanoma. **Medical Sciences**, v. 9, n. 4, p. 63, 20 out. 2021.

SCHRANK, Z. et al. Current Molecular-Targeted Therapies in NSCLC and Their Mechanism of Resistance. **Cancers**, v. 10, n. 7, p. 224, 4 jul. 2018.

SILVA, L. P. *et al.* Effect of bullfrog (*Rana catesbeiana*) oil administered by gavage on the fatty acid composition and oxidative stress of mouse liver.

Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 37, n. 10, p. 1491–1496, 1 out. 2004.

SMALLEY, K. S. M. Understanding Melanoma Signaling Networks as the Basis for Molecular Targeted Therapy. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 130, n. 1, p. 28–37, jan. 2010.

USHIO, J. et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Epidemiology and Risk Factors. **Diagnostics**, v. 11, n. 3, p. 562, 20 mar. 2021.

WORZFELD, T. et al. The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 7, 22 fev. 2017.

ZAPPA, C.; MOUSA, S. A. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. **Translational Lung Cancer Research**, v. 5, n. 3, p. 288–300, jun. 2016.

ZHU, H. et al. A pharmacophore-guided deep learning approach for bioactive molecular generation. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 6234, 6 out. 2023.