

El glifosato, retos y expectativas en el sector agrícola, ambiental, social, económico y tema de controversia en la salud humana

Jesús Tadeo Hernández-Moreno^{1, 2}.

Dolores Vargas-Álvarez².

Miguel Ángel Reyes-González³.

Zuleyma Martínez-Campos⁴.

¹Estancias Posdoctorales por México. ²Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Av. Lázaro Cárdenas S/N, Col. La Haciendita, CP. 39087, Chilpancingo, Gro. ³Centro de Investigación e Innovación Tecnológica-TecNM/ITNL Av. De la Alianza No. 507, PIIT, Carretera Monterrey-Aeropuerto Km. 10, C.P. 66628, Apodaca N.L. ⁴Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Universidad S/N, CU, San Nicolás de los Garza, CP. 66455, N.L. i.q.tadeo.hernandez@gmail.com, dvargas@uagro.mx, miguel.rg@nuevoleon.tecnm.mx, zuleyma.martinezc@uanl.edu.mx

Jesús Tadeo Hernández-Moreno, Dolores Vargas-Álvarez, Miguel Ángel Reyes-González y Zuleyma Martínez-Campos. *El glifosato, retos y expectativas en el sector agrícola, ambiental, social, económico y tema de controversia en la salud humana*. En: Sergio Martínez González, Fidel Ávila Ramos y Carlos Omar De la Cruz Moreno. Avances en ciencias veterinarias, zootécnicas, agrícolas, acuícolas y ambientales. 2024. Abanico Académico. México. Pp. 449-461. ISBN: 978-607-26738-0-9. DOI: <https://doi.org/10.21929/abanico/2024.2.31>





Introducción

En México, el glifosato (N-fosfometil-glicina) es el principal herbicida utilizado para controlar las malezas en la agricultura, desempeñando un papel crucial en la conservación de los productos agrícolas que son la base de la alimentación en nuestro país. Con el crecimiento poblacional, ha aumentado la necesidad de producir más alimentos en menos tiempo. Esto ha llevado a los productores a buscar métodos que incrementen el rendimiento de sus cultivos y reduzcan las pérdidas. Actualmente para satisfacer la demanda de producción, los agricultores requieren implementar métodos de prevención y emergencia contra plagas que pudiesen afectar su rendimiento, una de estas técnicas es el uso de plaguicidas. La falta de información lleva en ocasiones a los agricultores a un uso desmedido de dichas sustancias, generando efectos adversos. Es importante comprender que al aplicar cualquier plaguicida se inicia un proceso de interacción entre éste y el medio hasta que termina su efecto y desaparece, esta interacción comprende: la atmósfera, suelo, agua y plantas. Algunos plaguicidas según su estructura y características fisicoquímicas persisten en el ambiente, propiciando con ello la acumulación en agua y suelo principalmente subiendo después por la cadena trófica y llegando hasta los seres humanos.

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura menciona que entre el 26 y 40 por ciento del potencial de producción agrícola del mundo se pierde anualmente debido a las malezas, plagas y enfermedades. Además, estas pérdidas podrían duplicarse sin el uso de prácticas de protección de cultivos. Cuando se introdujeron los primeros agroquímicos en la década de los 40's, significó para los productores agrícolas nuevas herramientas que sirvieron para aumentar la eficiencia y proteger con mayor eficacia a los cultivos de los efectos dañinos de las malezas.

Empleo globalizado del glifosato en los campos agrícolas

El glifosato fue introducido por Monsanto Corporation bajo la marca "Roundup" en 1974, como ingrediente activo del producto, es un herbicida no selectivo, lo que significa que puede eliminar casi cualquier tipo de planta sobre la cual se aplica, incluso plantas deseables. Cobró importancia en la agricultura moderna como una importante herramienta en la gestión integral de malezas luego de la introducción de cultivos genéticamente modificados, lo que les permitió a los productores agrícolas utilizar el herbicida para eliminar las malezas sin dañar las plantas deseables. Hoy en día, el glifosato se usa como ingrediente activo en cientos de productos destinados a la protección de cultivos actualmente registrados y aprobados para su uso en la agricultura.

A medida que la población mundial sigue creciendo y la demanda de alimentos aumenta, los productores agrícolas seguirán confiando cada vez más en soluciones efectivas e innovadoras que los ayuden a garantizar cosechas productivas, preservando



al mismo tiempo la tierra y los recursos. En la década de 1980, el glifosato se utilizó también como agente desecante de cultivos anuales como maíz, trigo, cebada, avena, frijol, papa, lenteja y garbanzo, entre otros, con el objetivo de acelerar y sincronizar la muerte de las plantas.

El uso de glifosato ha generado una gran presión de selección sobre especies vegetales que desarrollaron resistencia natural a este herbicida, las cuales se han considerado como malezas. La resistencia a los herbicidas es la capacidad heredada de una planta de sobrevivir y reproducirse después de la exposición a una dosis de herbicida, que sería normalmente letal para un individuo silvestre. Algunas plantas consideradas como malezas pueden poseer naturalmente diversos grados de resistencia al glifosato (u otros herbicidas) debido a circunstancias temporales, espaciales o fisiológicas específicas (por ejemplo, translocación del herbicida hacia algún órgano u organelo celular, mecanismos de detoxificación o insensibilidad al herbicida en el sitio de acción de este, entre otros).

En términos generales, las especies vegetales que muestran diversos grados de resistencia natural al glifosato tienen en común la expresión diferenciada del gen 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa, o variaciones (mutaciones) en la secuencia aminoacídica de esta proteína, por ejemplo, Asp71Met, Ala112Ile y Val201Met, en comparación con más de 200 secuencias de aminoácidos descritas para otras especies vegetales.

Uso indiscriminado de herbicidas

Se ha reportado que los grupos de mayor uso a nivel mundial son los herbicidas: plaguicidas utilizados para el control de plantas, principalmente aquellas que crecen asociadas a los cultivos agrícolas o arvenses, que comúnmente se les llama “malezas”, aunque cumplen un papel fundamental dentro de los sistemas de producción agrícola. Normalmente los herbicidas se usan debido a la competencia por varios factores de producción (agua, espacio, luz, nutrientes) al que se exponen los cultivos con las plantas que espontáneamente crecen junto con ellos y que pueden reducir la productividad y calidad de los productos agropecuarios. También se han utilizado en zonas no agrícolas como una forma de mantener “limpios” bordes de carreteras, de vías férreas y otras áreas. Uno de los usos recientes de los herbicidas ha sido en sistemas de mínima labranza donde, especialmente el glifosato, se usa para eliminar la vegetación después de la cosecha o antes de la siembra de pastos o cultivos. Una planta que crece en un lugar o en un momento no deseado, se le considera maleza.

El herbicida glifosato tiene una acción total o no selectiva, lo que significa que tiene la capacidad de matar todo tipo de plantas, tanto de hoja angosta como de hoja ancha; es de acción foliar (no se absorbe por las raíces, sino por la hojas) por lo que su aplicación es de tipo emergente.



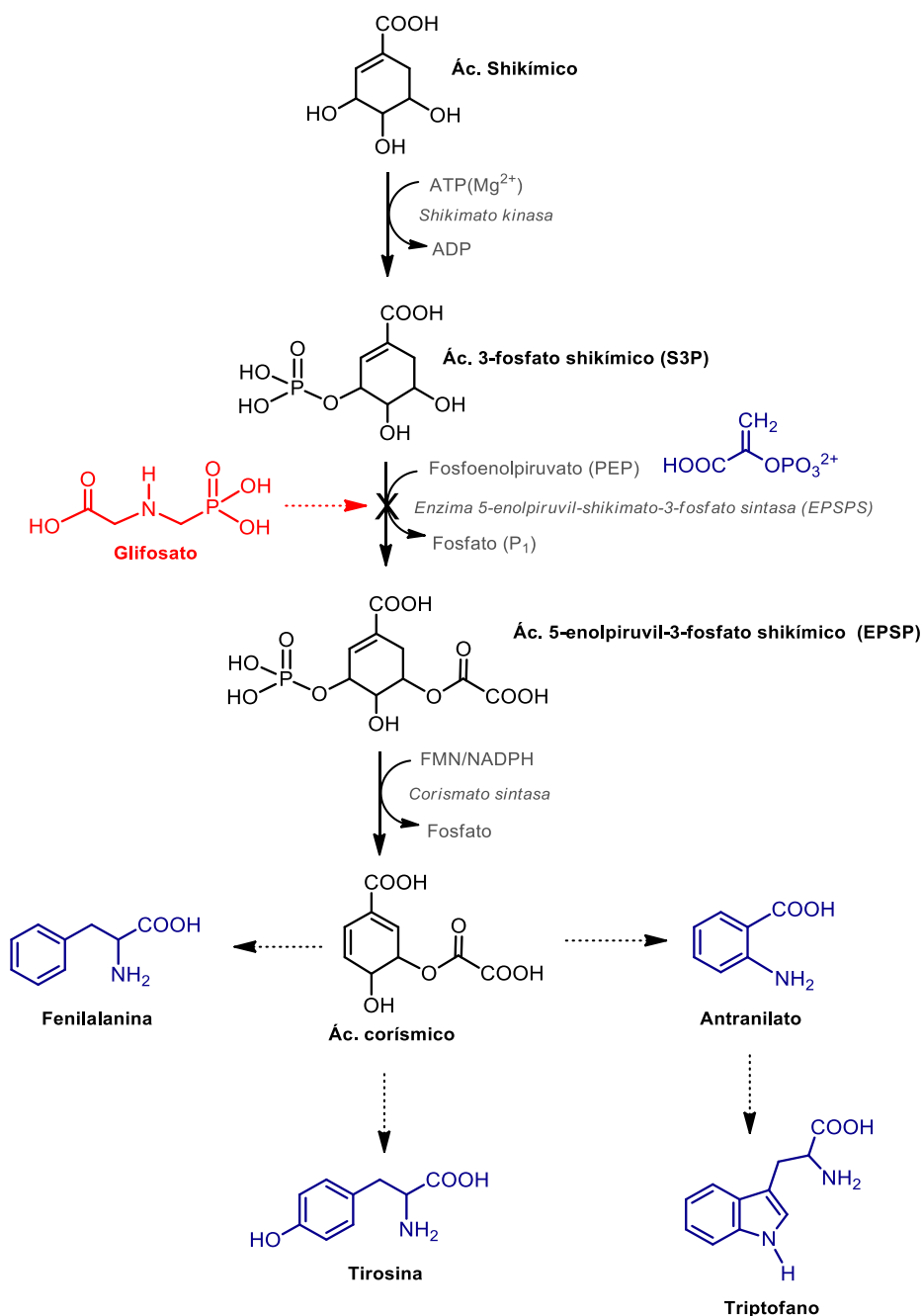
Problemática en torno al glifosato y subproductos

En la actualidad las actividades agrícolas dependen en gran medida del uso de herbicidas a base de glifosato, el consumo global de estos productos se ha multiplicado cien veces desde la década de los 90's, debido en parte, a la introducción de cultivos genéticamente modificados y, por otro lado, a la demanda de productos agrícolas en las cadenas de suministro. Sin embargo, sólo una parte del componente activo sirve para las necesidades reales, y la mayor parte termina en el ambiente, lo que pone en peligro la salud animal y humana. Por otra parte, diversos estudios se han enfocado en la toxicidad del ácido aminometilfosfónico (AMPA) principal metabolito de la degradación del glifosato. Este componente ha sido encontrado en diversas muestras por bioacumulación en agua, suelo, alimentos y en mamíferos, comprendiendo que su presencia en el ambiente es tan importante como la del glifosato. De acuerdo con las investigaciones recientes, aproximadamente el 30% de las tierras de cultivo del mundo están contaminadas en niveles bajos con glifosato, mientras que el 93% de las tierras de cultivo del mundo están contaminadas con AMPA. A pesar de que el glifosato es muy eficiente para eliminar el crecimiento no deseado de malezas (a través de la inhibición del sexto paso de la vía del shikimato, esquema 1), no obstante cada vez hay más evidencia que sugiere múltiples riesgos y consecuencias para el ambiente y salud humana, por ello se teme que esto podría extenderse mucho más allá, a pesar de una constante lucha de las diferentes organizaciones que están a favor y en contra del uso de este herbicida por su potencial daño a la salud.

Persistencia e impacto ambiental del glifosato

Otro efecto negativo del uso de herbicidas es la liberación en aguas superficiales, lo que puedes ocasionar problemas en los ecosistemas acuáticos, además al producirse agua potable a partir de aguas superficiales, se han detectado con frecuencia distintos plaguicidas, así como diversos metabolitos (glifosato, ampa, diurón e isoproturón).

La Unión Europea establece como estándar legal para todos los plaguicidas y sus metabolitos en el agua que se utilizará para la producción de agua potable el 0.1 µg/L y el Nivel Máximo de Riesgo Admisible (NMRA) en aguas superficiales para el glifosato menor a 77 µg/L. Estudios realizados en sistemas de alcantarillado sugieren que la contaminación de estas aguas por glifosato es esencialmente de origen urbano (aplicaciones viales y ferroviarias). El glifosato se introduce a las aguas superficiales predominantemente a través del alcantarillado pluvial durante un evento de lluvia. De esta forma, los usos suburbanos de herbicidas pueden poner en grave peligro la producción de agua potable a partir de agua de los ríos.



Esquema 1. Vía del shikimate que conduce a la biosíntesis de aminoácidos aromáticos y modo de acción del glifosato en la reacción catalizada por EPSPS.

Un estudio realizado en el 2008 en los Estados Unidos, indica que las concentraciones de plaguicidas en los ríos y lagos superan con frecuencia el objetivo de calidad de 0,1 µg/L para las aguas superficiales. Así mismo, en Estados Unidos de Norteamérica las concentraciones de plaguicidas fueron generalmente más altas, y el



número de compuestos fue generalmente mayor en ríos y aguas subterráneas. Al analizar el metabolismo del glifosato en suelo y agua, se demuestra que la degradación completa y rápida del glifosato ocurre en el suelo y/o el agua microbiológicamente y no por acción química. La presencia del metabolito ácido aminometil fosfónico (AMPA) se relacionó con la carga de glifosato más que con la entrada de detergente a través de las aguas residuales municipales. La desaparición observada del glifosato fue más rápida que la desaparición del diurón, lo que indica una menor persistencia.

En otro estudio realizado en Francia en el 2006, se observó que al analizar la carga de plaguicidas no agrícolas se señala que las vías de entrada de plaguicidas a las aguas receptoras se relacionaron tanto con la escorrentía superficial como con el paso subterráneo y se ha confirmado la extensión de la contaminación agrícola de fuentes difusas, demostrando que los acuíferos drenados por algunos ríos en París están contaminados. Además, el dicho estudio concluye que las masas de agua dulce de todo el mundo que atraviesan zonas agrícolas o urbanas están expuestas a mezclas de xenobióticos. En particular, los plaguicidas suelen formar parte de estas mezclas y podrían entrar en contacto directo o indirecto con la biota y, por lo tanto, los organismos tienen que hacer frente a este escenario alterado y a los efectos perjudiciales de estas sustancias.

Citotoxicidad de herbicidas que contienen glifosato como ingrediente activo

En las últimas décadas, han surgido preocupaciones sobre el impacto del glifosato en la salud humana y el ambiente. Si bien el glifosato es aclamado por su eficacia para eliminar el crecimiento no deseado de plantas al actuar sobre la enzima enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa la cual está estrechamente relacionada con la producción de aminoácidos aromáticos como la alanina, tirosina y fenilalanina en la vía shikimato. No obstante, cada vez hay más evidencia que sugiere que sus consecuencias podrían extenderse mucho más allá, a pesar de una constante lucha de las diferentes organizaciones que están a favor y en contra del uso de este herbicida por su potencial daño a la salud.

Una investigación utilizando un modelo de células sanguíneas humanas reveló que el glifosato por sí solo causa daño genotóxico. Además, se observó que el uso de adyuvantes aumenta este tipo de daño, uno de los argumentos usados para la defensa de este herbicida fue que quienes ocasionaban el daño eran los adyuvantes, a pesar de esto existen formulaciones a base de glifosato que son potencialmente más tóxicas debido a que aumentan el daño por medio del estrés oxidativo, formación de micronúcleos y rupturas cromosómicas, además el metabolismo de los xenobióticos tiende a la formación de intermediarios altamente reactivos que a menudo se encuentran en forma de radicales. En campo, el manejo de las concentraciones indicadas o medidas de seguridad, pueden no ser usadas lo cual aumenta potencialmente el riesgo en las



personas que lo emplean.

A nivel molecular el daño genotóxico engloba a todas las alteraciones o mutaciones dañinas que ocurren en el material genético de un organismo, principalmente en el ADN. Este daño puede provocar cambios en la secuencia de nucleótidos, lo que puede ocasionar mutaciones genéticas, anomalías cromosómicas u otros cambios estructurales en el genoma.

Daño renal ocasionado por el uso de glifosato

Diversas investigaciones han sugerido un posible vínculo entre la exposición al glifosato y el daño renal. Los riñones desempeñan un papel vital en la filtración de toxinas y productos de desecho del torrente sanguíneo, la regulación de los electrolitos y el mantenimiento del equilibrio general de líquidos en el cuerpo. Por medio de análisis integrales de herbicidas y de los metabolitos que se producen una vez que entran al cuerpo humano se tiene el conocimiento que estos están asociados a enfermedades como la enfermedad renal crónica de etiología desconocida (CKDu). Por otra parte, la exposición prolongada o excesiva al glifosato puede provocar daño renal, perjudicando la función del órgano y potencialmente causando complicaciones de salud graves como la enfermedad crónica renal. Se han realizado estudios en modelos de ratones, entre los principales hallazgos a nivel renal se encuentran glomérulos fragmentados, células epiteliales necróticas y dilatación tubular, inflamación, necrosis tubular proximal, infiltración de células mononucleares y necrosis tubular distal.

El glifosato y su relación como agente cancerígeno

Las mutaciones del ADN pueden provocar el desarrollo de cáncer y otras enfermedades. En el contexto del cáncer, las mutaciones en determinados genes, como los genes supresores de tumores o los oncogenes, pueden provocar un crecimiento celular descontrolado y la formación de tumores. Estudios recientes han detectado una afección denominada linfoma de Hodgkin en personas expuestas al glifosato en los Estados Unidos de Norte América, Canadá y Suecia, no obstante, a pesar de la evidencia aún se desconoce el mecanismo de acción exacto del glifosato para el desarrollo de esta enfermedad. Por otro lado, en modelos animales se han encontrado indicios de hemangiosarcoma, adenoma de células de los islotes pancreáticos, así como tumores en la piel de ratones. Los cuales solo representan una parte de los estudios realizados y que tuvieron mayor peso para la clasificación del glifosato en la categoría de “probablemente cancerígeno” por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

En otro estudio empleando ratones y proteómica se identificaron una serie de proteínas asociadas a procesos como la apoptosis y la inhibición del crecimiento, respuestas antioxidantes, etc. algunas proteínas como la cal ciclina, la calgranulina-B, las cuales muestran indicios de funcionar como posibles biomarcadores de carcinogénesis



en piel de ratones, lo que posiciona al glifosato como un promotor de tumores. Por otro lado, un estudio realizado de forma crónica por 24 meses usando Roundup® y un modelo animal de ratas hembras y machos, se pudo encontrar un aumento en la formación de tumores de los grupos que fueron expuestos, recalcando una mayor incidencia de tumores mamarios en las hembras. Se ha reportado en un modelo de células T47D que el glifosato puede ser un disruptor endocrino asociado a cáncer de mama y que por lo tanto cuenta con actividad estrogénica. En otra investigación robusta y empleado diversos estudios donde evaluaron el potencial del glifosato como cancerígeno utilizando modelos estadísticos, encontraron correlación en la formación de diversos tipos tumorales desde hemangiosarcomas, tumores renales, linfomas malignos, adenomas renales, adenomas hepáticos, queratoacantomas cutáneos y basales cutáneos, por mencionar algunos.

Efectos generales del glifosato en la salud humana

De acuerdo con algunas investigaciones, se han observado daños en sangre periférica humana de células mononucleares (PBMC). De acuerdo con el estudio el Roundup 360 PLUS®, glifosato y el ácido aminometilfosfónico (AMPA) indujeron daño oxidativo a purinas y pirimidinas, causando lesiones en las bases del ADN con concentración de 5 μM , 250 μM y 500 μM , respectivamente. Además, se informa que Roundup 360 PLUS® (incluso en una concentración 50 veces menor que la del glifosato) causó la mayor daño a purinas y pirimidinas, seguido por glifosato y AMPA. Así mismo, estas sustancias aumentaron el nivel de las especies reactivas de oxígeno (ROS, incluido $\bullet\text{OH}$) en las PBMC. Estudios realizados en el año 2021, ofrecen un respaldo limitado a la decisión del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) de clasificar al glifosato como carcinógeno humano del Grupo 2A.

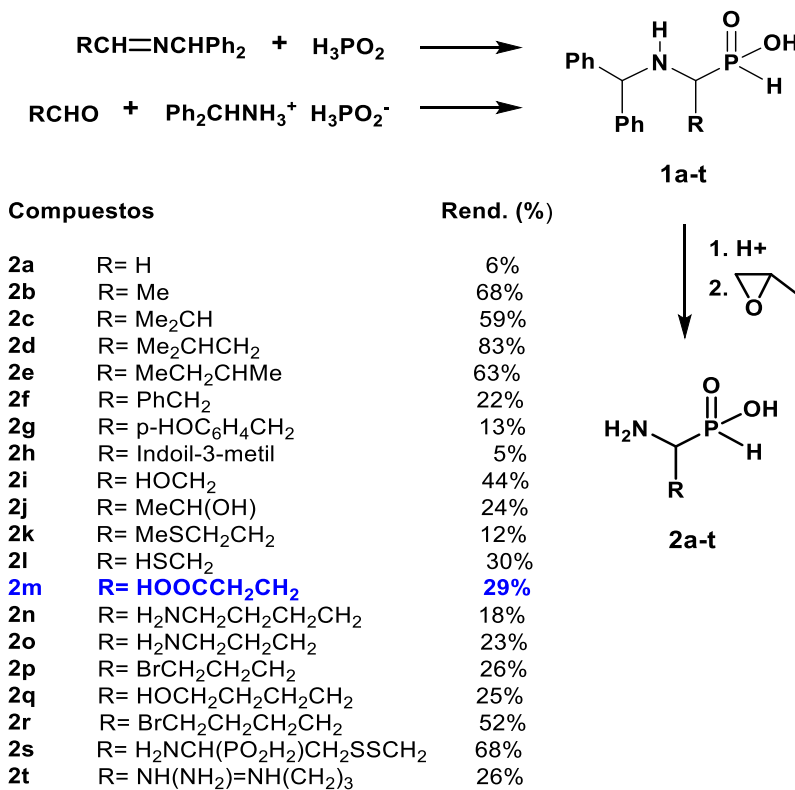
Distintos autores mencionan que no se observa ninguna asociación entre el glifosato y ningún tumor o neoplasia maligna linfóide en general, incluido el linfoma no Hodgkin (LNH) y sus subtipos. Hay cierta evidencia de un mayor riesgo de leucemia mieloide aguda entre los grupos más expuestos, sin embargo, se requiere de confirmación adicional que sustente dicha evidencia. Un estudio sobre cáncer de endometrio empleando células de Ishikawa las cuales fueron expuestas a glifosato (0,2 μM y 2 μM) o 17 β -estradiol (E2). Detecto que el glifosato aumentó la capacidad de migración e invasión celular en comparación con el vehículo, al igual que E2. Además, se determinó una regulación negativa de la expresión del ARNm de E-cadherina en respuesta al glifosato, similar a los efectos de E2. Estos resultados muestran que el glifosato promueve cambios relacionados con la transición mesenquimatosa epitelial (EMT) en las células de Ishikawa. Cuando se coadministró un antagonista del receptor de estrógenos (ER) (Fulvestrant: 10 -7 M) con glifosato, todos los cambios se revirtieron,



lo que sugiere que el glifosato podría promover cambios relacionados con la EMT a través de la vía dependiente de ER. Los resultados son evidencias interesantes de los efectos de glifosato en la progresión del cáncer de endometrio a través de la vía dependiente de ER.

Nuevos herbicidas a partir de ácidos aminofosfónicos

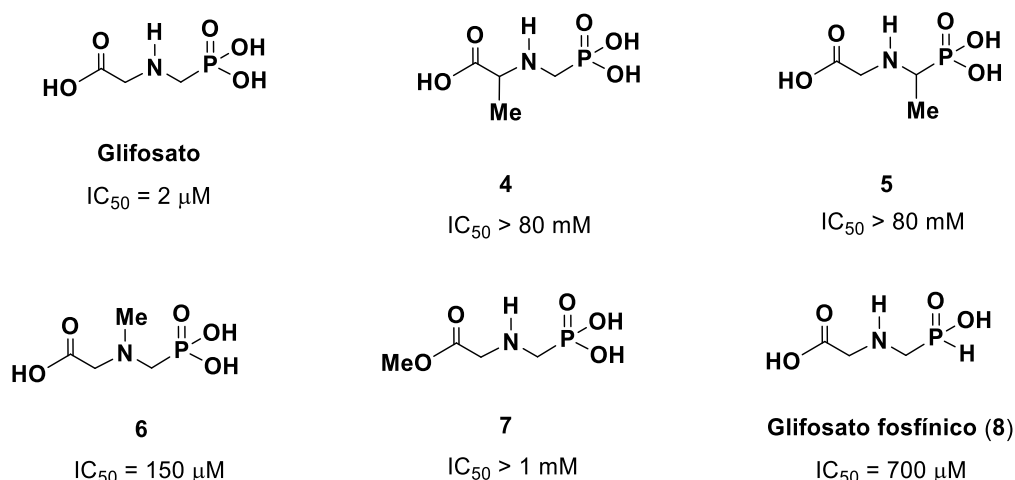
En años recientes se han desarrollado múltiples estudios en torno a la citotoxicidad del glifosato, sin embargo, son pocas las investigaciones que se han centrado en la obtención de nuevos derivados que puedan ser utilizados como herbicidas no sistémicos. En 1988 un grupo de investigadores desarrollaron la síntesis de ácidos aminoalquilfosfónicos a partir de la reacción entre aldehídos y bencidrilamina para generar la imina correspondiente y posteriormente a través de la adición de ácido hipofosforoso generaron los compuestos organofosforados. Finalmente, mediante una hidrólisis seguida del tratamiento con óxido de propileno obtuvieron 20 ácidos α -aminofosfónicos con rendimientos globales del 5 al 83%. Desafortunadamente, solo obtuvieron un compuesto derivado *beta* del glifosato, con un rendimiento global 29%, lo que hace que esta ruta de síntesis sea poco eficiente (esquema 2).



Esquema 2. Derivados de ácidos α -aminofosfónicos (el compuesto 2m es un análogo beta del glifosato).



De igual forma, otro grupo de investigación sintetizó varios derivados del glifosato y probaron su actividad como inhibidores de EPSP sintasa en *E. coli* mediante la vía del shikimato, como resultado, observaron que la sustitución en las posiciones alfa del grupo carboxílico y fosfónico, disminuyeron significativamente la concentración inhibitoria media (IC_{50}), pasando de un $IC_{50} = 2 \mu M$ para el glifosato a un $IC_{50} > 80 mM$ para sus compuestos. Además, Sikorski observó que el glifosato N-metilado demostró tener una actividad mayor ($IC_{50} = 150 \mu M$) que otros compuestos, sin embargo, esto podría deberse a una contaminación cruzada con el glifosato libre (no metilado). Para el éster metílico del glifosato, sucede un caso similar, ya que este compuesto podría tener un remanente de glifosato el cual podría justificar el $IC_{50} > 1 mM$. Finalmente el análogo fosfínico del glifosato presentó un $IC_{50} = 700 \mu M$, lo que indica que este compuesto actúa moderadamente sobre la enzima EPSPS, sin tener el problema de contaminación cruzada con remanente de glifosato, debido a que este compuesto se obtiene por una ruta sintética libre de ácido fosfónico (esquema 3).



Esquema 3. Derivados de glifosato y el análogo fosfínico del glifosato.

Conclusión

A pesar de los múltiples estudios a favor y en contra del uso de herbicidas que contienen glifosato como principio activo en cualquiera de sus sales o de sus presentaciones, se tiene que reconocer la importancia del herbicida a nivel mundial para garantizar el abasto de materias primas en las líneas de consumo humano, ya sea en granos, verduras, frutos e insumos. Sin embargo, es imperante el conocimiento sobre los múltiples daños que ocasiona el uso del glifosato al ambiente y la salud humana. Por ello, es necesario buscar alternativas que mitiguen o en el mejor de los casos que eliminen al glifosato de las cadenas de suministro, para lograrlo, diversas investigaciones se han centrado en el



desarrollo de nuevas tecnologías y formulaciones que puedan presentarse como una alternativa agroecológica, natural y sostenible para el beneficio ambiental, social, económico y primordialmente al beneficio de la salud humana.

Referencias

- Alvarez-Moya, C. & Reynoso-Silva, M. (2023). Assessment of genetic damage induced via glyphosate and three commercial formulations with adjuvants in human Blood Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4560-4568. <https://doi.org/10.3390/ijms24054560>.
- Andreotti, G., Koutros, S., Hofmann, J. N., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Lynch, C. F., Lerro, C. C., De Roos, A. J., Parks, C. G., Alavanja, M. C., Silverman, D. T. & Beane Freeman, L. E. (2018). Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 110(5), 509–516. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx233>.
- Anifandis, G., Katsanaki, K., Lagodonti, G., Messini, C., Simopoulou, M., Dafopoulos, K. & Daponte, A. (2018). The Effect of Glyphosate on Human Sperm Motility and Sperm DNA Fragmentation. *International journal of environmental research and public health*, 15(6), 1117-1124. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061117>.
- Baylis, E. K., Campbell, C. D. & Dingwall, J. G. (1984). 1-Aminoalkylphosphonous Acids. Part 1. Isosteres of the Protein Amino Acids, *Journal of the chemical society, Perkin Transactions 1*, 2845-2853. <https://doi.org/10.1039/P19840002845>.
- Benbrook, C. M. (2019). How did the US EPA and IARC reach diametrically opposed conclusions on the genotoxicity of glyphosate-based herbicides? *Environmental Sciences Europe*, 31(2), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0184-7>.
- Bolognesi, C., Bonatti, S., Degan, P., Gallerani, E., Peluso, M., Rabboni, R., Roggieri, P. & Abbondandolo, A. (1997). Genotoxic Activity of Glyphosate and Its Technical Formulation Roundup. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45(5), 1957-1962. <https://doi.org/10.1021/jf9606518>.
- Davoren, M. J. & Schiestl, R. H. (2018). Glyphosate-based herbicides and cancer risk: a post-IARC decision review of potential mechanisms, policy and avenues of research. *Carcinogenesis*, 39(10), 1207–1215. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy105>.
- De Roos, A. J., Zahm, S., Cantor, K., Weisenburger, D., Holmes, F., Burmeister, L. & Blair, A. (2003). Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occupational and Environmental Medicine*, 60(9), e11, 1-9. <https://doi.org/10.1136/oem.60.9.e11>.



- Gastiazoro, M. P., Durando, M., Milesi, M. M., Lorenz, V., Vollmer, G., Varayoud, J. & Zierau, O. (2020). Glyphosate induces epithelial mesenchymal transition-related changes in human endometrial Ishikawa cells via estrogen receptor pathway. *Molecular and cellular endocrinology*, 510, 110841-110848.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110841>.
- George, J., Prasad, S., Mahmood, Z. & Shukla, Y. (2010). Studies on glyphosate-induced carcinogenicity in mouse skin: A proteomic approach. *Journal of Proteomics*, 73(5), 951-964.
<https://doi.org/10.1016/j.jprot.2009.12.008>.
- Guyton, K. Z., Loomis, D., Grosse, Y., Ghissassi, F. E., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Scoccianti, C., Mattock, H. & Straif, K. (2015). Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *The Lancet Oncology*, 16(5), 490-491.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70134-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70134-8).
- Knowles, W. S., Anderson, K. S., Andrew, S. S., Phillion, D. P., Ream, J. E., Johnson, K. A. & Sikorski, J. A. (1993). Synthesis & Characterization of N-Amino-Glyphosate as a Potent Analog Inhibitor of E. Coli. EPSP synthase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 3(12), 2863-2868.
[https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)80780-0](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)80780-0).
- Marino, M., Mele, E., Viggiano, A., Nori, S. L., Meccariello, R., & Santoro, A. (2021). Pleiotropic Outcomes of Glyphosate Exposure: From Organ Damage to Effects on Inflammation, Cancer, Reproduction and Development. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12606-12629.
<https://doi.org/10.3390/ijms222212606>.
- Martins-Gomes, C., Silva, T. L., Andreani, T. & Silva, A. M. (2022). Glyphosate vs. Glyphosate-Based Herbicides Exposure: A Review on Their Toxicity. *Journal of xenobiotics*, 12(1), 21–40.
<https://doi.org/10.3390/jox12010003>.
- Rajapaksha, H., Pandithavidana, D. R. & Dahanayake, J. N. (2021). Demystifying Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology (CKDu): Computational Interaction Analysis of Pesticides and Metabolites with Vital Renal Enzymes. *Biomolecules*, 11(2), 261-292.
<https://doi.org/10.3390/biom11020261>.
- Ramula, S., Kalske, A., Saikkonen, K. & Helander, M. (2022). Glyphosate residues in soil can modify plant resistance to herbivores through changes in leaf quality. *Plant biology (Stuttgart, Germany)*, 24(6), 979–986.
<https://doi.org/10.1111/plb.13453>.
- Thongprakaisang, S., Thiantanawat, A., Rangkadilok, N., Suriyo, T. & Satayavivad, J.



- (2013). Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 59, 129-136.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.057>.
- Vandi-Tizhe, E., Dogon-Giginya-Najume, I., Yakasai-Fatih, M., Igbokwe-Ikechukwu, O., Butcher-Danladi, J. G., Suleiman-Folorunsho, A. & Shallangwa-Mallum J. (2014). Influence of zinc supplementation on histopathological changes in the stomach, liver, kidney, brain, pancreas and spleen during subchronic exposure of Wistar rats to glyphosate. *Comparative Clinical Pathology*, 23(5), 1535-1543.
<https://doi.org/10.1007/s00580-013-1818-1>.
- World Health Organization (WHO) & Food and Agriculture Organization (FAO) (2009). Pesticide Residues in Food 2009, Report of the Joint FAO/WHO Meeting of Expert. Geneva, Switzerland, 16-25 September 2009. FAO Plant Production and Protection Paper, No.196.
<https://www.fao.org/4/i1277e/i1277e00.htm>
- Zulet-González, A., Fernández-Escalada, M., Zabalza, A. & Royuela, M. (2019). Enhancement of glyphosate efficacy on *Amaranthus palmeri* by exogenous quinate application. *Pesticide biochemistry and physiology*, 158, 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2019.04.004>.