



**ANÁLISE RELACIONAL DE TETRÂMEROS  
QUÍMICO-GENE-FENÓTIPO-DOENÇA ASSOCIADOS AO GLIFOSATO: GENES,  
MÓDULOS FENOTÍPICO-MECANÍSTICOS E DESFECHOS HEMATOLÓGICOS<sup>1</sup>  
Alessandro Hermann<sup>2</sup>, Artur J. Schons<sup>2</sup> Rafael Zancan Frantz<sup>3</sup> Thiago Gomes Heck<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Projeto de pesquisa desenvolvido na Unijui; com financiamento das agências CNPq, FAPERGS e FINEP.

<sup>2</sup> Estudante do curso de Medicina, bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação e Iniciação Tecnológica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - PIBITI/CNPq, UNIJUI - Universidade Regional do Noroeste do Estado do RS.

<sup>3</sup> Grupo de Pesquisa em Computação Aplicada da UNIJUI, Docente do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional,

<sup>4</sup> Grupo de Pesquisa em Fisiologia da UNIJUI, Docente no Programa de Pós Graduação em Atenção Integral à Saúde e Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em (In)Atividade Física e Saúde (INCT-CNPq). thiago.heck@unijui.edu.br

## **INTRODUÇÃO**

A toxicogenômica aplicada à saúde ambiental investiga relações entre exposições químicas, respostas moleculares, fenótipos biológicos intermediários e desfechos em saúde. Nesse contexto, bases curadas como a Comparative Toxicogenomics Database (CTD) reúnem associações dispersas da literatura, padronizam termos e favorecem análises rastreáveis, úteis para gerar hipóteses biologicamente plausíveis a serem testadas (DAVIS et al., 2023a). Na Comparative Toxicogenomics Database (CTD), a ferramenta *Tetramers* organiza relações químico–gene–fenótipo–doença, denominadas tetrâmeros CGPD, nas quais substância química, gene ou produto gênico, fenótipo intermediário e doença são analisados de forma integrada (DAVIS et al., 2023b).

Estudos toxicogenômicos indicam que formulações à base de glifosato podem apresentar alterações transcriptômicas e epigenômicas distintas das observadas com o ingrediente ativo isolado, reforçando o uso de abordagens bioinformáticas para a análise de possíveis efeitos de exposições químicas complexas (MESNAGE et al., 2022). Neste estudo, apresentamos as relações toxicogenômicas curadas relacionadas ao glifosato para reconhecer conexões de maior sustentação interna e formular hipóteses mecanísticas norteadoras.

Este estudo visa caracterizar, de forma exploratória, a organização relacional de tetrâmeros químico-gene-fenótipo-doença associados ao glifosato na CTD, enfatizando a conectividade entre genes, módulos fenotípico-mecanísticos e desfechos hematológicos para reconhecer padrões de sustentação interna e hipóteses biológicas norteadoras, bem como,



encontra-se alinhado ao Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3 da Agenda 2030 da Organização Mundial das Nações Unidas.

## **METODOLOGIA**

Os dados foram obtidos na Comparative Toxicogenomics Database (CTD), utilizando o glifosato como substância química de entrada e o modelo químico-gene-fenótipo-doença como estrutura de consulta (CGPD). Cada registro foi tratado como tetrâmero individual, composto por químico, gene ou produto gênico, fenótipo biológico intermediário e desfecho/doença, acompanhado do Evidence Strength Score. Após padronização, cada relação recebeu um CGPD\_ID para rastreamento nas etapas analíticas.

Os fenótipos biológicos foram examinados como termos individuais e agrupados em módulos fenotípico-mecanísticos por curadoria funcional manual, considerando proximidade semântica, coerência com processos celulares e relações entre genes, fenótipos e desfechos. Os módulos foram usados como eixos interpretativos de fisiologia celular e molecular, sem serem assumidos como categorias causais ou comunidades detectadas por algoritmo formal de rede. Foram realizadas análises descritivas, relacionais e de sobreposição, incluindo frequências, somas e médias do *Evidence Strength Score*, densidade de matrizes, compartilhamento gênico, índice de Jaccard, classificação funcional dos genes e complexidade por desfecho. O *Evidence Strength Score* foi interpretado como indicador interno de sustentação relacional da CTD, sem equivaler a medida de efeito biológico ou risco; o Jaccard foi avaliado junto ao número absoluto de genes compartilhados e à coerência biológica dos processos envolvidos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A análise relacional resultou em 36 registros CGPD associados ao glifosato, integrando: 1 composto químico, 4 genes, 27 fenótipos biológicos, 2 desfechos hematológicos e 12 módulos fenotípico-mecanísticos. Os genes identificados foram: apoptosis regulator Bcl-2 (BCL2), tumor necrosis factor receptor superfamily member 6 (FAS), histone-lysine N-methyltransferase 2D (KMT2D) e histone-lysine N-methyltransferase EZH2 (EZH2). A composição quantitativa do conjunto está apresentada no Quadro 1.



**Quadro 1 - Síntese do conjunto CGPD analisado**

| Dimensão analisada         | Resultado observado                                          |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Unidade analítica          | 36 tetrâmeros CGPD associados ao glifosato                   |
| Genes identificados        | BCL2, FAS, KMT2D e EZH2                                      |
| Fenótipos e módulos        | 27 fenótipos biológicos e 12 módulos fenotípico-mecanísticos |
| Desfechos hematológicos    | Linfoma folicular e doenças hematológicas                    |
| Gene mais recorrente       | BCL2: 16 tetrâmeros; 44,4%                                   |
| Desfecho mais representado | Linfoma folicular: 28 tetrâmeros; 77,8%                      |

Fonte: elaboração própria, a partir da base de tetrâmeros CGPD analisada.

Observou-se distribuição gênica assimétrica: BCL2 reuniu 16 tetrâmeros (44,4%), 16 fenótipos, 9 módulos e soma de escore 1416 (média 88,5); FAS esteve presente em 8 tetrâmeros (22,2%), KMT2D em 7 (19,4%) e EZH2 em 5 (13,9%). Assim, BCL2 apresentou maior amplitude relacional, enquanto os demais genes compuseram eixos complementares de apoptose, regulação gênica e proliferação. Na análise por desfecho, o linfoma folicular concentrou 28 tetrâmeros, 3 genes, 22 fenótipos, 12 módulos e soma de escore 1437; doenças hematológicas reuniu 8 tetrâmeros, 1 gene, 8 fenótipos, 4 módulos e soma de escore 38. Essa diferença indica maior diversidade relacional do linfoma folicular no recorte CGPD, sem inferir complexidade biológica absoluta ou causalidade.

Na matriz gene-fenótipo, observaram-se 36 das 108 combinações possíveis, com densidade de 33,3%. A regulação positiva da proliferação celular e a regulação da expressão gênica compartilharam BCL2, EZH2 e KMT2D, sustentando uma articulação regulatório-proliferativa no linfoma folicular (ROMERO et al., 2024; LI et al., 2024). Em paralelo, fenótipos apoptóticos foram compartilhados principalmente por BCL2 e FAS, reforçando o módulo apoptose/morte celular, em diálogo com a participação de BCL2 na sobrevivência celular e de FAS/CD95 em vias de morte celular e homeostase de células B de centro germinativo (FOWLER-SHORTEN et al., 2024; RAZZAGHI et al., 2021).

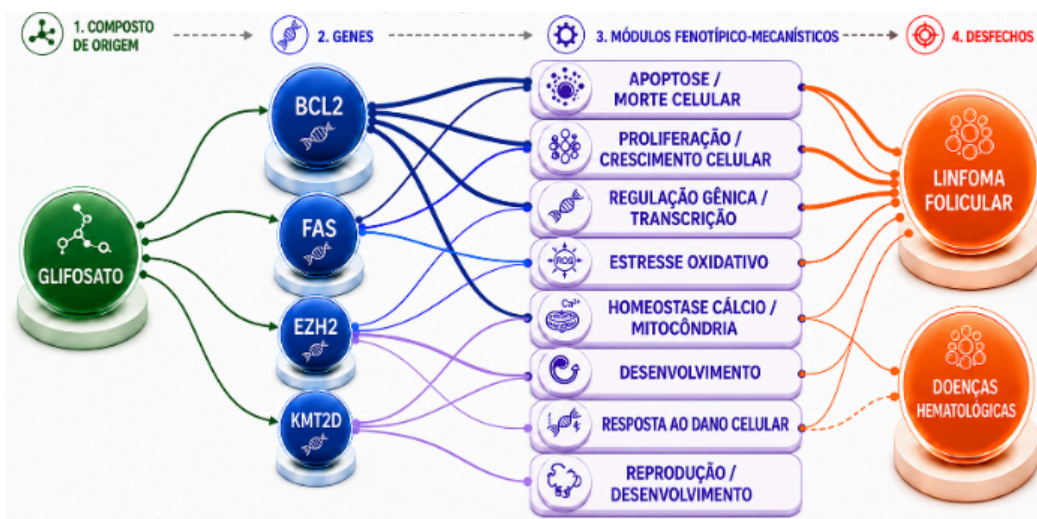
Entre os módulos, proliferação/crescimento celular somou 488 (média = 81,3) e apoptose/morte celular somou score de 476 (média = 68,0). O estresse oxidativo apareceu em 2 tetrâmeros, mas apresentou a maior média de escore (99,5), sendo interpretado como



modulador associado à proliferação, dano e morte celular e homeostase redox/mitocondrial (SOUSA-PIMENTA et al., 2023). A sobreposição fenotípica pelo índice de Jaccard indicou que 169 dos 351 pares possíveis (48,1%) compartilharam ao menos um gene, sugerindo convergência parcial entre processos biológicos intermediários. A maior convergência ocorreu entre regulação positiva da proliferação da população celular e regulação da expressão gênica (Jaccard = 1,0), com BCL2, EZH2 e KMT2D, reforçando a articulação regulatória-proliferativa, mas exigindo cautela pela dependência de poucos genes.

Em conjunto, os achados indicam que os tetrâmeros CGPD associados ao glifosato se organizam em eixos que articulam genes, módulos fenotípico-mecanísticos e desfechos hematológicos. A contribuição central está na priorização rastreável dessas sub-redes para investigação posterior. A Figura 1 sintetiza visualmente os principais eixos discutidos.

**Figura 1** - Síntese dos principais eixos relacionais entre glifosato, genes, módulos fenotípico-mecanísticos e desfechos hematológicos no conjunto CGPD analisado



Fonte: elaboração própria, com auxílio de Inteligência Artificial Generativa — ChatGPT/OpenAI —, para fins de composição visual e representação esquemática; conteúdo final revisado pelos autores.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise relacional reorganizou informações toxicogenômicas curadas em uma estrutura rastreável entre genes, fenótipos, módulos e desfechos hematológicos. O eixo glifosato-BCL2-proliferação/apoptose-linfoma folicular foi o principal arranjo priorizado;



FAS, EZH2/KMT2D e estresse oxidativo compuseram eixos complementares ligados à apoptose, regulação gênica, desenvolvimento, homeostase redox/mitocondrial, dano celular e morte celular.

Esses achados não demonstram causalidade entre glifosato e linfoma folicular, nem permitem inferir risco, dose-resposta ou associação clínica. O valor do estudo está na priorização de sub-redes toxicogenômicas para investigação com maior aporte de evidências. As limitações incluem caráter exploratório, recorte reduzido, dependência da CTD, amplitude semântica dos fenótipos e ausência de validação experimental ou epidemiológica. Como desdobramento, essas relações poderão orientar enriquecimento funcional, modelagem de redes e integração com dados transcriptômicos ou epigenômicos.

**Palavras-chave:** glifosato. Análise relacional. Tetrâmeros CGPD. BCL2. linfoma folicular.

## AGRADECIMENTOS

Apoio financeiro: CNPq, 444286/2024-1, 403136/2024-5, 405546/2023-8, 307926/2022-2; FAPERGS, 25/2551-0002802-7; FINEP, 0729/04; para TGH.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DAVIS, Allan Peter et al. Comparative Toxicogenomics Database (CTD): update 2023. *Nucleic Acids Research*, v. 51, n. D1, p. D1257-D1262, 2023a. DOI: 10.1093/nar/gkac833.
- DAVIS, Allan Peter et al. CTD tetramers: a new online tool that computationally links curated chemicals, genes, phenotypes, and diseases to inform molecular mechanisms for environmental health. *Toxicological Sciences*, v. 195, n. 2, p. 155-168, 2023b. DOI: 10.1093/toxsci/kfad069.
- FOWLER-SHORTEN, Dominic J. et al. BCL-2 inhibition in haematological malignancies: clinical application and complications. *Blood Reviews*, v. 65, art. 101195, 2024. DOI: 10.1016/j.blre.2024.101195.
- LI, Jiajie et al. Loss of CREBBP and KMT2D cooperate to accelerate lymphomagenesis and shape the lymphoma immune microenvironment. *Nature Communications*, v. 15, art. 2879, 2024. DOI: 10.1038/s41467-024-47012-1.
- MESNAGE, Robin et al. Comparative toxicogenomics of glyphosate and Roundup herbicides. *Toxicological Sciences*, v. 186, n. 1, p. 83-101, 2022. DOI: 10.1093/toxsci/kfab143.
- RAZZAGHI, Raud et al. Compromised counterselection by FAS creates an aggressive subtype of germinal center lymphoma. *Journal of Experimental Medicine*, v. 218, n. 3, art. e20201173, 2021. DOI: 10.1084/jem.20201173.