



UNIVERSIDAD ESTATAL A DISTANCIA
VICERRECTORÍA ACADÉMICA
CENTRO DE EDUCACIÓN AMBIENTAL
42 años de quehacer en Educación Ambiental



PARA: Doctor
Daniel Salas Peraza
Ministerio de Salud

DE: Jaime E. García González, *Dr.sc.agr.*
Área de Agricultura y Ambiente (AAA)
Centro de Educación Ambiental (CEA)
Universidad Estatal a Distancia (UNED)

ASUNTO: Aporte de información bibliográfica adicional que confirma efectos tóxicos crónicos del herbicida glifosato y sus formulaciones comerciales.

CÓDIGO: CEA-042-2019

FECHA: 26 de agosto del 2019

Adjunto información bibliográfica adicional a la aportada el pasado viernes 23 de agosto del año en curso, así como a las compiladas en el enlace <http://bit.ly/2U1USgk>, que confirma las características particulares del herbicida glifosato y sus formulaciones comerciales para causar efectos tóxicos crónicos de diversa índole.

1.- Elaine Stur, Andre's Felipe Aristizabal-Pachon, Kamila Chagas Peronni, Lidiane Pignaton Agostini, Sabine Waigel, Julia Chariker, Donald M. Miller, Shelia Dian Thomas, Francine Rezzoug, Raquel Spinasse´ Detogni, Raquel Silva dos Reis, Wilson Araujo Silva Junior, Iuri Drumond Louro. Glyphosate-based herbicides at low doses affect canonical pathways in estrogen positive and negative breast cancer cell lines [= **Los herbicidas a base de glifosato a dosis bajas afectan las vías canónicas en las líneas celulares de cáncer de seno con estrógenos positivos y negativos**]. PLoS ONE 14(7): e0219610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219610>

El glifosato representa un daño potencial al agua superficial, y cuando este se mezcla en las formulaciones comerciales con sustancias tensoactivas, su capacidad de absorción aumenta de manera significativa. Este herbicida es potencialmente un disruptor endocrino y muchos estudios han demostrado el potencial de citotoxicidad de los herbicidas a base de glifosato. En las líneas celulares de cáncer de mama (BC) se ha demostrado que el glifosato puede inducir la proliferación celular a través de receptores de estrógenos. Los resultados de esta investigación mostraron que a una baja concentración (0,05% de Roundup®) y una exposición corta (48h), las líneas celulares investigadas sufrieron desregulación de 11 vías canónicas, siendo los más importantes el

ciclo celular y la reparación de daños en el ADN. Con base en los resultados obtenidos, **los autores de esta investigación sugieren que el herbicida Roundup® afecta la supervivencia debido a los efectos provocados de desregulación del ciclo celular y cambios en el metabolismo que pueden alterar el consumo mitocondrial de oxígeno, aumentar los niveles de ROS (especies de oxígeno reactivas), inducir hipoxia, dañar la reparación del ADN, causar la acumulación de mutaciones y finalmente causar muerte celular.** Este es posiblemente el primer estudio que analiza los efectos del Roundup® y su metabolito AMPA sobre la expresión génica en células BC triple negativas. Los investigadores concluyen que ambos compuestos pueden causar daño celular a dosis bajas en un período de tiempo relativamente corto en estos dos modelos afectan principalmente el ciclo celular y la reparación del ADN.

2.- Daiane Cattani, Patrícia Acordi Cesconetto, Mauren Kruger Tavares, Eduardo Benedetti Parisotto, Paulo Alexandre De Oliveira, Carla Elise Heinz Riega, Marina Concli Leite, Rui Daniel Schröder Prediger, Nestor Cubas Wendt, Guilherme Razzera, Danilo Wilhelm Filho, Ariane Zamoner. Developmental exposure to glyphosate-based herbicide and depressive-like behavior in adult offspring: Implication of glutamate excitotoxicity and oxidative stress [= **Exposición del desarrollo al herbicida a base de glifosato y al comportamiento depresivo en la descendencia adulta de ratas: Implicación de la excitotoxicidad del glutamato y el estrés oxidativo**]. Toxicology (2017) 387: 67–80.

La neurotoxicidad inducida por herbicidas a base de glifosato (HBG) después de la exposición subcrónica implica el fenómeno de excitotoxicidad¹ por glutamato debido al aumento en la liberación de glutamato en la hendidura sináptica, la disminución de la absorción de glutamato y la interacción del glifosato con receptores NMDA (ácido N-metil-D-aspartico), que conduce al flujo iónico de Ca²⁺ en las células del hipocampo. **Tal evento culmina en estrés oxidativo, disfunción de astrocitos y a un comportamiento depresivo.** Algunos de los mecanismos subyacentes a la neurotoxicidad inducida por HBG implican la activación del receptor NMDA, la liberación de S100 B, ERK1/2 fosforilación y la disminución de la activación de p65 NF-κB. Además, la inhibición de la acetilcolinesterasa también sugiere la participación del sistema colinérgico, además del glutamatérgico, en la neurotoxicidad inducida por HBG en el hipocampo de las ratas bajo tratamiento.

¹ **Excitotoxicidad:** proceso patológico por el cual las neuronas son dañadas y destruidas por las sobreactivaciones de receptores del neurotransmisor excitatorio glutamato, como el receptor NMDA y el receptor AMPA.

3.- Vera Lúcia de Liz Oliveira Cavalli, Daiane Cattani, Carla Elise Heinz Rieg, Paula Pierozan, Leila Zanatta, Eduardo Benedetti Parisotto, Danilo Wilhelm Filho, Fátima Regina Mena Barreto Silva, Regina Pessoa-Pureur, Ariane Zamoner. Roundup disrupts male reproductive functions by triggering calcium-mediated cell death in rat testis and Sertoli cells [= **El Roundup® interrumpe las funciones reproductivas masculinas al desencadenar la muerte celular mediada por calcio en testículos de rata y células de Sertoli**]. Free Radical Biology and Medicine 65 (2013) 335–346.

El glifosato es el componente activo principal del herbicida comercial Roundup®. Los resultados actuales muestran que la exposición aguda a Roundup a dosis bajas (36 ppm, 0,036 g/L) durante 30 minutos induce estrés oxidativo y activa múltiples vías de respuesta al estrés que conducen a la muerte de células de Sertoli en testículos de rata prepuberales. Este herbicida aumenta la concentración intracelular de Ca^{+2} , lo que lleva a una sobrecarga de Ca^{+2} en las células, que desencadenan el estrés oxidativo y la muerte celular necrótica. Del mismo modo, 30 minutos de incubación de los testículos con glifosato solo (36 ppm) también aumentó la absorción de $^{45}Ca^{+2}$. Estos eventos se pudieron prevenir con los antioxidantes Trolox® y ácido ascórbico. Además, la exposición a Roundup® estimuló la actividad de glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión S-transferasa, γ -glutamilttransferasa, catalasa, superóxido dismutasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. El glifosato ha sido descrito como un disruptor endocrino. Proponemos que **la toxicidad del Roundup®, implicado en la sobrecarga de Ca^{+2} , la regulación de la señalización celular, la respuesta al estrés del retículo endoplásmico, y/o las defensas antioxidantes agotadas, podrían contribuir a la interrupción de las células de Sertoli en la espermatogénesis que podría tener un impacto negativo en la fertilidad masculina.**

4.- Veronica L. Lozano, Nicolas Defarge, Louis-Marie Rocque, Robin Mesnage, Didier Hennequin, Renaud Cassier, Joël Spiroux de Vendômois, Jean-Michel Panoff, Gilles-Eric Séralini, Caroline Amiel. Sex-dependent impact of Roundup on the rat gut microbiome [= **Impacto dependencia sexual por Roundup en el microbioma intestinal de la rata**]. Toxicology Reports 5 (2018) 96–107.

Un creciente cuerpo de investigación sugiere que la disbiosis² de la microbiota intestinal inducida por contaminantes ambientales, como los plaguicidas, podrían tener un papel en el desarrollo de trastornos metabólicos. En esta investigación se examinaron los efectos a largo plazo de tres dosis del herbicida Roundup® (glifosato + sustancias coadyuvantes) en la microbiota intestinal en ratas macho y hembra Sprague-Dawley. Un análisis de OPLS-DA reveló un aumento de la familia Bacteroidetes³ y una disminución de Lactobacillaceae⁴ en ocho de las

² **Disbiosis:** desbalance del equilibrio microbiano de la microbiota normal, debido a cambios cuantitativos o cualitativos de su composición, cambios en su funcionamiento o actividades metabólicas, o bien, a cambios en su distribución.

³ **Bacteroidetes:** grupo grande de bacterias Gram negativas y anaerobias con amplia distribución en el medio ambiente, incluyendo el suelo, sedimentos, agua de mar y el tracto digestivo de los animales.

nueve hembras tratadas con tres dosis diferentes de Roundup®. El método basado en cultivo mostró que el Roundup® tuvo un efecto directo sobre la microbiota intestinal de las ratas. Las especies cultivables mostraron diferentes sensibilidades al Roundup®, incluida la presencia de una cepa altamente tolerante o resistente identificada como *Escherichia coli*. En general, **estas alteraciones del microbioma intestinal mostraron una superposición sustancial con los asociados con la disfunción hepática en otros estudios.** En conclusión, esta investigación reveló que una concentración ambiental de Roundup® (0,1 ppb) y otras dos concentraciones (400 ppm y 5000 ppm) tuvieron un impacto dependiente del sexo en la composición del microbioma intestinal de la rata.

5.- Robin Mesnage, Alexia Phedonos, Martina Biserni, Matthew Arno, Sucharitha Balu, J. Christopher Corton, Ricardo Ugarte, Michael N. Antoniou. Evaluation of estrogen receptor alpha activation by glyphosate-based herbicide constituents [= **Evaluación de la activación alfa del receptor de estrógenos por parte de componentes de herbicidas a base de glifosato**]. Food and Chemical Toxicology 108 (2017) 30-42.

En esta investigación se evaluaron el potencial estrogénico del glifosato, formulaciones comerciales a base de glifosato (FBG) y adyuvantes de seboamina polietoxilada presentes como co-formulantes en las FBG. Se encontró que **el glifosato promovió la proliferación de células de cáncer de mama humano MCF-7 dependientes de estrógenos, además de aumentar la expresión de un gen informador de elemento de respuesta a estrógenos-luciferasa.** Las FBG y los adyuvantes solos, no exhibieron efectos estrogénicos en ninguno de los ensayos.

6.- Aparamita Pandey, Medhamurthy Rudraiah. Analysis of endocrine disruption effect of Roundup® in adrenal gland of male rats [= **Análisis del efecto de disrupción endocrina del Roundup® en la glándula suprarrenal de ratas macho**]. Toxicology Reports 2 (2015) 1075–1085.

Se investigó el efecto del Roundup® en la esteroidogénesis de la glándula suprarrenal y la vía de señalización asociada con la producción de esteroides. **Los resultados de esta investigación sugieren que el Roundup® puede ser inhibidor del eje hipotalámico-hipofisario,** lo que conduce a una reducción en la vía del monofosfato de adenosina cíclico/cAMP, fosforilación de StAR y síntesis de corticosterona en el tejido suprarrenal. **Este estudio describe uno de los posibles mecanismos de insuficiencia suprarrenal debido al Roundup®.**

⁴ **Lactobacillaceae:** familia de bacterias del ácido láctico. Son bacilos Gram-positivos. Mediante metabolismo anaerobio producen la fermentación de los glúcidos, transformándolos en ácido láctico. Se encuentran regularmente en la mucosa del tracto intestinal de humanos y de otros animales, en alimentos y productos lácteos, así como en zumos vegetales fermentados.

7.- Daiane Bridi, Stefani Altenhofen, Jonas Brum Gonzalez, Gustavo Kellermann Reolon, Carla Denise Bonan. Glyphosate and Roundup® alter morphology and behavior in zebrafish [= **El glifosato y el Roundup® alteran la morfología y el comportamiento en el pez cebra**]. Toxicology 392 (2017) 32–39.

Se demostró que a una concentración de 0,5 mg/L de Roundup® hubo un deterioro significativo en la memoria del pez cebra (*Danio rerio*). La exposición a glifosato a una concentración de 0,5 mg/L, y de Roundup® a 0,065 o 0.5 mg/L redujo la distancia recorrida, la velocidad media y los cruces de línea en el pez cebra adulto. Se observó también una distancia ocular disminuida en las larvas expuestas a 0,5 mg/L de glifosato. Los datos de esta investigación científica sugieren que existen pequeñas diferencias entre los efectos inducidos por el ingrediente activo glifosato y su formulación comercial Roundup®, alterando parámetros morfológicos y de comportamiento en el pez cebra, lo cual sugiere mecanismos comunes de toxicidad y de respuesta celular.

8.- Philip Mercurio, Florita Flores, Jochen F. Mueller, Steve Carter, Andrew P. Negri. Glyphosate persistence in seawater [= **Persistencia del glifosato en agua de mar**]. Marine Pollution Bulletin 85 (2014): 385–390.

Se cuantificó la biodegradación del glifosato con poblaciones bacterianas nativas y agua de mar costera de la Gran Barrera de Coral. La vida media del glifosato a 25 °C en condiciones de poca luz fue de 47 días, extendiéndose a 267 días en la oscuridad a 25 °C y 315 días en el oscuro a 31 °C, que es la persistencia más larga reportada para este herbicida. El AMPA⁵ se detectó en todas las condiciones, lo que confirma que la degradación fue mediada por la comunidad microbiana nativa. Este estudio muestra que **el glifosato es moderadamente persistente en agua marina en condiciones de poca luz y es muy persistente en la oscuridad.**

PARA NOTIFICACIONES señalo el correo electrónico: biodiversidadcr@gmail.com

Sin otro particular, y agradeciendo de antemano la atención prestada a estas referencias bibliográficas adicionales, junto con la petición específica suscrita por 1523 personas de prohibición del herbicida glifosato en nuestro país, se suscribe de usted con toda consideración,

cc. Licda. Catalina Crespo Sancho, Defensora de la Defensoría de los Habitantes de la República de Costa Rica. Solicitud de Intervención N° 237343-2017-SI PFA.
Medios de comunicación colectiva y redes sociales.
Archivo (1).

⁵ **AMPA:** ácido aminometilfosfónico, es el principal metabolito de degradación microbiana del glifosato.

