



AVALIAÇÃO DO POTENCIAL IMUNOMODULADOR DE COMPLEXOS DE ÁCIDO URSÓLICO COM POLICICLODEXTRINAS EM MODELO EXPERIMENTAL DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

Jully Chayra Santos Viana¹, Maiara R. Salvador², Maria A. G. Carneiro¹, Caio C. S. Alves¹, Sandra B. R. Castro¹

¹Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Teófilo Otoni, Minas Gerais, Brasil (jully.chayra@ufvjm.edu.br)

² Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.

Resumo: A esclerose múltipla é uma doença autoimune do SNC com opções terapêuticas limitadas. Avaliou-se o efeito do ácido ursólico (AU), isolado ou associado à hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), em camundongos com encefalomielite autoimune experimental. Os tratamentos reduziram o escore clínico e preservaram a massa corporal em relação ao grupo EAE, indicando potencial imunomodulador e neuroprotetor, especialmente na associação AU/HP β CD.

Palavras-chave: Esclerose múltipla; Encefalomielite autoimune experimental; Ácido ursólico; Hidroxipropil- β -ciclodextrina; Imunomodulação.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, crônica e progressiva que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC), isto é, o encéfalo e medula espinhal (Oliveira et al., 2024). É marcada pela deterioração imunomediada dos axônios mielinizados, prejudicando a transmissão dos impulsos nervosos (Haki et al., 2024). A gênese da EM envolve a ativação de linfócitos T autorreativos que deflagram uma reação inflamatória contra os autoantígenos da camada de mielina. Esse processo de desmielinização desencadeia uma série de manifestações, notadamente motoras, sensoriais, cognitivas e visuais com potencial para causar incapacidade física permanente (Haki et al., 2024). Embora a etiologia exata seja desconhecida, acredita-se que fatores genéticos e ambientais desempenhem um papel no desenvolvimento da doença (Oliveira et al., 2024). Estima-se que quase 3 milhões de pessoas no mundo convivam com EM, cuja média de incidência é de 2,1 por 100.000 pessoas por ano (“Atlas of MS 2020 - Epidemiology report”). Ademais, há maior prevalência em mulheres, na proporção de 2:1 em relação aos homens, sendo a idade média global do diagnóstico 32 anos, faixa etária economicamente ativa (Walton et al., 2020). Nesse contexto, acredita-se que a EM seja a principal causa neurológica de incapacidade em adultos jovens com impacto significativo na qualidade de vida dos afetados (Walton et al., 2020). Os medicamentos utilizados no tratamento da EM reduzem a inflamação e a progressão da doença ao inibirem células do sistema imunológico envolvidas na cascata inflamatória da doença (Samjoo et al., 2021; Wei et al., 2021). No mercado, estão disponíveis

medicamentos como interferons, acetato de glatirâmer, rituximab, ocrelizumab e alemtuzumab, além de siponimode para formas progressivas da EM. Esses fármacos reduzem as lesões no SNC e a taxa de recaídas, mas não oferecem cura definitiva (Callegari; Derfuss; Galli, 2021). Além disso, essas terapias apresentam custo elevado, representando uma barreira ao acesso, especialmente em países subdesenvolvidos (Burman, 2021). Outra dificuldade no tratamento são os efeitos colaterais que podem incluir sintomas semelhantes aos da gripe (interferons), reações no local da injeção (acetato de glatirâmer), aumento do risco de infecções e leucoencefalopatia multifocal progressiva (rituximab, ocrelizumab) e alterações na função hepática (Burman, 2021). Desta forma, faz-se necessário o desenvolvimento de fármacos mais eficazes e seguros para o tratamento da EM. Nesse processo de desenvolvimento, o ácido ursólico (AU) vem se destacando por apresentar efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios (Zafar et al., 2022). Estudos demonstram que o AU é eficaz em aprimorar o reparo da mielina em cérebros de camundongos adultos e estimular progenitoras de oligodendrócitos exaustos a remielinização (Honarvar et al., 2022). No entanto, o potencial terapêutico do AU é comprometido pela sua baixa solubilidade, biodisponibilidade limitada e metabolismo rápido (Lei et al., 2023; Liu et al., 2023; Sun et al., 2020; Zafar et al., 2022; Žaloudková et al., 2020). Para superar essas limitações, pesquisadores têm explorado modificações sintéticas e semissintéticas na estrutura do AU, visando melhorar sua solubilidade e otimizar seus efeitos terapêuticos (Scherrer et al., 2023; Sun et al., 2020; Zafar et al., 2022). Quando o AU é encapsulado com



ciclodextrinas (CDs), sua solubilidade em água aumenta, levando ao aumento da sua biodisponibilidade, por meio da micronização que facilita a ingestão do AU (Žaloudková et al., 2020). As CDs, são oligossacarídeos cíclicos sintetizados a partir do amido ou de seus derivados (Wüpper; Lüersen; Rimbach, 2021). A complexação proporciona um aumento na solubilidade e biodisponibilidade de compostos, assim como um melhor direcionamento e absorção destes nos tecidos da pele e do cérebro (Alshati et al., 2023; Wüpper; Lüersen; Rimbach, 2021). Na literatura é possível encontrar trabalhos que demonstram uma melhora na solubilidade do ácido ursólico em água e, portanto, na sua baixa biodisponibilidade, ao complexar o Ácido ursólico com HPβCD (Huang et al., 2017; Song et al., 2019; Žaloudková et al., 2020; Li et al., 2009; Oprean et al., 2016; Soica et al., 2014; Song et al., 2019; Oprean et al., 2016). Estes complexos vem sendo testados para ação antitumoral (Oprean et al., 2016; Soica et al., 2014; Song et al., 2019) e hepatoprotetora (Žaloudková et al., 2020), não tendo sido encontrados estudos que avaliem o uso do complexo AU/HPβCD na EM. Além disso, não foram encontrados trabalhos referentes à complexação de ácido ursólico com pβCD. Visto isso, o presente estudo tem como objetivo avaliar o potencial imunomodulador de complexos de ácido ursólico com policiclodextrinas em modelo experimental de encefalomielite autoimune experimental (EAE), um modelo *in vivo* de estudo da EM.

MATERIAL E MÉTODOS

ANÁLISE IN VIVO – ENCEFALOMIELITE AUTOIMUNE EXPERIMENTAL (EAE)

Foram utilizados camundongos C57BL/6 fêmeas, com 6-8 semanas de vida, Provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Viçosa e da Universidade Federal de Minas Gerais. Os animais foram mantidos no biotério da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (Teófilo Otoni/MG), em estantes ventiladas e com dieta ad libitum, em conformidade com o Código Brasileiro para a Utilização de Animais de Laboratório. Estes experimentos foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais da UFVJM – CEUA/Mucuri.

INDUÇÃO DA EAE

A indução do modelo de EAE seguiu o protocolo descrito por Ramos et al. (2017). Cada animal induzido foi imunizado por via subcutânea (s.c.) com 100 µL, em cada lado da região dorsal próxima à base da cauda, contendo 100 µg de MOG35-55 emulsificado em adjuvante completo de Freund, na proporção 1:1, suplementado com 4 mg/mL de

Mycobacterium tuberculosis — cepa H37RA. No dia da imunização e 48 horas após, cada animal recebeu 0,3 µg de toxina pertussis por via intraperitoneal (i.p.). Ao 21º dpi, os animais foram eutanasiados por aprofundamento anestésico e exsanguinação, com a administração de Xilazina (10 mg/Kg) e Ketamina (100 mg/Kg, i.p.).

AValiação DO ESCORE CLÍNICO DOS CAMUNDONGOS C57BL/6

Para a análise do escore clínico e massa corporal todos os animais de todos os grupos foram avaliados. A avaliação da massa corporal teve início no primeiro dia da indução (dia zero) e continuou até o último dia do experimento (21º dpi). Os camundongos foram pesados em balança semi-analítica diariamente antes da avaliação do escore clínico. A avaliação do escore clínico ocorreu no início 8º dpi e continuou até o 21º dpi. Os animais foram clinicamente avaliados e classificados com relação à incapacidade neurológica por meio da escala apresentada na Tabela 1. O escore final de cada animal corresponde ao somatório da pontuação obtida em todos os parâmetros avaliados em um mesmo dia.

Tabela 1. Tabela 1 - Escala de incapacidade neurológica para avaliação de escore clínico em EAE.

Parte do animal	Score	Características
Cauda	0	Um camundongo normal mantém sua cauda ereta enquanto se move.
	1	Se a extremidade da cauda está frouxa, com tendência a cair.
	2	Se a cauda está completamente frouxa e se arrasta na superfície.
Membros inferiores	0	Um camundongo normal, tem uma marcha energética e não arrasta suas patas.
	1	Um dos dois testes a seguir é positivo: • Teste da virada: enquanto mantém a cauda ereta o polegar e o indicador, vire o animal de barriga para cima e observe o tempo que ele leva para acertar a postura. Um camundongo saudável se vira imediatamente. Uma demora sugere fraqueza nas patas traseiras. • Posicionar o camundongo na parte externa da gaiola e observar sua movimentação à medida que ele atravessa de uma extremidade à outra da gaiola. Se uma ou ambas as patas traseiras frequentemente atravessaram as barras da gaiola, consideramos que há uma paralisia parcial.
	2	Ambos os testes posteriores são positivos.
	3	Uma ou ambas as patas traseiras mostram sinais de paralisia, mas algum movimento é preservado, por exemplo: o animal pode agarrar e se manter na parte interna da gaiola por um curto momento antes de soltar.
	4	Quando ambas as patas traseiras estão paralisadas e o camundongo as arrasta enquanto se move.
	0	Um camundongo normal, usa suas patas dianteiras para se agarrar e andar e mantém sua cabeça ereta.
Patas dianteiras	1	Andar é possível, mas difícil, devido a fraqueza em uma ou ambas as patas: por exemplo, as patas dianteiras são consideradas fracas quando o camundongo tem dificuldade em se agarrar na parte interior da gaiola. Outro sinal de fraqueza é a falta de tônus no pescoço.
	2	Quando uma parte dianteira está paralisada (impossibilidade de agarrar) e o camundongo fica dando voltas em torno da pata paralisada. Nesse momento, o pescoço já perdeu muito de seu tônus muscular.
	3	O camundongo não pode se mover e não consegue beber água ou se alimentar.
	0	Um camundongo normal, tem total controle sobre a bexiga.
Bexiga	1	Um camundongo é considerado incontinente quando a porção posterior de seu corpo está encharcada de urina.

Fonte: Elaborado por De Paula (2008). *Pontuação escolhida aleatoriamente.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados dos experimentos *in vivo* foram analisados utilizando o software Prism 6.0 (GraphPad). Após verificação de normalidade, as diferenças estatísticas foram avaliadas por meio de Kruskal-Wallis ou One-Way ANOVA com pós-teste de Bonferroni, considerando $p < 0.05$ como nível de significância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliação da massa corporal de camundongos C57BL/6 induzidos com o modelo de encefalomielite

autoimune experimental (EAE) tratados com ácido ursólico e com ácido ursólico associado à policiclodextrina.

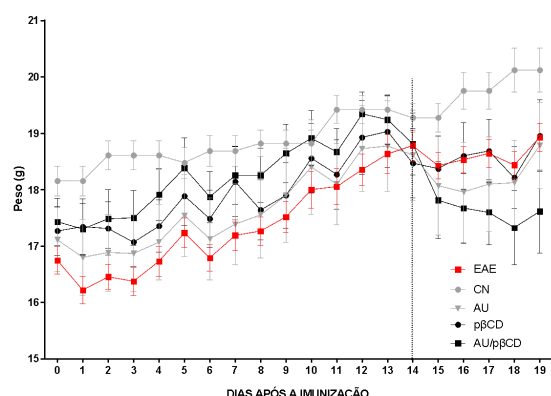


Figura 1– Massa corporal de camundongos C57BL/6 (n = 5 animais/grupo) induzidos ou não para encefalomielite autoimune experimental

Durante o período pré-clínico da doença (até aproximadamente o 10º dia), todos os grupos apresentaram aumento gradual da massa corporal, embora o grupo EAE tenha permanecido com valores inferiores aos observados no grupo controle. A partir do surgimento dos sinais clínicos da doença, por volta do 11º ao 14º dia após a imunização, observou-se redução ou estabilização do ganho de peso no grupo EAE, comportamento compatível com a progressão da encefalomielite autoimune experimental. O grupo controle (CN) manteve crescimento contínuo da massa corporal durante todo o período experimental, alcançando os maiores valores ao final do acompanhamento. Em contrapartida, os animais do grupo EAE apresentaram recuperação discreta do peso, porém permaneceram abaixo dos valores observados no grupo controle. Entre os grupos tratados, o ácido ursólico isolado apresentou perfil intermediário, mantendo valores de massa corporal superiores aos do grupo EAE durante parte do experimento. O grupo tratado com HPβCD apresentou comportamento semelhante, enquanto o grupo tratado com o complexo AU/HPβCD demonstrou tendência de manutenção da massa corporal durante a fase inicial da doença, embora tenha apresentado redução após o 14º dia. De maneira geral, os tratamentos minimizaram parcialmente a perda ponderal induzida pela EAE, sem promover recuperação completa aos níveis observados no grupo controle. A redução da massa corporal observada nos animais submetidos à EAE representa um achado esperado nesse modelo experimental, uma vez que o processo inflamatório desencadeado pela doença promove alterações metabólicas, redução da mobilidade, diminuição da ingestão alimentar e comprometimento do estado geral dos animais. Segundo Haki et al. (2024), a fisiopatologia da

esclerose múltipla é caracterizada pela ativação de linfócitos T autorreativos que culminam em intensa resposta inflamatória contra a bainha de mielina, processo responsável pelo desenvolvimento dos déficits neurológicos progressivos. Esse processo inflamatório sistêmico pode justificar a dificuldade de manutenção do ganho de peso observada nos animais do grupo EAE. Embora o ácido ursólico apresente reconhecida atividade anti-inflamatória e neuroprotetora, seu potencial terapêutico é limitado pela baixa solubilidade e reduzida biodisponibilidade (Lei et al., 2023; Liu et al., 2023; Sun et al., 2020; Zafar et al., 2022; Žaloudková et al., 2020). Dessa forma, a tendência de melhor preservação da massa corporal observada nos grupos tratados sugere que a administração do composto pode ter contribuído para atenuar parcialmente os efeitos sistêmicos da inflamação induzida pela EAE. Estudos descritos por (Honarvar et al. 2022) demonstram que o ácido ursólico favorece o reparo da mielina e estimula células progenitoras de oligodendrócitos, promovendo remielinização em modelos experimentais. Esses mecanismos podem contribuir indiretamente para menor comprometimento funcional dos animais tratados e, consequentemente, melhor manutenção da massa corporal. Além disso, a utilização da hidroxipropil-β-ciclodextrina como sistema carreador pode potencializar a ação do ácido ursólico. Conforme descrito por Žaloudková et al. (2020), a complexação com ciclodextrinas aumenta significativamente a solubilidade do composto e sua biodisponibilidade. De forma semelhante, (Wüpper, Lüersen e Rimbach 2021) e (Alshati et al. 2023) ressaltam que as ciclodextrinas melhoram a absorção e a distribuição de moléculas lipofílicas, favorecendo sua ação farmacológica. Embora os resultados indiquem uma tendência de preservação da massa corporal nos grupos tratados, as diferenças observadas foram discretas, sugerindo que, nas condições experimentais empregadas, os tratamentos exerceram efeito parcial sobre as alterações sistêmicas provocadas pela EAE.

Avaliação dos escores clínicos de camundongos C57BL/6 induzidos com o modelo de encefalomielite autoimune experimental (EAE) tratados com ácido ursólico e com ácido ursólico associado à policiclodextrina.

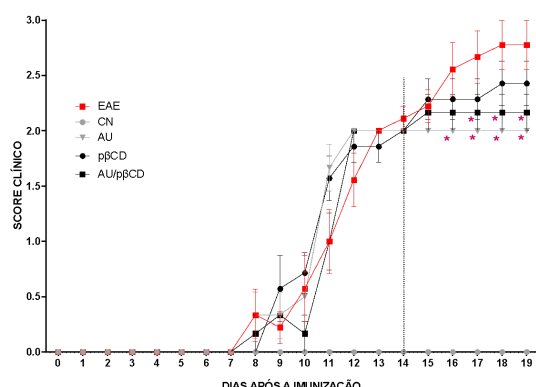


Figura 2 - Escore clínico de camundongos C57BL/6 (n = 5 animais/grupo) induzidos ou não para encefalomielite autoimune experimental

Os animais do grupo controle não imunizado (CN) permaneceram com escore clínico igual a zero durante todo o período experimental, confirmando a ausência de sinais neurológicos. Nos animais imunizados (grupo EAE), os primeiros sinais clínicos surgiram aproximadamente entre o 8º e o 10º dia após a imunização. A partir desse período ocorreu aumento progressivo do escore clínico, atingindo os maiores valores entre os dias 17 e 19, indicando agravamento contínuo da incapacidade neurológica. Os grupos tratados com AU, HPβCD e AU/HPβCD também desenvolveram manifestações clínicas, porém apresentaram menor progressão da doença quando comparados ao grupo EAE. Após o 14º dia, período correspondente ao pico clínico da doença, observou-se estabilização dos escores nos grupos tratados, enquanto o grupo EAE continuou apresentando aumento da incapacidade neurológica. Destaca-se que o grupo tratado com AU apresentou os menores escores clínicos na fase final do experimento, seguido pelos grupos AU/HPβCD e HPβCD. A presença de diferença estatística em relação ao grupo EAE após o 16º dia indica que os tratamentos foram capazes de reduzir significativamente a gravidade das manifestações neurológicas durante a fase mais avançada da doença. A evolução temporal dos escores clínicos observada neste estudo reproduz o comportamento esperado do modelo de encefalomielite autoimune experimental, caracterizado pelo aparecimento dos sinais neurológicos aproximadamente entre o 9º e o 11º dia após a imunização, seguido de progressão da incapacidade motora. Segundo (Walton et al. 2024), protocolo utilizado para indução da EAE neste estudo, esse modelo experimental reproduz importantes aspectos imunopatológicos da esclerose múltipla, permitindo avaliar o potencial terapêutico de novas moléculas imunomoduladoras. O aumento progressivo dos escores clínicos observado no grupo EAE está de acordo com a fisiopatologia descrita por

(Haki et al. 2024), na qual a ativação de linfócitos T autorreativos promove intensa resposta inflamatória contra a mielina, resultando em desmielinização, comprometimento da condução nervosa e desenvolvimento de déficits motores progressivos. A redução dos escores clínicos observada nos grupos tratados sugere efeito neuroprotetor e imunomodulador do ácido ursólico. Conforme relatado por (Zafar et al. 2022), esse composto apresenta propriedades anti-inflamatórias capazes de modular a resposta imune envolvida em doenças neurodegenerativas. Ademais, (Honarvar et al. 2022) demonstraram que o ácido ursólico estimula a remielinização por meio da ativação de células progenitoras de oligodendrócitos, favorecendo a recuperação funcional do sistema nervoso central. Entretanto, a eficácia terapêutica do ácido ursólico depende diretamente de sua biodisponibilidade. (Lei et al. 2023; Liu et al. 2023; Sun et al. 2020 e Žaloudková et al. 2020) destacam que a baixa solubilidade do composto limita sua absorção, reduzindo seu potencial farmacológico. Nesse sentido, a utilização de ciclodextrinas representa uma estratégia importante para otimizar sua ação terapêutica. De acordo com (Wüpper, Lüersen e Rimbach 2021), as ciclodextrinas aumentam a solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade de moléculas hidrofóbicas. Assim, os menores escores clínicos observados nos grupos tratados reforçam a hipótese de que a associação entre ácido ursólico e ciclodextrinas pode representar uma estratégia promissora para reduzir a progressão da incapacidade neurológica na EAE.

CONCLUSÃO

Os resultados biológicos demonstram que o complexo AU/HPβCD foi capaz de reduzir sinais clínicos da EAE *in vivo*. Estes resultados demonstram potencial terapêutico deste complexo para o tratamento da EM. Entretanto, mais estudos são necessários para análise dos efeitos desses tratamentos nos processos inflamatórios nos tecidos dos animais, assim como esclarecimentos das vias de sinalização envolvidas nos mecanismos de ação.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) pelo apoio financeiro e institucional para a realização deste trabalho. J.C.S. Viana - Bolsista CNPq

REFERÊNCIAS

AL SHATI, Fatmah *et al.* Guest-host Relationship of Cyclodextrin and its Pharmacological Benefits. <http://www.eurekaselect.com>, v. 29, n. 36, 2023.



Atlas of MS 2020 - Epidemiology report. MS International Federation, [S.d.]. Disponível em: <<https://www.msif.org/resource/atlas-of-ms-2020/>>. Acesso em: 1 jun. 2025

BURMAN, Joachim. Delaying the inevitable: Are disease modifying drugs for progressive MS worthwhile? **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 54, p. 103134, set. 2021.

CALLEGARI, Ilaria; DERFUSS, Tobias; GALLI, Edoardo. Update on treatment in multiple sclerosis. **Presse Medicale (Paris, France: 1983)**, v. 50, n. 2, p. 104068, jun. 2021.

HAKI, Maha *et al.* Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. **Medicine**, v. 103, n. 8, p. e37297, 23 fev. 2024.

HONARVAR, Fatemeh *et al.* Ursolic Acid Enhances Myelin Repair in Adult Mice Brains and Stimulates Exhausted Oligodendrocyte Progenitors to Remyelinate. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 72, n. 10, p. 2081–2093, 1 out. 2022.

LEI, Pan *et al.* Ursolic Acid Alleviates Neuroinflammation after Intracerebral Hemorrhage by Mediating Microglial Pyroptosis via the NF- κ B/NLRP3/GSDMD Pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 19, p. 14771, 30 set. 2023.

LI, Rui *et al.* The influence of cosolvent on the complexation of HP-beta-cyclodextrins with oleanolic acid and ursolic acid. **AAPS PharmSciTech**, v. 10, n. 4, p. 1137–1144, 2009.

LIU, Guanhui *et al.* Ursolic acid: biological functions and application in animal husbandry. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 10, p. 1251248, 25 out. 2023.

OLIVEIRA, Julia Cristina de *et al.* Esclerose múltipla: fisiopatologia, diagnóstico, tratamentos e impacto na qualidade de vida. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 4, p. e72161–e72161, 23 ago. 2024.

OPREAN, Camelia *et al.* Improvement of ursolic and oleanolic acids' antitumor activity by complexation with hydrophilic cyclodextrins. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 83, p. 1095–1104, out. 2016.

RAMOS-HRYB, Ana B. *et al.* Therapeutic Potential of Ursolic Acid to Manage Neurodegenerative and Psychiatric Diseases. **CNS Drugs**, v. 31, n. 12, p.1029–1041, dez. 2017.

SAMJOO, Imtiaz A. *et al.* Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 10, n. 6, p. 495–507, abr. 2021.

SCHERRER, Elaine C. *et al.* Ursolic Acid Derivatives Down Regulate Inflammatory Mediators. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 34, p. 1250–1261, 25 ago. 2023.

SOICA, Codruța *et al.* The synergistic biologic activity of oleanolic and ursolic acids in complex with hydroxypropyl- γ -cyclodextrin. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 19, n. 4, p. 4924–4940, 17 abr. 2014.

SONG, Shuang *et al.* Binding behavior, water solubility and *in vitro* cytotoxicity of inclusion complexes between ursolic acid and amino-appended β -cyclodextrins. **Journal of Molecular Liquids**, v. 296, p. 111993, 15 dez. 2019.

SUN, Qiang *et al.* Ursolic acid: A systematic review of its pharmacology, toxicity and rethink on its pharmacokinetics based on PK-PD model. **Fitoterapia**, v. 147, p. 104735, nov. 2020.

WALTON, Clare *et al.* Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 26, n. 14, p. 1816–1821, 1 dez. 2020.

WEI, Weipeng *et al.* Progress in the Application of Drugs for the Treatment of Multiple Sclerosis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 13 jul. 2021.

WÜPPER, Svenja; LÜERSEN, Kai; RIMBACH, Gerald. Cyclodextrins, Natural Compounds, and Plant Bioactives—A Nutritional Perspective. **Biomolecules**, v. 11, n. 3, p. 401, 9 mar. 2021.

ZAFAR, Sameen *et al.* Ursolic acid: a natural modulator of signaling networks in different cancers. **Cancer Cell International**, v. 22, p. 399, 10 dez. 2022.

ŽALOUĐKOVÁ, Lenka *et al.* Different Forms of Ursolic Acid and Their Effect on Liver Regeneration. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM**, v. 2020, p. 4074068, 26 jul. 2020.

ZONG, Wei; BI, Su Mei. The Preparation and Characterization of Inclusion Complex of Ursolic Acid with γ -Cyclodextrin. **Advanced Materials Research**, v. 403–408, p. 712–716, 2012.

