

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Estudo, por ferramentas de biologia computacional, da interação do herbicida glifosato com receptores CD10, CD19, CD20 e BCR de linfócitos humanos e o desenvolvimento de linfomas

Igor Adão Lima

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do
grau de Bacharel em Ciências Biológicas

Ituiutaba – MG
Outubro - 2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Estudo, por ferramentas de biologia computacional, da interação do herbicida glifosato com receptores CD10, CD19, CD20 e BCR de linfócitos humanos e o desenvolvimento de linfomas

Igor Adão Lima
Discente

Prof. Dr. Alexandre Azenha Alves de Rezende
Orientador

Profa. Dra. Luciana Karen Calábria
Coorientadora

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do
grau de Bacharel em Ciências Biológicas

Ituiutaba - MG
Outubro - 2021

AGRADECIMENTOS

Gostaria de primeiramente agradecer aos meus pais Antônio Ferreira e Elisângela Lima, que me apoiaram e me deram confiança durante todo meu percurso acadêmico ajudando em todos os momentos que precisei. À minha vó, que muito me ajudou durante essa etapa da minha vida.

Agradeço à minha companheira Amanda Martins, que me apoiou em todos os momentos me dando confiança e companheirismo para seguir em frente, e sempre pegando no meu pé para melhorar meu desempenho acadêmico.

Também devo agradecer aos meus amigos de Lagoa da Prata: Filipi, Ricardo, Otacílio e Salvador que me apoiaram e que eu pude contar em todos os momentos. Aos amigos de república Wesley, Mateus, Henrique e Gabriel que nesses quatro anos me proporcionaram momentos incríveis para me lembrar.

À minha mãe de Ituiutaba, Júlia Lázara que muito me auxiliou nos primeiros períodos me livrando de diversos problemas.

Devo grandes agradecimento à minha coorientadora, Profa. Dra. Luciana Karen Calábria com quem pude ter contato em alguns trabalhos, agradeço por sempre acreditar em meu potencial, além de me proporcionar diversos ensinamentos tanto profissional quanto acadêmico.

Agradeço ao colaborador desse trabalho Prof. Dr. Nilson Nicolau Júnior que aceitou nos ajudar nessa empreitada dando todo suporte necessário.

Deixo meu sincero agradecimento ao meu orientador, Prof. Dr. Alexandre Azenha que eu admiro muito e que aceitou me orientar nesse árduo trabalho que é a bioinformática, horas no laboratório testando programas e outras horas em reunião analisando resultados, sendo um grande processo de aprendizado. Esse trabalho só pode ser finalizado graças ao nosso esforço e tempo investido. Agradeço aos ensinamentos acadêmicos e profissionais passados nesses dois anos de pesquisa.

À banca examinadora: Profa. Dra. Lígia Carolina da Silva Prado e Profa. Karine Rezende de Oliveira pelo aceite e pelas valiosas considerações.

Por fim, agradeço a instituição Universidade Federal de Uberlândia, onde fui bem acolhido e se tornou minha segunda casa nesses quatro anos e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, que financiou esta pesquisa sendo de grande importância ao meu desenvolvimento.

RESUMO

Com o advento das culturas transgênicas resistentes aos agroquímicos é notório o crescimento da aplicação destes, sendo o Glifosato (Gli) o mais comumente utilizado no mundo. Porém, recentemente o herbicida foi classificado pela *Agency for Research on Cancer* como provável carcinogênico para seres humanos, sendo correlacionado principalmente com desenvolvimento de Linfomas Hodgkin e não Hodgkin. Linfomas são neoplasias que acometem principalmente o sistema imunológico, devido a proliferação exacerbada de linfócitos em seus órgãos originários como o timo e medula óssea. Os receptores CD10, CD19, CD20 e BCR estão presentes na superfície de linfócitos e atuam como reguladores no desenvolvimento, ativação e diferenciação dessas células, bem como co-receptor do complexo receptor de antígeno das células B. Dessa forma, para elucidar a interação do Gli com esses receptores realizamos o *docking* molecular. Para tanto, foram utilizadas diferentes ferramentas de biologia computacional, sendo elas: ZINC15, Protein Data Bank, UniProt, DrugBank, SwissTarget Prediction, DeepSite, GOLD, LigPlot e RasMol. A partir dos resultados obtidos foi verificada a interação química do ligante (Gli) com diferentes aminoácidos de todos os receptores. As interações verificadas podem levar a alterações na conformação protéica, inibindo a ligação de ligantes próprios, fazendo com o que as funções essenciais dos receptores sejam alteradas. Como consequência, poderiam surgir quadros de imunossupressão e ainda, desenvolvimento de Linfomas. Para elucidar se as interações identificadas até o presente momento consolidariam distúrbios celulares citados, é necessário eu continuar as investigações para compreender como ocorre a estabilidade da associação do Gli com os diferentes receptores e estabelecimento do Linfomas. O presente trabalho contribui com o cenário científico uma vez que não há consenso na literatura entre a exposição ao Gli e o aparecimento de diferentes tipos de neoplasias.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA	Aminometilfosfônico
Arg	Arginina
Asp	Aspartato
BCR	Receptor das células B
BfR	<i>The German Federal Institute for Risk Assessment</i>
C3	Complemento 3
CD	<i>Cluster differentiation</i>
CD4	<i>Cluster differentiation 4</i>
CD4 ⁺	Linfócito T auxiliar
CD8	<i>Cluster differentiation 8</i>
CD8 ⁺	Linfócitos T citotóxico
CD10	<i>Cluster differentiation 10</i>
CD19	<i>Cluster differentiation 19</i>
CD20	<i>Cluster differentiation 20</i>
CD22	<i>Cluster differentiation 22</i>
CD40	<i>Cluster differentiation 40</i>
Cys	Cisteína
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EPSPs	Enol-piruvil-shiquimato-fosfato sintase
Gli	Glifosato
Gln	Glutamina
GSC718	Sialoídeo sintético GSC718
GSC893	Sialoídeo sintético GSC893
Gly	Glicina
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
INCA	Instituto Nacional de câncer
IgM	Imunoglobulina M
Ile	Isoleucina
Ku80	Heterodímero proteína ku

Leu	Leucina
LH	Linfomas de Hodgkin
LNH	Linfoma não Hodgkin
NCBI	<i>National Center of Biotechnology Information</i>
Pro	Prolina
Ser	Serina
TCR	Receptores de Antígenos dos Linfócitos T
Thr	Treonina
Tyr	Tirosina

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Estrutura química do herbicida glifosato.....	10
Figura 2	Estágios de maturação das células B com exemplos de marcadores imunofenotípicos expressos no desenvolvimento normal destas células.....	12
Figura 3	Estruturas cristalográficas dos receptores de Linfócitos.....	14
Figura 4	Ligações de hidrogênio entre o herbicida glifosato com os receptores de Linfócitos.....	20
Figura 5	Representação tridimensional das Ligações de hidrogênio entre o herbicida glifosato com os receptores de Linfócitos.....	21

LISTA DE TABELA E QUADRO

Tabela 1	<i>Score</i> (chemplp) após <i>docking</i> , número de interações hidrofóbicas e ligações químicas realizadas entre os receptores e o ligante glifosato	22
Quadro 1	Ausência de consenso entre o desenvolvimento de linfoma associado ao glifosato	23

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO.....	10
2 - OBJETIVO GERAL.....	15
2.1 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3 - METODOLOGIA.....	16
3.1- ESTUDO DESCRITIVO E EXPLORATÓRIO.....	16
3.2 - FERRAMENTAS DE BIOLOGIA COMPUTACIONAL.....	16
3.3 - ZINC15.....	16
3.4 - PROTEIN DATA BANK.....	16
3.5 - UNIPROT E DRUGBANK.....	17
3.6 - SWISSTARGETPREDICTION.....	17
3.7 - DEEPSITE.....	17
3.8 - GOLD.....	17
3.9 - LIGPLOT.....	18
4 - RASMOL.....	18
5 - RESULTADOS	19
6 - DISCUSSÃO.....	24
7 - CONCLUSÃO.....	29
8 - REFERÊNCIAS	30

1 - INTRODUÇÃO

Com o avanço tecnológico na indústria agrícola nos países em desenvolvimento e a adoção de novos meios de produção como a manufatura, a utilização de agroquímicos é cada vez mais comum na indústria e em ambientes residenciais (COSTA; MELLO; FRIEDRICH, 2017).

Assim, um dos principais agroquímicos utilizados é o herbicida glifosato (Gli) (Figura 1). O surgimento dos transgênicos associado o desenvolvimento de culturas tolerantes ao Gli, contribuíram para o grande aumento da aplicação deste herbicida em grandes manufaturas com intuito de eliminar ervas daninhas, agindo diretamente na planta alvo inibindo a enzima enol-piruvil-shiquimato-fosfato sintase (EPSPs), a qual participa na síntese de aminoácidos essenciais ao crescimento da planta (CARVALHO et al., 2008). Em decorrência da excessiva utilização do Gli, os produtos da degradação do Gli no ambiente também são estudados na literatura, podendo ser encontradas pesquisas que abordam riscos relacionados à sua exposição. Um dos principais metabólitos do Gli é o ácido aminometilfosfônico (AMPA) sintetizado por meio da degradação do Gli por bactérias presentes no solo. O uso de Gli leva a ocorrência do AMPA no ambiente e este composto é encontrado principalmente na água (GRANDCOIN et al., 2017).

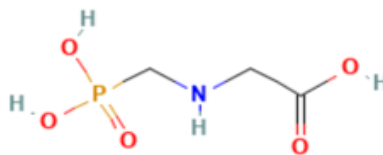


Figura 1 - Estrutura química do herbicida glifosato.

Fonte: Adaptado de Zinc15 (2021).

Contudo, recentemente Gli foi reclassificado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) como 2A (Provavelmente carcinogênico para humanos). Dessa forma, existe uma provável correlação entre o herbicida e o desenvolvimento de linfomas (IARC, 2020).

O efeito carcinogênico do Gli é debatido em diversas pesquisas por meio de meta-análises. Esses estudos relatam uma associação positiva entre o uso de glifosato e cânceres linfoides hematopoiéticos. Em ensaios clínicos do tipo de caso-controle em sua maioria foram relatados a exposição ao glifosato, mas provavelmente os indivíduos também foram expostos a outros agroquímicos. Assim, sendo relatado uma possível taxa de risco para associação entre a exposição ao glifosato e o risco de Linfoma não Hodgkin. Em 2014 foi conduzido uma meta-análise de 21

pesticidas e grupos químicos, entre eles o glifosato, foi relatada a associação entre o uso do herbicida glifosato e Linfoma de células B identificado em 2 estudos e também uma associação positiva entre o uso de Gli e Linfoma não Hodgkin com base em 6 estudos (SCHINASI; LEON, 2014).

O sistema imunológico possui dois grandes grupos de células, os linfócitos B e T. Os linfócitos B têm sua maturação iniciada pelas células pré-B na medula óssea e envolve um ciclo de rearranjos das cadeias leves e pesadas, levando a diferenciação funcional dos receptores de membrana e, por fim, gerando linfócitos B maduros (Figura 2). Portanto, exercem importante papel na resposta Imune por meio da produção de Imunoglobulinas (plasmócitos) e expressão de receptor de células B (BCR) que atua no reconhecimento de uma variedade de antígenos (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010).

Os linfócitos T têm sua maturação no timo, passando pelo processo de recombinação, expressão do receptor de células T (TCR) e proliferação das células com marcadores de superfície (*Cluster of Differentiation* - CD) do tipo CD4 e CD8. Por fim ocorre a seleção positiva e negativa no estroma tímico. Os linfócitos T que sobrevivem à essa etapa, expressam CD4⁺ e/ou CD8⁺ atuando de forma direta na ativação de células. Produção de citocinas e na imunorregulação. (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010).







MEDULA ÓSSEA			PERIFERIA		
					
Célula Pró-B	Célula Pré-B I	Célula Pré-B II	Célula B imatura	Célula B madura	Plasmócito
CD34	CD34	CD34			
TdT	TdT	(TdT)			
	CD10 ^{bright}	CD10	CD10		
	CD19	CD19	CD19	CD19	CD19
	CD20	CD20	CD20	CD20	CD20
CD22	CD22	CD22	CD22	CD22 ^{bright}	CD22 ^{bright}
	CD45	CD45	CD45 ^{bright}	CD45 ^{bright}	CD45
		CyIgμ	CyIgμ		CyIg
			SmlgM	SmlgM	
					CD38
					CD138
					CD56 ^{dim}

Figura 2 - Estágios de maturação das células B com exemplos de marcadores imunofenotípicos expressos no desenvolvimento normal destas células.

Fonte: MESQUITA JÚNIOR et al., (2010).

Linfomas de Hodgkin (LH) e não Hodgkin (LNH) são neoplasias que se originam nas células do sistema linfático (linfonodos) e tecidos responsáveis pela imunidade. O LH tem a característica de se disseminar de forma ordenada pelos linfonodos por meio dos vasos linfáticos. Por outro lado, o LNH se prolifera de forma desordenada nas células do sistema linfático (INCA, 2021). Usualmente, o LH se dissemina no fígado e na medula óssea, enquanto que o LNH acomete principalmente a medula óssea. O Linfoma origina-se devido a transformações de células linfóides com a fisiomorfologia normais em células com aspectos diferenciados e crescimento anormal, que se reproduzem de forma exacerbada em tecidos linfóides gerando uma massa de células (RIBEIRO; PERTILE; MATIAS; POETA; RONCADA, 2016).

Um ponto a ser analisado são os marcadores de superfície (CD) dos linfócitos, uma vez que grande parte dessas moléculas desempenham papel essencial para o funcionamento celular atuando na ativação, proliferação e diferenciação. Além dos receptores já mencionados, são encontrados em linfócitos CD10, CD19, CD20 e CD22. Imunodeficiências podem influenciar no desenvolvimento de células acarretando falhas no reconhecimento por meio de receptores e na produção de anticorpos.

O CD10 e CD19 são glicoproteínas de membrana sendo o CD10, também conhecido como neprililina, associado ao desenvolvimento de Leucemia e Linfomas. Por outro lado, o CD19 é expresso exclusivamente durante o desenvolvimento de células B desde o estágio pro-B. CD20 e o BCR estão presentes em células B maduras sendo um excelente alvo para estudos clínicos relacionados com Linfomas (VALE; SCHROEDER, 2010).

Existe prevalência de superexpressão de receptores de membrana CD em Linfomas, sendo constatado principalmente os CD10 e CD19. Desta forma, alterações nestes receptores podem estar relacionadas com problemas no funcionamento de linfócitos, podendo causar tanto ativação positiva quanto inibição de ligantes próprios, a ativação positiva desses receptores pode provocar uma proliferação desordenada dessas células nos órgãos linfóides, uma vez que estes receptores estão presentes nas fases de maturação de linfócitos.

A inibição de ligantes próprios desses receptores, como citocinas que promovem a comunicação entre as células do sistema imunológico pode levar a um possível quadro de imunossupressão, já que a não ligação dessas citocinas nos receptores impediria o recrutamento das células do sistema imune. Essas alterações no funcionamento dos linfócitos e na sua maturação podem estar associadas com o desenvolvimento de Linfomas (COSTA et al., 2005).

Os receptores de membrana de linfócitos humanos CD10, CD20, CD19 e BCR foram escolhidos por exercerem funções importantes em linfócitos B. Os receptores CD19 e CD20 atuam na diferenciação, ativação e regulação de Células B (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010).

Os receptores supracitados estão presentes no processo de maturação de linfócitos B. Dessa maneira, a interação do herbicida Gli com os receptores CD19 e CD20 pode modificar as funções de diferenciação, ativação e regulação. A função do CD10 ainda é desconhecida no sistema imune, porém é considerado um importante biomarcador para linfoma, uma vez que sua expressão é aumentada neste tipo de câncer. A ativação positiva desse receptor pode levar a sua proliferação desordenada nas células B. Por outro lado, mudanças no receptor BCR podem ocasionar falhas no reconhecimento de antígenos (VALE; SCHROEDER, 2010). Assim, alterações provocadas pela interação do Gli com os receptores podem estar relacionadas com a ativação positiva, inibição e mudanças conformacionais dos receptores podendo originar quadros de Linfomas e imunossupressão.

As estruturas cristalográficas dos receptores podem ser encontradas em bancos de dados de acesso gratuito como *Protein Data Bank*, conforme as figuras a seguir: CD10 (Figura 3A), CD19 (Figura 3B), CD20 (Figura 3C) e BCR (Figura 3D).

O presente trabalho, com o objetivo de contribuir com o entendimento sobre a contribuição do Gli no desenvolvimento de linfomas, levou em consideração a exposição humana ao herbicida para realizar os estudos sobre a sua interação com os receptores de linfócitos humanos e sua associação com o desenvolvimento de Linfomas.

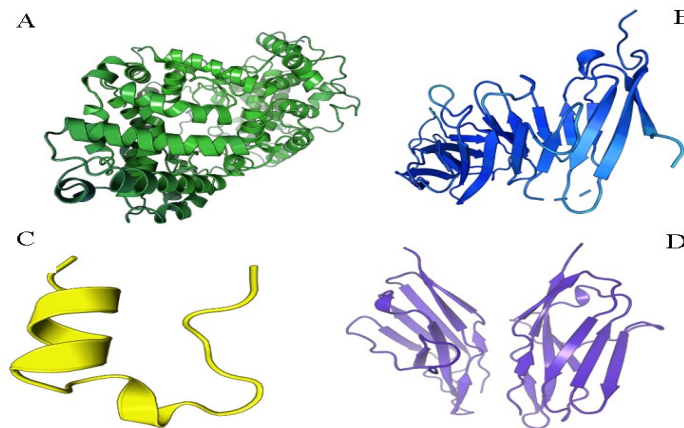


Figura 3 – Estruturas cristalográficas dos receptores de Linfócitos CD10 (A), CD19 (B), CD20 (C) e BCR (D).

Fonte: Adaptado de Protein imager (2021).

2 - OBJETIVO GERAL

Avaliar a interação de receptores de linfócitos humanos (CD10, CD19, CD20 e BCR) ao herbicida glifosato e associar com o desenvolvimento de Linfomas Hodgkin (LH) e não Hodgkin (LNH) utilizando ferramentas de biologia computacional e correlacionar com dados existentes na literatura.

2.1 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar *download* da estrutura química do herbicida glifosato no banco de dados *ZINC15*;
- Obter a estrutura cristalográfica dos receptores de linfócitos humanos (CD10, CD19, CD20 e BCR) no banco de dados *Protein Data Bank*;
- Retirar as moléculas de água das cadeias proteicas dos receptores de linfócitos humanos que possam interferir na interação com o herbicida, utilizando as ferramentas do *GOLD*;
- Prever a localização do sítio de ligação dos receptores de linfócitos humanos por meio dos eixos X, Y e Z, baseando-se *ranking* fornecido pelo *DeepSite*;
- Realizar o *docking* molecular identificando as possíveis interações moleculares entre os receptores de linfócitos humanos e o herbicida;
- Determinar a viabilidade de interações entre os receptores de linfócitos humanos com o herbicida a partir do *score* fornecido pelo *GOLD*;
- Discriminar os tipos de interação química realizados entre os receptores de linfócitos humanos com o herbicida de acordo com as interações preditas pelo *Ligplot*;
- Visualizar as ligações dos receptores de linfócitos humanos com o herbicida por meio de imagem em três dimensões, de acordo com as interações preditas pelo *RasMol*;
- Descrever as possíveis alterações na ativação, regulação e proliferação dos linfócitos causadas pela interação dos diferentes receptores com o herbicida, bem como a sua associação com o desenvolvimento de Linfomas Hodgkin e não Hodgkin após exposição humana utilizando a literatura especializada;
- Identificar ligantes específicos para os receptores CD10, CD19, CD20 e BCR nas plataformas *SwissTargetPrediction* e/ou *UniProt*.

3 - METODOLOGIA

3.1- ESTUDO DESCRITIVO E EXPLORATÓRIO

Foi realizado de Julho a Outubro de 2021, baseando-se em revisão bibliográfica utilizando os termos “glyphosate” e “lymphoma” na base de dados PubMed e também foram utilizadas ferramentas de biologia computacional para compreensão das possíveis interações entre o herbicida e os diferentes receptores de linfócitos humanos.

3.2 - FERRAMENTAS DE BIOLOGIA COMPUTACIONAL

Para avaliação da interação entre os receptores e o ligante (glifosato), foram utilizadas diversas ferramentas de biologia computacional, sendo as moléculas obtidas de bancos de dados internacionais, como *ZINC15* e *Protein Data Bank*. Para interação receptor-ligante, foram considerados os receptores de linfócitos CD10, CD19, CD20 e BCR. Para tanto, foram selecionados os seguintes programas computacionais: *ZINC15*, *Protein Data Bank*, *Uniprot*, *DrugBank*, *SwissTarget Prediction*, *DeepSite*, *Gold*, *Ligplot* e *RasMol*.

3.3 - ZINC15

Foi realizada busca pelo agroquímico glifosato (CAS No: 1071-83-6) no banco de dados *ZINC15* (<https://zinc15.docking.org>), um depósito de compostos químicos. Após a pesquisa pelo nome do herbicida, foi encontrado a estrutura do glifosato com o código ZINC3872713 proporcionando a visualização de suas características químicas e possíveis análogos. Assim, foi executado o *download* da estrutura do ligante em formato *.sdf*.

3.4 - PROTEIN DATA BANK

As estruturas proteicas dos receptores (CD10, CD19, CD20 e BCR) foram obtidas do banco de dados *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org>). Após a pesquisa dos receptores foi possível a visualização de suas estruturas proteicas cristalizadas, com seus respectivos códigos CD10 (1DMT), CD19 (6AL5), CD20 (2OSL) e BCR (3KG5). Contudo, foram analisados os artigos de depósitos das macromoléculas, levando em consideração o processo experimental e verificando se os arquivos coletados eram de receptores do sistema imunológico. Por fim, foi realizado o *download* das estruturas cristalizadas, sendo salvas em formato *.pdb*.

3.5 - UNIPROT E DRUGBANK

As macromoléculas (receptores de linfócitos humanos - CD10, CD19, CD20 e BCR) foram investigadas acessando o banco de dados *Uniprot* (<https://www.uniprot.org/>). Assim, foram pesquisados os possíveis ligantes de cada receptor por meio do tópico *Chemistry databases*. Já o *Drugbank* (<https://go.drugbank.com>) foi utilizado para validar os possíveis ligantes encontrados no *webservice* do *Uniprot*, possibilitando uma imagem detalhada das moléculas e a visualização da molécula no formato *.smiles* que foi utilizada no *SwissTargetPrediction*. Apenas para o receptor CD10 foi possível obter ligante específico não proteico.

3.6 - SWISSTARGETPREDICTION

O *webservice* *SwissTargetPrediction* (<http://www.swisstargetprediction.ch/?>) foi utilizado para confirmar os possíveis alvos dos ligantes e ligantes específicos dos receptores CD10 e CD19 encontrados no *Uniprot*. Para tanto, o formato *.smiles*, gerado pelo *DrugBank*, foi utilizado.

3.7 - DEEPSITE

Os cálculos das coordenadas realizados para o posicionamento do *grid* foram processados pelo *DeepSite* (<https://playmolecule.org/deepsite/>), um preditor que utiliza redes neurais para prever o provável *binding pocket*, em que é definido o possível local de interação do ligante com a molécula do receptor. Assim, foram submetidos os arquivos no formato *.pdb* de todos os receptores, e uma vez analisados pelas redes neurais do *DeepSite*, foram obtidos os arquivos de *output* com as coordenadas X, Y e Z, as quais foram utilizadas para definir o posicionamento do *grid*.

3.8 - GOLD

Para a preparação das moléculas e para realização do *docking* foi utilizado o *Gold* (http://bdec.dotlib.com.br/inicio_csds/index). O primeiro passo para realização do *docking* foi a submissão dos arquivos dos receptores com a extensão *.pdb* e do ligante em formato *.sdf*. Assim, na próxima etapa foi feita a limpeza das moléculas sendo retirados os ligantes próprios (quando presentes), água e outras moléculas associadas. Nesta etapa também foram adicionados hidrogênios nas estruturas proteicas dos receptores. Por fim, as coordenadas X, Y e Z, obtidas pelo *DeepSite*, foram utilizadas para estabelecer o posicionamento do *grid* e iniciar o *docking* molecular após a

execução do programa e os cálculos de predição. Para cada *docking* foram gerados dez arquivos com *scores* (chemplp) de afinidade, sendo selecionado para a pesquisa o resultado com maior *score*.

3.9 - LIGPLOT

Para visualização sistematizada das interações químicas entre os ligantes e os receptores foi utilizado o *software LigPlot* (<https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/LigPlus/>), sendo submetidos os arquivos gerados pelo *Gold* com os receptores e os ligantes em um complexo receptor-ligante na extensão *.pdb*. Para a visualização das ligações químicas foi criado os diagramas de interação entre o ligante e receptores, gerando imagens que possibilitaram a visualização da interação do ligante com os aminoácidos dos receptores.

4 - RASMOL

O *RasMol* (<http://www.openrasmol.org>) foi utilizado para visualização tridimensional da interação do ligante com os receptores. Para tanto, os arquivos complexados dos receptores com o ligante em formato *.pdb* resultantes do *docking*, permitindo, portanto, visualizar o posicionamento da molécula do ligante na estrutura protéica dos receptores.

5 – RESULTADOS

De acordo com as condições experimentais foi possível observar a interação dos receptores por meio de ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas. Foram observadas oito ligações de hidrogênio nos seguintes aminoácidos: serina 101A, arginina 102A, arginina 110A e tirosina 701A entre o Gli e o CD10. As interações hidrofóbicas foram realizadas com outros dois aminoácidos: serina100A e aspartato107A (Tabela 1).

Por outro lado, a interação do Gli com CD19 foi intermediada por sete ligações de hidrogênio (Figura 4B), estabelecidas com os aminoácidos: arginina 123A, leucina 129A, glicina 130A e treonina 189A. Sendo também constatada interações hidrofóbicas com os aminoácidos: aspartato 128A e leucina 132A (Tabela 1).

As interações entre Gli e CD20 foram realizadas por meio de cinco ligações de hidrogênio (Figura 4C) com os aminoácidos: tirosina 165Q, serina 177Q, serina 179Q e treonina 180Q e duas interações hidrofóbicas com os aminoácidos: cisteína 167Q, prolina 169Q e glicina 174Q (Tabela 1).

Por fim, as interações químicas entre Gli e BCR foram estabelecidas por três ligações de hidrogênio envolvendo apenas o aminoácido arginina 45B (Figura 4D). As interações hidrofóbicas foram estabelecidas com os seguintes aminoácidos: isoleucina 46A, isoleucina 46B, tirosina 133B e glicina 134A. Dessa maneira, as interações químicas estabelecidas, posição e sua conformação com os receptores CD10 (Figura 5A), CD19 (Figura 5B), CD20 (Figura 5C) e BCR (Figura 5D) podem ser observadas tridimensionalmente.

Com a finalização do processo de *docking* molecular e a execução do *LigPlot* foram constatadas as interações químicas por meio de pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas estabelecidas entre o ligante Gli e todos os receptores de linfócitos humanos (CD10, CD19, CD20 e BCR). Para tanto, foi utilizado o parâmetro de pontuação “*chemplp*” (Tabela 1) uma função derivada de parâmetros de *scores* empíricos avançados de *docking* proteína-ligante. O *chemplp* leva em consideração as distâncias de ligação, ângulos de ligação dos hidrogênios e ligações metálicas. Este parâmetro executa um *docking* semiflexível em que o ligante se encontra flexível e a proteína rígida. Assim, o *chemplp* é o *score* padrão do *Gold*, pois mostra em média um melhor desempenho na previsão da interação entre proteína e ligante. Para escolher os melhores resultados provenientes do *docking* molecular entre os receptores e o herbicida, levando em consideração a viabilidade das

ligações e a maior pontuação fornecida pelo *Gold*. Após consulta em base de dados de literatura especializada (PubMed), foram obtidos 29 artigos científicos e é possível constatar que ainda não há consenso entre a exposição ao Gli e o aparecimento de LH e LNH (Quadro 1). O quadro foi construído baseado nas informações contidas nos artigos em que havia algum indício de relação de causa e efeito entre a exposição ao glifosato e o aparecimento de LH e LNH, assim são apresentados apenas 21 artigos (Quadro 1).

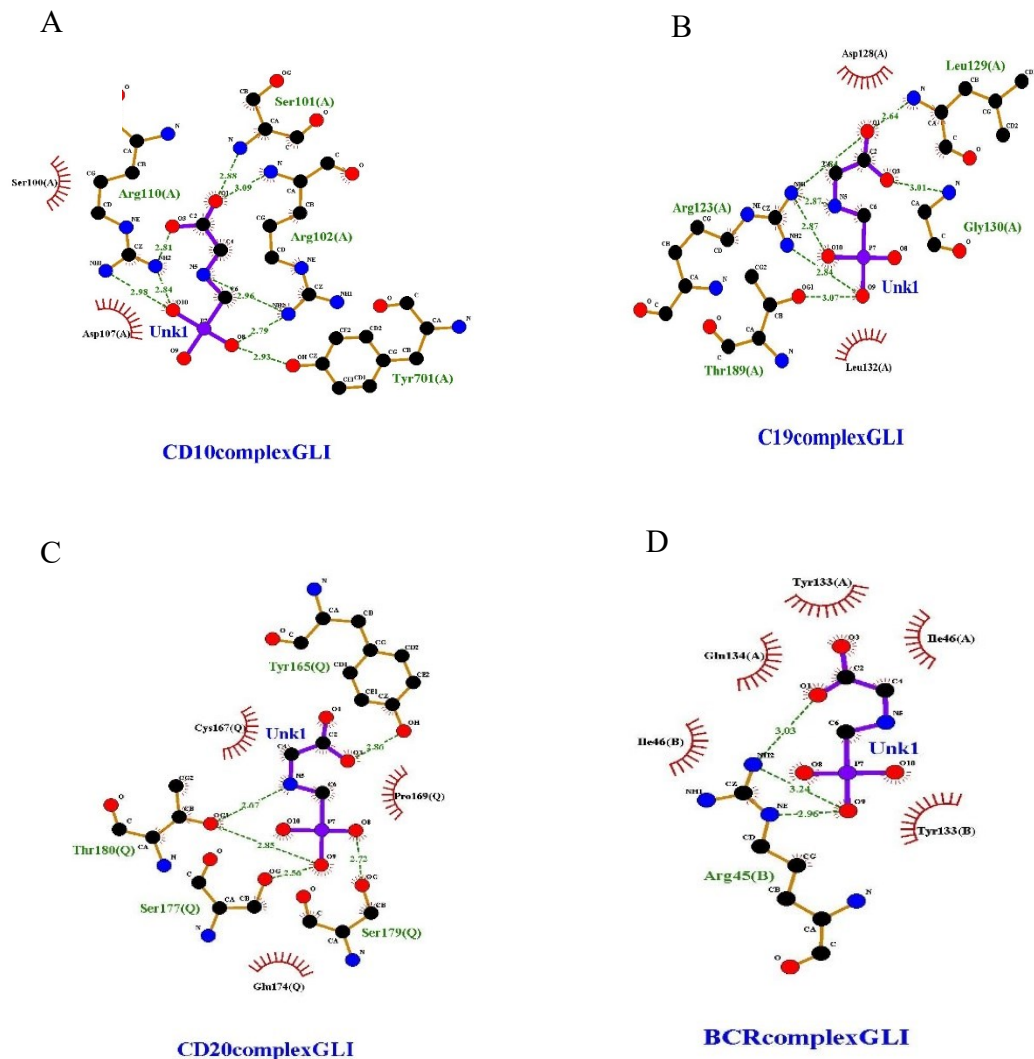


Figura 4 – Ligações de hidrogênio entre o herbicida glifosato com os receptores de Linfócitos CD10 (A), CD19 (B), CD20 (C) e BCR (D) após a realização do *docking* molecular, evidenciando as interações entre o ligante e aminoácidos.

Fonte: Adaptado de LigPlot (2021).

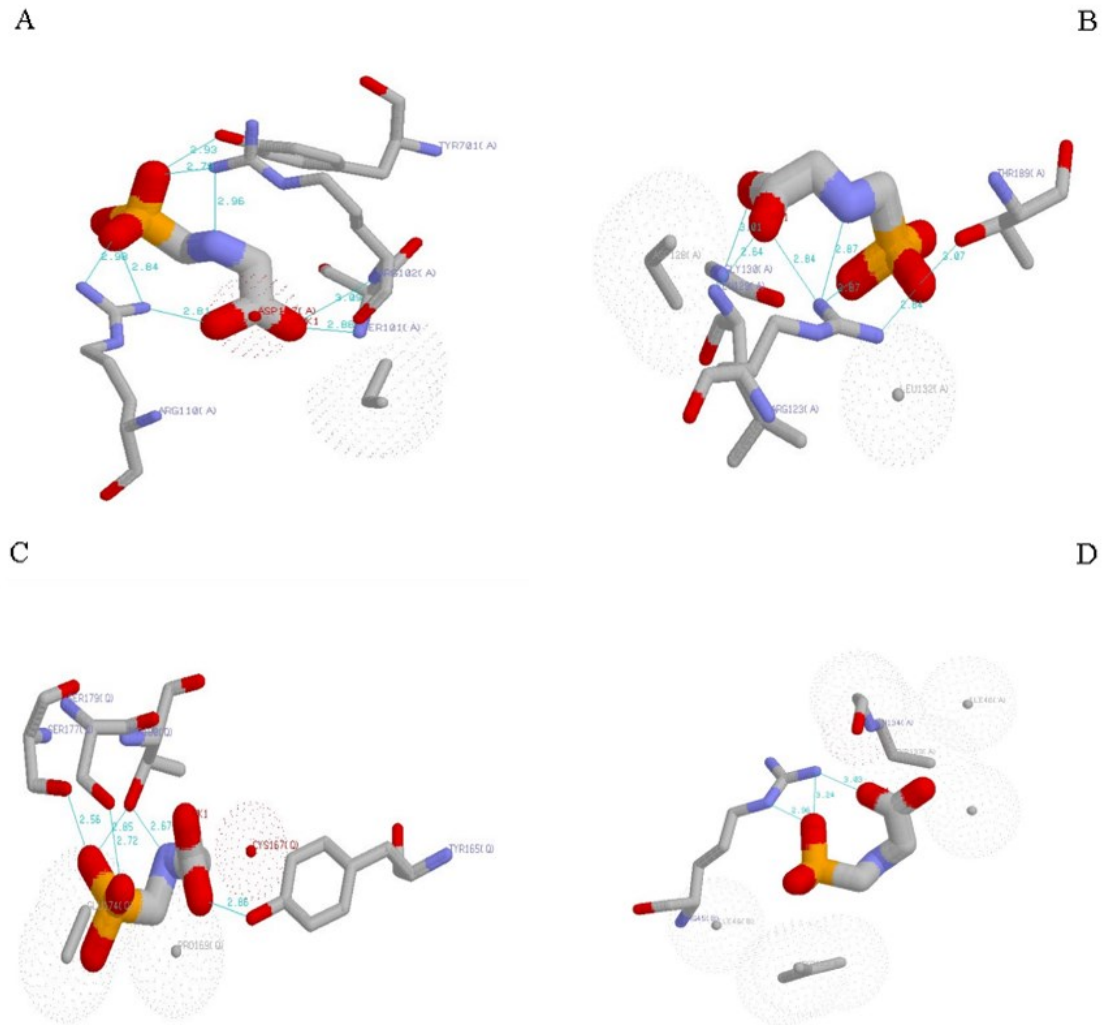


Figura 5 – Representação tridimensional das Ligações de hidrogênio entre o herbicida glifosato com os receptores de Linfócitos CD10 (A), CD19 (B), CD20 (C) e BCR (D) após a realização do *docking* molecular, evidenciando as interações entre o ligante e aminoácidos.

Fonte: Adaptado de RasMol (2021).

Tabela 1 – *Score (chemplp)* após *docking*, número de interações hidrofóbicas e ligações químicas realizadas entre os receptores e o ligante glifosato

Receptor	Score (chemplp)	Interações Hidrofóbicas	Aminoácidos com interação	Número de ligações de hidrogênio
CD10	44,4554	Ser100A, Asp107A	Ser101A, Arg102A, Arg110A, Tyr701A	8
CD19	39,2663	Asp128A, Leu132A	Arg123A, Leu129A, Gly130A, Thr189A	7
CD20	33,7764	Cys167Q, Pro169Q, Gln174Q	Tyr165Q, Ser177Q, Ser179Q, Thr180Q	5
BCR	41,8299	Ile46A, Ile46B, Tyr133A, Tyr133B, Gln134A	Arg45B	3

Fonte: Os autores. Tabela construída com dados extraídos do Gold após realização do docking molecular.

Quadro 1 – Ausência de consenso entre o desenvolvimento de linfoma associado ao glifosato

Autoria	Resultado
Hardell et al., 2002	Inconclusivo
Roos et al., 2003	Inconclusivo
Eriksson et al., 2008	Positivo para LNH
Schinasi et al., 2014	Positivo para NHL
Acquavella et al., 2016	Negativo para LNH
Chang et al., 2016	Inconclusivo
Williams et al., 2016	Negativo para NHL
Andreotti et al., 2017	Negativo para NHL
Crump et al., 2019	Inconclusivo
Leon et al., 2019	Inconclusivo
Pahwa et al., 2019	Inconclusivo
Zhang et al., 2019	Positivo para NHL
Wang et al., 2019	Positivo para NHL
Dragani et al., 2020	Negativo para NHL
Donato et al., 2020	Negativo para NHL
Rana et al., 2020	Inconclusivo
Portier et al., 2020	Positivo para NHL
Boffetta et al., 2021	Negativo para NHL
Kabat et al., 2021	Inconclusivo
Meloni et al., 2021	Inconclusivo
Weisenburger et al., 2021	Positivo para NHL

Fonte: Os autores. Quadro construído com dados extraídos do PubMed (2021)

6 – DISCUSSÃO

Agroquímicos são utilizados para controle organismos indesejados na agricultura como, fungos (Fungicida), larvas (Larvicida), insetos (Inseticida), ervas daninhas (Herbicida). São produtos sintéticos e amplamente utilizados na agricultura brasileira (INCA, 2021).

O herbicida glifosato é o agroquímico mais utilizado no mundo e constitui mais de 750 produtos para aplicações agrícolas, florestais, urbanas e residenciais e atualmente, é o herbicida mais comumente utilizado no mundo. Portanto, realizar a avaliação de risco, bem como entender seu potencial carcinogênico para humanos, tem grandes implicações para a saúde pública (CHANG; DELZELL 2016).

Os dados obtidos no presente trabalho evidenciaram interações possíveis entre o herbicida e os diferentes receptores (Figura 4), identificadas por meio de ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas (Tabela 1), sugerindo uma possível associação entre o Gli (ou seus metabolitos) com possíveis alterações em receptores de linfócitos B humanos, resultantes destas interações. Até o presente momento, trata-se de um trabalho pioneiro não existindo trabalhos similares na literatura. Assim, há necessidade de estudos complementares para concluir a correlação da associação do herbicida com desenvolvimento de LH e LNH.

Os receptores de membrana celular, são responsáveis por grande parte do desenvolvimento das células B e alterações moleculares envolvidas no processo de diferenciação normalmente refletem falhas generalizadas na maturação dos linfócitos B, podendo alterar sua proliferação, ativação, regulação e capacidade de reconhecer e combater os antígenos (VALE; SCHROEDER, 2010). Os marcadores de superfície celular escolhidos CD10, CD19, CD20 e BCR participam diretamente no processo de maturação de linfócitos B (VALE; SCHROEDER, 2010).

As interações químicas identificadas entre o ligante de Gli os diferentes receptores de linfócitos humanos (CD10, CD19, CD20 e BCR), poderiam ocasionar diversas alterações ao sistema imunológico. Uma vez que, como já demonstrado na literatura, ligantes sintéticos podem se ligar aos receptores de linfócitos e causar alterações na funcionalidade dessas células, como evidenciado pela interação de sialoídeos sintéticos (GSC718 e GSC893) com o receptor CD22 expresso na superfície de células B imaturas e maduras. A interação com GSC893 ocasiona o aumento na proliferação de linfócitos B o que também é observado quando o mesmo receptor interage em conjunto com GSC718 e GSC893 resultando no aumento da ativação das células B por ligantes de CD40 (MATSUBARA *et al.*, 2018).

Os receptores CD10, CD19, CD20 e BCR são essenciais para o correto funcionamento dos linfócitos, pois participam de processos relacionados ao desenvolvimento e maturação das células do sistema imune (Figura 2). Entre as funções destes receptores ressalta-se a participação do CD10 na maturação de células pré-B; o CD19 participa da proliferação, ativação e diferenciação de linfócitos; o CD20 atua na regulação da diferenciação, ativação e crescimento, e por fim, o BCR que está ligado principalmente ao reconhecimento de antígenos (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010).

Alterações no CD10 estão ligadas com a desregulação da resposta celular à hormônios e citocinas, e frequentemente utilizado como marcador para células em tipos de câncer como leucemias e linfomas. O CD19 não é essencial para transdução de sinal, porém na sua ausência a ativação e maturação de células B são inibidas, levando ao desenvolvimento de *panhypogammaglobulinemia* que é uma imunodeficiência que resulta em redução nos níveis de circulação das principais classes de imunoglobulinas e pela ausência de linfócitos B circulantes. (VALE; SCHROEDER, 2010).

A deficiência no CD20 pode causar hipogamaglobulinemia e ausência de respostas e anticorpos antipolissacarídeos, sendo associado a hipogamaglobulinemia que é um distúrbio que ocorre devido a baixos níveis de imunoglobulina sérica ou anticorpos (VALE; SCHROEDER, 2010).

Os receptores, CD10 e CD19 também estão relacionados como aparecimento de linfomas, uma vez que são expressos de forma exacerbada nestas condições, sendo utilizados como biomarcadores. O receptor CD20, por vezes encontrado associado a quadro de linfoma, é utilizado como alvo para anticorpos monoclonais para tratamento desta doença (COSTA et al., 2005). Enquanto a sinalização desregulada do receptor de células B (BCR) funciona como um potente contribuinte para sobrevivência do tumor em LNH de células B também sendo alvo de estudos para o tratamento de linfomas (VALLA et al., 2018).

Diante do exposto, mudanças na função desses receptores, causadas pela interação com o Gli, podem causar quadros de imunossupressão devido a possíveis alterações na conformação proteica dos receptores, ou ainda, devido à inibição da interação com receptores de citocinas, causando falhas na maturação de linfócitos e alterações no reconhecimento de antígenos. Recentemente, foi demonstrado que a exposição ao Gli induz quebras na fita dupla e fosforilação de Ku80, proteína que participa na via de reparo do DNA. Como consequência, propicia a geração de erros por junção de extremidade não homóloga que podem gerar mutações alterando o

comportamento celular, possivelmente sendo responsáveis pela formação de linfomas e cânceres secundários (SUÁREZ-LARIOS; SALAZAR-MARTÍNEZ; MONTEROMONTOYA, 2017).

Em mamíferos não-humanos foi constatada a genotoxicidade e aumento do estresse oxidativo em diferentes tipos celulares. As células cultivadas em exposição ao Gli exibiram alterações cromossômicas e interrupção do ciclo celular, alterando a maturação das células linfóides. Em camundongos, a ocorrência da quebra de fita simples de DNA e alterações cromossomais nas células do fígado e do rim também foram observadas (LIOI; SCARFI; SANTORO; BARBIERI; ZENI; BERARDINO; URSINI, 1998).

Outro aspecto analisado, foram os efeitos no sistema imunológico. Por exemplo, em peixes da espécie *Platichthys flesus* a exposição ao Gli causa imunotoxicidade, podendo alterar o funcionamento sistema complemento, suprimindo as expressões de IgM e da molécula da cascata de ativação (C3) causando efeito inibitório nesta cascata. Enquanto que, em linfócitos de carpas, a exposição ao herbicida pode impactar na resposta imune inata, prejudicando pôr fim a ativação da resposta celular adaptativa, afetando a produção de anticorpos levando ao desenvolvimento de um quadro de imunossupressão (EVRAD et al., 2010)

Ainda não há consenso na literatura sobre os riscos de exposição ao Gli e o aparecimento de diferentes tipos de câncer (Quadro 1). Em 2014, o *The German Federal Institute for Risk Assessment* (BfR), em nome da União Europeia, revisou estudos toxicológicos utilizando animais de laboratório além de estudos epidemiológicos em humanos e chegou-se à conclusão de que não havia correlação entre a exposição ao glifosato e o risco aumentado de LNH ou outros tipos de câncer.

Porém, em 2017 o Gli foi classificado como provável carcinogênico para humanos. Para agentes alocados nesse grupo existem evidências convincentes que estas substâncias causam o desenvolvimento de câncer em animais de laboratório e, também há evidências não conclusivas para o desenvolvimento de câncer em humanos. Dessa forma, é válido considerar que a aplicação generalizada do glifosato continua representando ameaça aos organismos vivos (IARC, 2020).

Recentemente, estudos examinaram como empresas orientadas para o mercado, estão envolvidas em "investigações de má conduta científica" principalmente quando há interesses econômicos. Assim, tendo o possível envolvimento de empresas privadas nas pesquisas científicas, promovendo uma pesquisa na base dos seus interesses comerciais, tirando a liberdade acadêmica (HONIG et al., 2013).

Empresas, como a Monsanto voltadas para a biotecnologia agrícola e para a indústria química são amplamente reconhecidas por se beneficiarem com seus produtos, muitas vezes usando leis de propriedade intelectual para evitar o compartilhamento do processo de fabricação e informações que poderiam propiciar avaliações de segurança e eficácia de seus produtos por cientistas independentes, porém essas empresas utilizam dados oriundos de pesquisas universitárias, as quais muitas vezes são financiadas por estas empresas com o intuito de publicarem artigos para benefício próprio (GLENN, 2017).

Como descrito por Leemon B. McHenry 2018, o caso “*The Monsanto Papers*” diversos documentos ligados a empresa se tornaram públicos, incluindo e-mails, relatórios, manuscritos, apresentações em *PowerPoint* e mensagens de texto. Em 1974 a Monsanto foi a primeira empresa a comercializar o glifosato como produto denominado Roundup® sendo utilizado como herbicida e atualmente sendo um dos agroquímicos mais utilizado no mundo (MCHENRY, 2018).

Com o caso “*The Monsanto Papers*” foi revelado que a empresa “envenenou” periódicos com artigos redigidos por escritores fantasmas, o que complica os processos científicos. (MCHENRY, 2018). As empresas contratam escritores profissionais para escrever artigos e solicitam que acadêmicos concordem a serem listados como autores, mas não contribuem diretamente com o trabalho real. Esse processo denominado escrita fantasma é utilizada diretamente no setor de biotecnologia agrícola e química (GLENN; BRUCE, 2021).

Esses documentos revelam como a Monsanto utilizou-se de atividades irregulares para produção de artigos científicos fantasmas e artigos que beneficiam seus produtos. Os documentos também estão ligados a ações que invalidam e distorcem informações ligadas aos seus produtos. Assim, a publicação desses documentos lançou dúvidas sobre a segurança dos produtos ligados a Monsanto. Assim, em 2017 nos Estados Unidos aproximadamente 3500 pessoas tinham processos em andamento contra Monsanto, em sua maioria alegando que eles ou parentes tinham desenvolvido Linfomas não Hodgkin devido a exposição ao glifosato. Também processavam a Monsanto por esconder os riscos da exposição ao herbicida. (KRIMSKY; GILLAM, 2018).

Desse modo, meta-análises realizadas sobre o glifosato, em sua maioria são inconclusivas, podendo ser resultado desses periódicos "envenenados" (Quadro 1). Assim sendo, evidente que a Monsanto não tem total confiança em seus produtos, pois não haveria necessidade desse posicionamento se não existissem problemas.

Estudos conduzidos por Glenna e Bruce (2021) utilizando documentos da Monsanto indicam que funcionários e consultores contribuem na escrita de artigos, porém seus nomes não são listados como autores, pois os executivos da Monsanto estavam preocupados que listar funcionários diminuiria a credibilidade da publicação. Esta mesma empresa se apresenta publicamente como entusiasta da ciência contra mitos, fanatismo e política. Porém, entra em controvérsia procurando se proteger de possíveis refutações e controlando secretamente o processo científico, comprando acadêmicos de prestígios para deturpar posições de cientistas independentes, usando revisão por pares e escrita fantasma na literatura. Para Monsanto não existe ciência, pois o objetivo é a "ciência da Monsanto" que apoia diretamente os seus produtos GLENNA; BRUCE, 2021).

Contudo, em 2015 a *International Agency of Câncer* (IARC) publicou uma pesquisa conduzida pelos seus cientistas reclassificando o glifosato no grupo 2A (provavelmente carcinogênico). Nos estudos realizados pela IARC foram constatados que o glifosato possui uma forte associação com o LNH, sendo encontradas evidências que o herbicida é genotóxico e aumenta o estresse oxidativo (MCHENRY, 2018). Esta reclassificação, implicou em diversos problemas econômicos para Monsanto uma vez que o somente o glifosato era responsável por cerca de 10% do lucro da Monsanto em 2008 (GLENNA; BRUCE, 2021).

O Gli é, principalmente, relacionado ao desenvolvimento de Linfomas, uma vez que este tipo de câncer foi o primeiro, e o mais incidente, em populações expostas ao herbicida. Alguns estudos negam esta relação, porém estudos recentes mostram que a exposição ao glifosato aumenta significativamente a probabilidade de desenvolver linfomas (HARDELL; ERIKSSON; NORDSTRÖM, 2002). De acordo com pesquisa realizada no PubMed, de 29 trabalhos encontrados, 21 avaliaram a associação entre o desenvolvimento de linfomas com a exposição ao Gli. Destes, 6 estudos encontraram correlação positiva. Por outra lado, outros 6 trabalhos não encontram evidências e 9 são inconclusivos em relação a associação do Gli com LNH (Quadro 1). Assim, é possível notar ausência de consenso na literatura sobre a relação do Gli e o desenvolvimento de linfomas.

7 - CONCLUSÃO

A partir dos dados levantados utilizando ferramentas de biologia computacional e a revisão da literatura foi possível observar que o Glifosato interage com os diferentes receptores de linfócitos humanos, aumentando as evidências que possam comprovar a relação entre a exposição ao herbicida e o desenvolvimento de linfomas.

Contudo, para o entendimento integral da interação do Gli com estes receptores e a associação com o desenvolvimento de LH e LNH, se fazem necessárias experimentos complementares, como por exemplo de dinâmica molecular, no qual podem ser elucidadas como estas interações se comportam ao sistema biológico ao longo do tempo por meio de análises *in silico*.

8 – REFERÊNCIAS

ACQUAVELLA, J. et al. Glyphosate epidemiology expert panel review: a weight of evidence systematic review of the relationship between glyphosate exposure and non-hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. **Critical Reviews In Toxicology**, v. 46, n. 1, p. 28-43, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10408444.2016.1214681>.

ANDREOTTI, G. et al. Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. **Jnci: Journal of the National Cancer Institute**, v. 110, n. 5, p. 509-516, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djx233>.

BERMAN, H. M. The Protein Data Bank: 2000. Banco de Dados de Proteína. Disponível em: <<https://www.rcsb.org/>>. Acesso em: 28 jan. 2021.

BOFFETTA, P. et al. Exposure to glyphosate and risk of non-Hodgkin lymphoma: an updated meta-analysis. **La Medicina del Lavoro | Work, Environment And Health**, v. 112, n. 3, p. 194-199, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.23749/mdl.v112i3.11123>.

CARVALHO, S. J. P. et al. Glifosato aplicado com diferentes concentrações de uréia ou sulfato de amônio para dessecação de plantas daninhas. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 43, n. 11, p. 1501-1508, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-204x2008001100008>.

CHANG, E. T.; DELZELL, E. Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. **Journal Of Environmental Science And Health, Part B**, v. 51, n. 6, p. 402-434, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03601234.2016.1142748>.

COSTA, F. P. S. et al. A utilidade da citologia por punção com agulha fina aliada a imunofenotipagem no diagnóstico dos linfomas não-Hodgkin. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 1, 2005. DOI: [10.1590/S1516-84842005000100006](https://doi.org/10.1590/S1516-84842005000100006).

COSTA, V. B. et al. Exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e o linfoma não Hodgkin. **Saúde em Debate**, v. 41, n. 112, p. 49-62, 2017. DOI: [10.1590/0103-1104201711205](https://doi.org/10.1590/0103-1104201711205).

CRUMP, K. et al. The Potential Effects of Recall Bias and Selection Bias on the Epidemiological Evidence for the Carcinogenicity of Glyphosate. **Risk Analysis**, v. 40, n. 4, p. 696-704, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/risa.13440>.

DONATO, F. et al. Exposure to glyphosate and risk of non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma: an updated meta-analysis. **La Medicina del Lavoro**, v. 111, n. 1, p. 63-73, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.23749/mdl.v111i1.8967>.

DRAGANI, T. et al. Difficulties in establishing a causal link between chemical exposures and cancer cannot be overcome by court assessments. **Human & Experimental Toxicology**, v. 39, n. 8, p. 1095-1107, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0960327120911426>.

ERIKSSON, M. et al. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. **International Journal Of Cancer**, v. 123, n. 7, p. 1657-1663, 2008. DOI: 10.1002/ijc.23589.

EVRARD, E. et al. Impacts of mixtures of herbicides on molecular and physiological responses of the European flounder *Platichthys flesus*. **Comparative Biochemistry And Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 152, n. 3, p. 321-331, 2010. DOI: 10.1016/j.cbpc.2010.05.009.

GRANDCOIN, A. et al. AminoMethylPhosphonic acid (AMPA) in natural waters: its sources, behavior and environmental fate. **Water Research**, v. 117, n. 3, p. 187-197, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2017.03.055>.

GLENNA, L.; BRUCE, A. Suborning science for profit: Monsanto, glyphosate, and private science research misconduct. **Research Policy**, v. 50, n. 7, p. 104-290, 2021. DOI: 10.1016/j.respol.2021.104290.

GLENNA, L. AFHVS 2017 presidential address. **Agriculture And Human Values**, v. 34, n. 4, p. 1021-1031, 2017. DOI: 10.1007/s10460-017-9824-6.

GOLD. Versão 3.0. Cambridge: Cambridge Crystallographic Data Centre, 2020. GOLD - Genetic Optimisation for Ligand Docking. Disponível em: <http://bdec.dotlib.com.br/inicio_csds/index>. Acesso em: 28 jan. 2021.

HARDELL, L. et al. Exposure to pesticides as risk factor for Non-Hodgkin's Lymphoma and Hairy Cell Leukemia: pooled analysis of two swedish case-control studies. **Leukemia & Lymphoma**, v. 43, n. 5, p. 1043-1049, 2002. DOI: 10.1080/10428190290021560.

HONIG, B. et al. Ethics in the Production and Dissemination of Management Research: institutional failure or individual fallibility?. **Journal Of Management Studies**, v. 51, n. 1, p. 118-142, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/joms.12056>.

IARC - International Agency for Research on Cancer. 2017. **IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans**. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Organophosphate-Insecticides-And-Herbicides-2017>. Acesso em: 14 fev. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Agrotóxico** 24 ago. 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxicos>>. Acesso em: 27 out. 2021.

IRWIN, J. et al. ZINC: a free tool to discover chemistry for biology. **Journal Of Chemical Information and Modeling**, v. 52, n. 7, p. 1757-1768, 2012. DOI: 10.1021/ci3001277.

JIMÉNEZ, J. et al. DeepSite: protein-binding site predictor using 3d-convolutional neural networks. **Bioinformatics**, v. 33, n. 19, p. 3036-3042, 2017. DOI 10.1093/bioinformatics/btx350.

KABAT, G. C. et al. On recent meta-analyses of exposure to glyphosate and risk of non-Hodgkin's lymphoma in humans. **Cancer Causes & Control**, v. 32, n. 4, p. 409-414, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-020-01387-w>.

KRIMSKY, S.; GILLAM, C. Roundup litigation discovery documents: implications for public health and journal ethics. **Journal Of Public Health Policy**, v. 39, n. 3, p. 318-326, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1057/s41271-018-0134-z>.

LEON, M. E. et al. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the agricoh consortium. **International Journal Of Epidemiology**, v. 48, n. 5, p. 1519-1535, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyz017>.

LIGPLOT. Versão 2.2.4. Hinxton: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions 1996. Disponível em: < <https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/LigPlus/>>. Acesso em: 25 set. 2021.

LIOI, M. B. et al. Genotoxicity and oxidative stress induced by pesticide exposure in bovine lymphocyte cultures *in vitro*. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 403, n. 1-2, p. 13-20, 1998. DOI: 10.1016/s0027-5107(98)00010-4.

MELONI, F. et al. Occupational exposure to glyphosate and risk of lymphoma: results of an italian multicenter case-control study. **Environmental Health**, v. 20, n. 1, p. 2-8, 2021. DOI: 10.1186/s12940-021-00729-8.

MATSUBARA, N. et al. CD22-Binding synthetic sialosides regulate B Lymphocyte proliferation through CD22 ligand-dependent and independent pathways, and enhance antibody production in mice. **Frontiers In Immunology**, v. 9, p. 1-16, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00820.

MESQUITA JÚNIOR, D. et al. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 5, 2010.

MCHENRY, L. B. The Monsanto Papers: Poisoning the scientific well. **International Journal of Risk & Safety in Medicine**, v. 29, n 3-4, p. 193-205, 2018. DOI: 10.3233/JRS-180028.

PAHWA, M. et al. Glyphosate use and associations with non-Hodgkin lymphoma major histological sub-types: findings from the north american pooled project. **Scandinavian Journal Of Work, Environment & Health**, v. 45, n. 6, p. 600-609, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.5271/sjweh.3830>.

PORTIER, C. J. et al. A comprehensive analysis of the animal carcinogenicity data for glyphosate from chronic exposure rodent carcinogenicity studies. **Environmental Health**, v. 19, n. 1, p. 2-17, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12940-020-00574-1>.

RANA, I. et al. Weeding out inaccurate information on glyphosate-based herbicides and risk of non-Hodgkin lymphoma. **Environmental Research**, v. 191, p. 110-140, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2020.110140>.

RasMol. 2.7.5.2 - Program for molecular graphics visualisation. 1992. Software para visualização tridimensional de moléculas. Disponível em: <<http://www.openrasmol.org>>. Acesso em: 25 set. 2021.

RIBEIRO, Z. et al. Relação entre Exposição a Agrotóxicos e o Risco de Neoplasias Linfoides: uma revisão sistemática. **Saúde em Revista**, v. 16, n. 44, p. 75-85, 2016. DOI: 10.15600/2238-1244/sr.v16n44p75-85.

ROOS, A. J. et al. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. **Occupational And Environmental Medicine**, v. 60, n. 9, p. 1-9, 2003. DOI: 10.1136/oem.60.9.e11.

SCHINASI, L.; LEON, M. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 4, 2014. DOI: 10.3390/ijerph110404449.

SUÁREZ-LARIOS, K.; SALAZAR-MARTÍNEZ, A. M.; MONTERO-MONTOYA, R. Screening of pesticides with the potential of inducing DSB and successive recombinational repair. **Journal Of Toxicology**, v. 2017, p. 1-9, 2017. DOI: 10.1155/2017/3574840.

TOMASELLO, G. et al. The Protein Imager: a full-featured online molecular viewer interface with server-side hq-rendering capabilities. **Bioinformatics**, v. 36, n. 9, p. 2909-2911, 2020. DOI: 10.1093/bioinformatics/btaa009.

VALE, A. M.; SCHROEDER, H. W. Clinical consequences of defects in B-cell development. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, v. 125, n. 4, p. 778-787, 2010. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.018.

VALLA, K. et al. Targeting the B cell receptor pathway in non-Hodgkin lymphoma. **Expert Opinion On Investigational Drugs**, v. 27, n. 6, p. 513-522, 2018. DOI: 10.1080/13543784.2018.1482273.

ZHANG, L. et al. Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis and supporting evidence. **Mutation Research/Reviews In Mutation Research**, v. 781, p. 186-206, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.001>.

WANG, L. et al. Glyphosate induces benign monoclonal gammopathy and promotes multiple myeloma progression in mice. **Journal Of Hematology & Oncology**, v. 12, n. 1, p. 2-11, 2019. DOI: 10.1186/s13045-019-0767-9.

WEISENBURGER, D. D. et al. A Review and Update with Perspective of Evidence that the Herbicide Glyphosate (Roundup) is a Cause of Non-Hodgkin Lymphoma. **Clinical Lymphoma**

Myeloma And Leukemia, v. 21, n. 9, p. 621-630, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2021.04.009>.

WILLIAMS, G. M. et al. A review of the carcinogenic potential of glyphosate by four independent expert panels and comparison to the IARC assessment. **Critical Reviews In Toxicology**, v. 46, n. 1, p. 3-20, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10408444.2016.1214677>.