

INVESTIGAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL CARCINOGENÉTICO DE SULFONAMIDAS COM NÚCLEO TRIAZÍNICO

Pedro Henrique de Paula Aires¹
Lucca de Ávila Rodrigues Cortizo Vidal¹
Leonardo Luiz Borges²
Antônio Sérgio Nakao De Aguiar¹
Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA¹
Universidade Estadual de Goiás²

RESUMO

As sulfonamidas são compostos amplamente utilizados como fármacos antibacterianos, e estudos recentes sugerem seu potencial herbicida. Entretanto, interações não intencionais com proteínas humanas podem representar riscos à saúde. Este trabalho teve por objetivo avaliar, por meio de abordagens *in silico*, o potencial carcinogênico de sulfonamidas contendo anel triazínico. Para isso, realizou-se triagem toxicológica no servidor ProTox 3.0 e predição de alvos biológicos no PharmMapper, a fim de identificar vias relacionadas à carcinogênese. As análises indicaram oito possíveis alvos biológicos, incluindo a catepsina B, RAP1, PLA2 e CDK2, proteínas-chave em processos como integridade cromossômica, inflamação e regulação do ciclo celular. A interação das sulfonamidas com esses alvos pode comprometer funções protetoras e favorecer a progressão tumoral. Desta maneira, embora apresentem potencial herbicida, as sulfonamidas também podem estar associadas a riscos carcinogênicos, reforçando a necessidade de estudos complementares de segurança toxicológica.

Palavras-chave: herbicidas; sulfonamidas; *in silico*; toxicidade.

INTRODUÇÃO

As sulfonamidas são fármacos antibacterianos amplamente utilizados, cuja ação baseia-se na inibição da conversão do ácido para-aminobenzoico (PABA) em ácido fólico, interrompendo a formação de tetraidrofolato e, conseqüentemente, a síntese de ácidos nucleicos bacterianos (Henry, 1943; Tacic et al., 2017;). Dessa forma, apresentam amplo espectro de atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, como *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e *Escherichia coli*, além de patógenos como *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Chlamydia trachomatis* e *Toxoplasma gondii* (Connor, 1998; Henry, 1943).

Estudos recentes em química teórica indicam que as sulfonamidas também podem interagir com a acetolactato sintase (ALS), enzima essencial na biossíntese de aminoácidos de cadeia ramificada em plantas, compartilhando grupos farmacofóricos e padrões de interação semelhantes aos observados em herbicidas inibidores de ALS,

como as sulfonilureias (Duggleby & Siew, 2000; Aguiar et al., 2023, 2024). Esses achados sugerem potencial herbicida para a classe.

Por outro lado, a interação das sulfonamidas com proteínas humanas levanta preocupações sobre efeitos adversos, incluindo carcinogênese. Alvos como Catepsina B, RAP1, PLA2 e CDK2 estão associados à progressão tumoral, estabilidade cromossômica, inflamação e regulação do ciclo celular (de Visser & Joyce, 2023; Yin et al., 2021). Assim, embora apresentem promissora aplicação agrícola, seus possíveis riscos à saúde não podem ser negligenciados.

O presente estudo buscou investigar esses potenciais riscos, analisando oito vias relacionadas ao câncer e identificando, via Servidor PharmMapper, alvos biológicos passíveis de interação com sulfonamidas. Os resultados destacam a dupla natureza desses compostos: candidatos a herbicidas, mas também potenciais indutores de efeitos tóxicos que exigem investigação criteriosa.

METODOLOGIA

As sulfonamidas analisadas neste estudo apresentam um anel triazínico em sua estrutura (Tabela 1). Para avaliação de potenciais riscos carcinogênicos, realizou-se uma triagem in silico de toxicidade no servidor ProTox 3.0 – Prediction of Toxicity of Chemicals (Banerjee et al., 2024), que prevê efeitos biológicos adversos e sua associação com vias relacionadas ao câncer.

Em seguida, procedeu-se à predição de alvos biológicos pelo servidor PharmMapper (Liu et al., 2010), o qual utiliza modelos farmacofóricos para identificar potenciais proteínas-alvo com base na similaridade estrutural e afinidade de ligação.

A integração dessas abordagens permitiu mapear vias biológicas e possíveis interações relevantes para a toxicidade e o perfil farmacológico das sulfonamidas, ressaltando também os grupos funcionais associados à interação com a enzima acetolactato sintase (ALS).

RESULTADOS

As análises *in silico* sugerem que as sulfonamidas avaliadas apresentam potencial carcinogênico. Foram identificados oito possíveis alvos biológicos, dos quais quatro estão diretamente relacionados à formação de neoplasias e quatro a alterações fisiológicas que podem favorecer a carcinogênese. Entre os principais alvos destacam-se a catepsina B, a proteína RAP1, a fosfolipase A2 (PLA2) e a quinase dependente de ciclina 2 (CDK2).

A catepsina B, protease lisossomal envolvida na degradação de proteínas e na imunidade antitumoral, pode ter sua atividade comprometida pela interação com sulfonamidas, aumentando o risco de neoplasias (Nakanishi, 2020; Shen & Li, 2022; Sagar et al., 2024). A RAP1, que regula a telomerase e protege os telômeros, poderia sofrer disfunções que levam à instabilidade cromossômica e ao desenvolvimento de câncer (Hardy et al., 1992; Kalra et al., 2023). Já a PLA2, ao modular inflamação, angiogênese e proliferação celular, pode criar um microambiente pró-tumoral quando alterada (Alekseeva & Boldyrev, 2020; Balboa & Balsinde, 2021). Por fim, a CDK2, reguladora do ciclo celular, pode ter sua função prejudicada, resultando em proliferação descontrolada (Tadesse et al., 2020).

Esses resultados reforçam a necessidade de avaliação toxicológica criteriosa das sulfonamidas, uma vez que interações não intencionais com proteínas reguladoras da carcinogênese representam riscos potenciais à saúde humana.

CONCLUSÃO

As análises *in silico* indicam que as sulfonamidas avaliadas apresentam potencial duplo: enquanto compartilham características estruturais que sugerem atividade herbicida promissora, também interagem com proteínas humanas envolvidas na carcinogênese, como catepsina B, RAP1, PLA2 e CDK2. Esses achados ressaltam a necessidade de estudos complementares para equilibrar a exploração de seu potencial agrícola com a avaliação rigorosa de seus riscos à saúde humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹HENRY, R. J. The mode of action of sulfonamides. *Bacteriological Reviews*, v. 7, n. 4, p. 175–262, 1943. DOI: <https://doi.org/10.1128/br.7.4.175-262.1943>.

²TACIC, A. et al. Antimicrobial sulfonamide drugs. *Advanced Technologies*, v. 6, n. 1, p. 58–71, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5937/savteh1701058T>.

⁴CONNOR, E. E. Sulfonamide antibiotics. *Primary Care Update for OB/GYNS*, v. 5, n. 1, p. 32–35, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1068-607X\(97\)00121-2](https://doi.org/10.1016/S1068-607X(97)00121-2).

⁵DUGGLEBY, R. G.; SIEW, S. Acetohydroxyacid synthase. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, v. 33, n. 1, p. 1–36, 2000. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/298812558>. Acesso em: 26 set. 2025.

⁶AGUIAR, A. S. N. et al. Molecular basis of two pyrimidine-sulfonylurea herbicides: from supramolecular arrangement to acetolactate synthase inhibition. *Journal of Molecular Modeling*, v. 29, n. 8, p. 241, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00894-023-05629-x>.

⁷AGUIAR, A. S. N. et al. Structural-based analysis of sulfonamide derivatives: from solid states to acetolactate synthase enzyme interactions. *Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali*, v. 35, n. 1, p. 109–129, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12210-024-01228-x>.

⁸DE VISSER, K. E.; JOYCE, J. A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*, v. 41, n. 3, p. 374–403, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016>.

⁹YIN, W. et al. Cancer and stem cells. *Experimental Biology and Medicine*, v. 246, n. 16, p. 1791–1801, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/15353702211005390>.

¹⁰BANERJEE, P. et al. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, v. 52, n. W1, p. W513–W520, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae303>.

¹¹LIU, X. et al. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach. *Nucleic Acids Research*, v. 38, suppl. 2, p. W609–W614, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq300>.

¹²NAKANISHI, H. Cathepsin regulation on microglial function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, v. 1868, n. 9, p. 140465, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2020.140465>.

¹³SHEN, Y.; LI, X. Cathepsin B as a target in cancer therapy and imaging. *New Journal of Chemistry*, v. 46, n. 41, p. 19593–19611, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1039/D2NJ03037C>.

¹⁴SAGAR, S. et al. Role of Cathepsin B expression in oral squamous cell carcinoma: a comprehensive review. *Cureus*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.54267>.

¹⁵HARDY, C. F.; SUSSEL, L.; SHORE, D. A RAP1-interacting protein involved in transcriptional silencing and telomere length regulation. *Genes & Development*, v. 6, n. 5, p. 801–814, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.6.5.801>.

¹⁶KALRA, S. et al. Genome-wide gene expression responses to experimental manipulation of *Saccharomyces cerevisiae* repressor activator protein 1 (Rap1) expression level. *Genomics*, v. 115, n. 3, p. 110625, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2023.110625>.

¹⁷ALEKSEEVA, A. S.; BOLDYREV, I. A. Phospholipase A2. Methods for activity monitoring. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, v. 14, n. 4, p. 267–278, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1990747820040030>.

¹⁸BALBOA, M. A.; BALSINDE, J. Phospholipases: from structure to biological function. *Biomolecules*, v. 11, n. 3, p. 428, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11030428>.

¹⁹TADESSE, S. et al. Targeting CDK2 in cancer: challenges and opportunities for therapy. *Drug Discovery Today*, v. 25, n. 2, p. 406–413, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.12.001>.