

Efectos del glifosato en la expresión de algunos genes y sus implicaciones en la salud humana

Effects of glyphosate on the expression of some genes and its
implications on human health

Ana M. Lara-Rodríguez¹ , Valentina Páez-Almanza¹ , Oriana V. Manrique-Torres¹ ,
César J. Guevara-Medina¹ , Andrés F. Alarcón Vargas¹ ,
Nelson E. Arenas¹ , Laura I. Cuervo^{1*} 

Cómo citar este artículo: Lara-Rodríguez, A. M., Páez-Almanza, O. V., Guevara-Medina, C. J., Alarcón-Vargas A. F., Arenas N. E. y Cuervo-Soto L. I., (2020). Efectos del glifosato en la expresión de algunos genes y sus implicaciones en la salud humana. *Revista Ciencias Agropecuarias*, 6(2) 71- 82. DOI: 10.36436/24223484.328

¹ Programa de Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad Antonio Nariño, Bogotá (Colombia).

*Autor de correspondencia:
laurys65@uan.edu.co

Resumen

El glifosato es un herbicida que ha causado gran controversia ambiental y política por la promoción de su uso para la erradicación de cultivos ilícitos en Colombia. Nuestro propósito fue proveer elementos técnicos basados en estudios científicos para aportar en el conocimiento que demuestra el efecto genotóxico del glifosato sobre la salud humana y algunas especies de mamíferos. Los estudios encontrados evidencian una serie de afectaciones celulares en diferentes sistemas biológicos y cambios epigenéticos. Adicionalmente, el glifosato afecta la supervivencia debido a cambios en la regulación del ciclo celular y metabolismo, la interrupción de la reparación del ADN y la acumulación de mutaciones que podrían llevar a la muerte celular y la tumorigénesis.

Palabras clave: herbicidas, agrotóxicos, salud ambiental, glifosato, cultivos ilícitos.

Keywords: Herbicides, Pesticides, Environmental health, Glyphosate, Illicit crops.

Abstract

Glyphosate is an herbicide that has been a matter of debate at the environmental and political level attributable to its increased use during eradication of illicit crops in Colombia. We aimed to provide technical evidence-based on scientific studies regarding glyphosate's genotoxic effect on human and some mammal species. Different studies showed different effects at the cellular level in different biological systems and epigenetic changes. Moreover, glyphosate impairs survival due to changes in cell cycle regulation, cellular metabolism, disruption in DNA repair, mutation accumulation leading to cell death and tumorigenesis.

Antecedentes históricos

El glifosato es un herbicida de amplio espectro producido desde 1974 por la compañía Monsanto, que se ha ido usando con mayor frecuencia desde la década de los noventa al introducir cultivos transgénicos resistentes a este compuesto, y representa uno de los herbicidas de mayor demanda desde 2010 al estar registrado para su implementación en más de 130 países ⁽¹⁾. Es uno de los ingredientes más utilizados en las formulaciones de herbicidas que se utilizan para eliminar plantas no deseadas o denominadas flora arvense. Los datos estadísticos muestran que el uso de glifosato está en aumento y por cada hectárea se usan 0,5 kg de glifosato en el mundo ⁽²⁾. Múltiples estudios arrojan que el glifosato es un xenobiótico ecotóxico ⁽³⁾. En 2015, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), clasificó el glifosato como probablemente carcinógeno para los humanos (categoría 2A) basándose en el potencial carcinogénico probado en animales de experimentación al inducir estrés oxidativo ^(1,2). Sin embargo, la Comisión Europea no comparte esta declaración y decidió extender el uso de

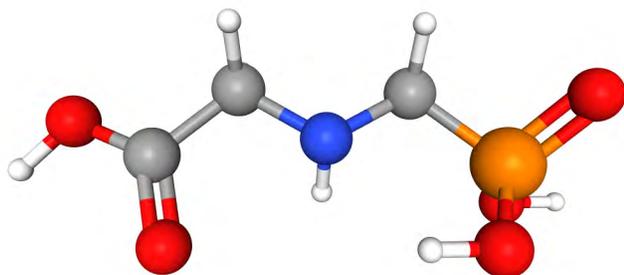
glifosato hasta finales de 2022 ⁽²⁾. El glifosato está prohibido en Alemania, Arabia Saudita y Vietnam, y en al menos 15 países más. La IARC clasifica formalmente al glifosato como un "probable carcinógeno". En la comunidad científica no se ha establecido un consenso respecto a la seguridad del glifosato, los herbicidas a base de glifosato y sus productos de degradación. Por otro lado, se requieren datos epidemiológicos completos y de acceso público para confirmar los estudios *in vitro* de manera consistente.

Glifosato y mecanismo de acción

El glifosato es un compuesto químico sintético compuesto por el aminoácido glicina y N-fosfometil, el cual constituye el principio activo de diferentes formulaciones comerciales conocidas como herbicidas a base de glifosato ⁽³⁾ (Figura 1). Este herbicida inhibe o interfiere con la actividad catalítica de 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa, una enzima encargada de la producción de aminoácidos aromáticos como la fenilalanina, la tirosina y el triptófano que se encuentra en el metabolismo secundario de las plantas, específicamente en la vía del shikimato por lo cual no es selectivo ⁽⁴⁾. Aunque dicha

enzima está ausente en mamíferos, se cree que no es tóxico porque estos carecen del sitio blanco del herbicida ⁽³⁾. En la producción de herbicidas a base de glifosato, el propio glifosato está presente como una sal de isopropilamina, amonio o sódica, y varias impurezas pueden ser generadas durante el proceso, como formaldehído, N-nitrosoglifosato, nitroso-N-fosfonometilglicina y ácido N- (fosfonometil) iminodiacético (PMIDA) ⁽³⁾. Para facilitar la absorción del glifosato por las plantas, es común que varios tensoactivos o adyuvantes sean agregados al proceso de producción, entre los cuales se encuentran amina de sebo polietiloxilada (POEA), y ácidos como el sulfúrico y fosfórico ⁽³⁾.

Figura 1. Estructura del herbicida glifosato



Fuente: PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

En la agricultura, se hace uso de diferentes pesticidas con ingredientes activos orgánicos e inorgánicos. Entre los más utilizados están los pesticidas organofosforados, que modifican las marcas epigenéticas ^(4,5). Múltiples estudios epidemiológicos han vinculado el glifosato como un factor asociado a enfermedades como diabetes mellitus, hipertensión y nefritis glomerular documentado en arrozales en el norte de Sri Lanka, El Salvador y Costa Rica ⁽⁵⁾. Además, posibles asociaciones con enfermedades adversas al embarazo como defecto del tubo neural (NTD), déficit de atención e hiperactividad ⁽⁶⁾; incluso se han obtenido evidencias de un aumento de riesgo de Leucemia Mieloide Aguda (AML) en Carolina del Norte e Iowa ⁽¹⁾. Una de las posibles limitaciones de los estudios epidemiológicos es la exposición inexacta del glifosato ya que la mayoría de estos análisis se basa en variables dicotómicas.

Efectos del glifosato en estudios *in vitro*

Se presentan ocho estudios acerca del efecto del glifosato en la salud humana, con la utilización de al menos siete líneas celulares diferentes. Los resultados evidencian la inducción de genotoxicidad o alteraciones epigenéticas (Tabla 1).

Tabla 1. Efecto *in vitro* del glifosato en diferentes líneas celulares humanas

Modelo celular	Exposición (dosis/tiempo)	Efecto	Referencias
Linfocitos	0,7-700 μ M/20 h	Genotoxicidad	7
PBMC	0,1-10 mM/24 h	Metilación y genotoxicidad	8
PBMC	1 a 1000 μ M/24 h	Genotoxicidad	9
HaCat	53 mM/0,5 h	Genotoxicidad	10
HEp-2	3,0 a 7,5 mM/48 h	Genotoxicidad	11

Modelo celular	Exposición (dosis/tiempo)	Efecto	Referencias
MCF-7 / MDA-MB-468	1,1 mM/48 h	Metilación y genotoxicidad	12
HepG2	0,5-3,5 µg/mL/ 4 y 24 h	Genotoxicidad	13
A549	50-125 µg/mL / 2 h	Genotoxicidad	14

PBMC: células mononucleares de sangre periférica; HaCat: línea celular de queratinocitos humanos; Hep-2: línea celular epitelial humana tipo 2; MCF-7: línea celular de adenocarcinoma de mama humano; MDA-MB-468: línea celular de cáncer de mama humano; HepG2: línea celular de hepatoma humano; A549: célula epitelial basal alveolar humana adenocarcinómica.

El glifosato en diferentes concentraciones altera la expresión de ciertos genes a nivel epigenético, como se muestra en la Tabla 2, utilizando líneas celulares como células mononucleares de sangre periférica (PBMC), MCF-7/MDA-MB-468 y A549.

Tabla 2. Efectos del glifosato en la metilación y expresión de genes

Línea celular	Genes	Dosis	Efecto
Linfocitos	P21	0,5 µM	Hipometilación dentro del promotor
		100 µM	Sobreexpresión del gen
	TP53	0,5 µM	Hipermetilación del promotor
		100 µM	Disminución de la expresión
	CCND1	10 µM y 100 µM	Sobreexpresión del gen
	P16	0,5 a 100 µM	Disminución de la expresión
	BCL2	100 µM	Sobreexpresión del gen
MCF-7/MDA-MB-468	BNIP3, FAM162A	1,1 mM	Desregulación del ciclo celular e interrupción en la reparación del ADN
	PGK1	1,1 mM	Efecto en el metabolismo celular
A549	Bax	125 µg/ml	Sobreexpresión del gen
	Bcl-2	125 µg/ml	Sobreexpresión del gen

Linfocitos

Algunos estudios evidencian que el glifosato es genotóxico para linfocitos y el daño al ADN aumenta de manera proporcional a la dosis ensayada ⁽¹⁵⁾. Los autores muestran en los estudios realizados con células PBMC expuestas a glifosato tipo Roundup que el daño al DNA aumenta a partir de concentraciones de 250 μM y 500 μM , igualmente su producto de degradación metabólica (AMPA). Además, observaron que Roundup indujo daño en el ADN incluso a una concentración 50 veces menor que el glifosato. Algunos de los daños reportados en este estudio están relacionados a daño oxidativo en nucleótidos a partir de concentraciones de entre 250 μM y 500 μM ⁽²⁾.

Los resultados observados en células PBMC sugieren que las preparaciones de plaguicidas comerciales que contienen glifosato son más citotóxicas que el glifosato en sí y se basan en la hipótesis de una toxicidad significativa de los tensoactivos y la presencia de glifosato en forma de sal de amina (por ejemplo) en preparaciones de estos herbicidas ⁽²⁾. En cuanto a las alteraciones epigenéticas, los estudios sugieren cambios estadísticamente significativos en el nivel de metilación 5-mC en células PBMC tratadas con glifosato ^(2,3). El nivel de metilación global del ADN disminuyó después del tratamiento con glifosato en todas las concentraciones que probaron, en comparación con las células de control (2,3). Otros estudios muestran que el glifosato cambia el patrón de metilación de los promotores de los genes P21 y TP53 ⁽²⁾. También se encontró una disminución estadísticamente significativa de la metilación dentro del promotor del gen P21 en células PMBC tratados con glifosato en la menor concentración (0,5 μM), e hipermetilación del promotor del gen supresor de tumores TP53 en la misma concentración

de glifosato. En el caso de los genes P16, BCL2 y CCND1, no se encontraron cambios estadísticamente significativos en el nivel de metilación del promotor del gen ⁽⁸⁾. En cuanto al nivel de expresión génica, estudios sugieren que el glifosato modifica los genes de expresión implicados en la regulación del ciclo celular (CCND1, P16, P21 y TP53) y la apoptosis (BCL2) ⁽⁹⁾. Se encontró una disminución estadísticamente significativa de la expresión de P16 en PBMC tratadas con todas las concentraciones de glifosato y este también indujo una disminución significativa en la expresión de TP53 solo en la concentración más alta de 100 μM ⁽⁸⁾. Este estudio demostró, además, un aumento significativo de la expresión de P21 solo en la concentración más alta de glifosato (100 μM); esta concentración también aumentó la expresión de BCL2. La expresión de la ciclina CCND1 se incrementó significativamente con dos concentraciones probadas de glifosato (10 μM y 100 μM) ⁽⁸⁾. Las células mononucleares de sangre periférica PBMC son una herramienta crítica para el estudio predictivo en la determinación de la toxicidad de ciertos compuestos ⁽¹⁷⁾. Los resultados obtenidos en los estudios sugieren cambios en los niveles de metilación y expresión génica a una concentración de (0,5 μM), que es la concentración que se halla en el cuerpo humano después de la exposición ambiental. También, se encontró una disminución de la metilación dentro del promotor del gen P21 e hipermetilación del promotor del gen TP53 en PBMC. Se sabe que TP53 es un gen protector del genoma y supresor de tumores (2). Por otro lado, se encontró que el glifosato en altas concentraciones (determinadas en sangre durante la intoxicación aguda por glifosato a 250-500 μM), reduce la metilación global del ADN en PBMC ^(2,3). Además, los cambios en la metilación del gen P21 son consistentes con el aumento de la expresión del regulador del ciclo celular a

100 μM de glifosato, lo que podría conducir a la inhibición del ciclo celular en G1 ⁽²⁾. También se halló una disminución de la expresión de P16 en PBMC tratadas con todas las concentraciones de glifosato y asociación con hipometilación del promotor del gen P16. Aunque la modificación no fue estadísticamente significativa podría resultar en una sobreexpresión de ciclina D1 (CCND1), ya que la expresión de P16 inhibe la ciclina D y la activación de los complejos CDK4 y CDK6 (ciclina D1/CDK4, ciclinaD1/CDK6) (2,8). No obstante, se ha reportado que el glifosato induce la activación de los genes *EGR1*, *JUN*, *FOS* y *MYC* que promueven la expresión de diferentes ciclinas (B1, D1 y p21) y llevan a proliferación celular en células HEK293 ⁽¹⁶⁾.

Células epiteliales

Estudios en células epiteliales demuestran que el glifosato induce efectos citotóxicos cutáneos *in vitro*, relacionados con trastornos oxidativos ^(10,18). Los resultados reportados en este estudio mostraron que el glifosato es capaz de romper las células HaCaT e inducir una cascada oxidativa intracelular ⁽¹⁰⁾. Por otro lado, se ha demostrado un claro aumento del daño en el ADN con glifosato en un rango de concentración de 3,0 a 7,5 mM, utilizando células HEp-2 (11). Similares resultados se han validado en estudios con células Ragi sometidas a concentraciones de glifosato superiores a 10 Mm ⁽¹⁹⁾.

Los hallazgos de la investigación sobre los efectos del glifosato en los queratinocitos de la piel humana (HaCaT) muestran que el glifosato es capaz de romper las células HaCaT e inducir una cascada oxidativa intracelular ⁽¹⁰⁾, que inicia con daños en la membrana debido a una sobreproducción de especies reactivas oxidativas, causadas por el agotamiento enzimático (catalasa, glutatión-peroxidasa y superóxido dismutasa)

que provocan una reducción de la capacidad de defensa antioxidante y un aumento de la peroxidación lipídica ^(2,10).

Células tumorales mamarias

Los estudios sobre el efecto del glifosato en células tumorales mamarias demostraron que el glifosato puede inducir la proliferación celular a través de receptores estrogénicos, como fue demostrado por ⁽¹²⁾ utilizando líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7/MDA-MB-468). Sus resultados mostraron que a baja concentración (0,05% Roundup) y exposición corta (48 h), ambas líneas celulares sufrieron la desregulación de 11 vías canónicas, siendo las más importantes las vías de reparación del daño del ADN y del ciclo celular ⁽¹²⁾. En otros estudios con células tumorales mamarias, se pone en evidencia que el glifosato afecta la supervivencia debido a la desregulación del ciclo celular y los cambios en el metabolismo que pueden alterar el consumo de oxígeno mitocondrial, aumentar los niveles de ROS, inducir hipoxia, dañar la reparación del ADN, causar acumulación de mutaciones y, en última instancia, muerte celular ⁽¹²⁾. Estudios similares indican que bajas concentraciones de glifosato son suficientes para estimular la actividad de los receptores de estrógenos y posiblemente el proceso tumoral ⁽²⁰⁾.

Células tumorales hepáticas

Las investigaciones relacionadas con esta línea celular estudiaron los efectos genotóxicos del glifosato en células HepG2 y encontraron que a concentraciones bajas (0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ -ingesta diaria aceptable; 2,91 $\mu\text{g}/\text{mL}$ -nivel de exposición residencial y 3,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ -nivel de exposición ocupacional), el glifosato estimuló la proliferación celular y evidenciaron daño oxidativo significativo en las células examinadas ⁽¹³⁾.

Células pulmonares y neuronales

Las investigaciones sugieren que el Roundup causa aumentos dependientes de la concentración en los daños del ADN y la proporción de células apoptóticas en las células A549 ⁽²¹⁾. Además, este herbicida a base de glifosato indujo roturas de cadena simple y doble hebra del ADN y el colapso de la membrana mitocondrial al aumentar Bax/Bcl-2 ⁽²¹⁾. En cuanto a las células pulmonares, estudios demuestran claramente que el empleo de Roundup a concentraciones de 50 a 125 µg/mL induce al colapso de la membrana mitocondrial al aumentar Bax/Bcl-2 ^(2,21), lo que resulta en la liberación de citocromo-C en el citosol, activando la caspasa-9/-3, poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) escindida en células de tejido pulmonar humano ⁽²¹⁾. Lo alarmante de estos resultados radica en que el Roundup puede inducir efectos citotóxicos en las células A549 *in vitro* a una concentración más baja que el nivel de exposición ocupacional de los trabajadores, lo que significa que este herbicida a base de glifosato tiene una amenaza potencial para la salud humana ^(2,21). En lo neuronal, se relaciona con desórdenes emocionales y neurodegenerativos del sistema nervioso central. Incluso, el glifosato induce un desbalance en la flora normal que lleva a la proliferación de patógenos y es conocido como disbiosis ⁽²²⁾.

Contexto colombiano para el uso del glifosato

El conflicto armado en Colombia ha sido determinante de varios efectos en la salud de la población rural del país, que incluyen mortalidad directa e indirecta, aumento de

ciertas enfermedades transmisibles y no transmisibles, afectaciones en la salud mental y reproductiva, discapacidad, problemas asociados al estado nutricional y limitaciones en el acceso a los servicios de salud ⁽²³⁾. Adicionalmente, la necesidad del Gobierno de evidenciar resultados en la erradicación de cultivos ilícitos, ha llevado a que se ejerzan presiones políticas para el uso de herbicidas de amplio espectro como el glifosato ⁽²⁴⁾.

El glifosato, al igual que muchos agrotóxicos, ejerce un efecto nocivo para la salud y en Colombia se ha estimado que las aspersiones a cultivos de coca incrementan la posibilidad de afectaciones en la piel y posiblemente abortos ^(25,26). De forma similar, los estudios del Instituto Nacional de Salud en personas expuestas no son concluyentes en la relación causa-efecto, pero se evidencia un alto grado de exposición de los individuos afectados y posibles secuelas crónicas de la exposición prolongada ^(27,28). Algunos estudios en Brasil y Argentina muestran los efectos devastadores para la salud humana encontrados en poblaciones rurales ⁽²⁹⁻³¹⁾. Al verificar en la base de datos PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) acerca de las enfermedades y los desórdenes asociados al glifosato, se encontraron más de 56 estudios relacionados con efectos nocivos en humanos y animales. Precisamente, algunos estudios advierten de similares efectos a los antes documentados, en animales de producción y en especies silvestres que incluso se alimentan con cultivos contaminados con dicho herbicida ⁽³²⁻³⁵⁾. Así, se considera que al ser Colombia tan megadiverso es inconsistente el uso del glifosato en aspersiones, que afectan no solo a las poblaciones rurales, sino colateralmente a toda la biodiversidad de plantas y animales.

Referencias

1. Andreotti G, Koutros S, Hofmann JN, Sandler DP, Lubin JH, Lynch CF, *et al.* Glyphosate use and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2017;110(5):509-516. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx233>
2. Woźniak E, Reszka E, Jabłońska E, Balcerczyk A, Broncel M, Bukowska B. Glyphosate affects methylation in the promoter regions of selected tumor suppressors as well as expression of major cell cycle and apoptosis drivers in PBMCs (in vitro study). *Toxicology in vitro.* 2020;63:104736. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104736>
3. Agostini L, Dettogni RS, Dos Reis RS, Stur E, Dos Santos EV, Venterim DP, *et al.* Effects of glyphosate exposure on human health: insights from epidemiological and in vitro studies. *Sci Total Environ.* 2020;705:135808. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135808>
4. Kahl VF, Dhillon V, Fenech M, De Souza MR, Da Silva FN, Marroni NA, *et al.* Occupational exposure to pesticides in tobacco fields: the integrated evaluation of nutritional intake and susceptibility on genomic and epigenetic instability. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;1-13. <https://doi.org/10.1155/2018/7017423>
5. Jayasumana C, Gunatilake S, Senanayake P. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka? *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(2):2125-2147. <https://doi.org/10.3390/ijerph110202125>
6. De Arauj JS, Delgado IF, Paumgartten FJ. Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies. *BMC Public Health.* 2016;16:1. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3153-3>
7. Álvarez-Moya C, Reynoso Silva M, Valdez-Ramírez C, Gómez-Gallardo D, León Sánchez R, Canales-Aguirre A, *et al.* Comparison of the in vivo and in vitro genotoxicity of glyphosate isopropylamine salt in three different organisms. *Genet Mol Biol.* 2014;37(1):105-110. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572014000100016>

8. Kwiatkowska M, Reszka E, Woźniak K, Jabłońska E, Michałowicz J, Bukowska B. DNA damage and methylation induced by glyphosate in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Food Chem Toxicol.* 2017;105:93-98. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.051>
9. Woźniak E, Sicińska P, Michałowicz J, Woźniak K, Reszka E, Huras B, *et al.* The mechanism of DNA damage induced by Roundup 360 PLUS, glyphosate and AMPA in human peripheral blood mononuclear cells-genotoxic risk assessment. *Food Chem Toxicol.* 2018;120:510-522. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.07.035>
10. Elie-Caille C, Heu C, Guyon C, Nicod L. Morphological damages of a glyphosate-treated human keratinocyte cell line revealed by a micro-to nanoscale microscopic investigation. *Cell Biol Toxicol.* 2010;26(4):331-339. <https://doi.org/10.1007/s10565-009-9146-6>
11. Mañas F, Peralta L, Raviolo J, Ovando HG, Weyers A, Ugnia L, *et al.* Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2009;28(1):37-41. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.02.001>
12. Stur E, Aristizábal-Pachón AF, Peronni KC, Agostini LP, Waigel S, Chariker J, *et al.* Glyphosate-based herbicides at low doses affect canonical pathways in estrogen positive and negative breast cancer cell lines. *PLoS ONE.* 2019;14(7): e0219610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219610>
13. Kašuba V, Milić M, Rozgaj R, Kopjar N, Mladinić M, Žunec S, *et al.* Effects of low doses of glyphosate on DNA damage, cell proliferation and oxidative stress in the HepG2 cell line. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(23):19267-19281. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9438-y>
14. Hao Y, Chen H, Xu W, Gao J, Yang Y, Zhang Y, *et al.* Roundup® confers cytotoxicity through DNA damage and Mitochondria-Associated apoptosis induction. *Environmental pollution.* 2019;252:917-923. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.05.128>
15. Nagy K, Tessema RA, Budnik LT, Ádám B. Comparative cyto- and genotoxicity assessment of glyphosate and glyphosate-

- based herbicides in human peripheral white blood cells. *Environ Res.* 2019;179:108851. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108851>
16. Jeon S, Lee SH, Roh J, Kim JE, Bunch H. Glyphosate influences cell proliferation in vitro. *All Life.* 2020;13(1):54-65. <https://doi.org/10.1080/26895293.2019.1702108>
 17. Pourahmad J, Salimi A. Isolated human Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC), a cost-effective tool for predicting immunosuppressive effects of drugs and xenobiotics. *IJPR.* 2015;14(4):979.
 18. Portier CJ. A comprehensive analysis of the animal carcinogenicity data for glyphosate from chronic exposure rodent carcinogenicity studies. *Environmental Health.* 2020;19(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00574-1>
 19. Townsend M, Peck C, Meng W, Heaton M, Robison R, O'Neill K. Evaluation of various glyphosate concentrations on DNA damage in human Raji cells and its impact on cytotoxicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;85:79-85. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.002>
 20. Thongprakaisang S, Thiantanawat A, Rangkadilok N, Suriyo T, Satayavivad J. Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food Chem Toxicol.* 2013;59:129-136. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.057>
 21. Hao Y, Xu W, Gao J, Zhang Y, Yang Y, Tao L. Roundup-induced AMPK/mTOR-mediated autophagy in human A549 cells. *J Agric Food Chem.* 2019;67(41):11364-11372. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04679>
 22. Rueda-Ruzafa L, Cruz F, Román P, Cardona D. Gut microbiota and neurological effects of glyphosate. *Neurotoxicology.* 2019;75:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.08.006>
 23. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud. Consecuencias del conflicto armado en salud en Colombia. Noveno Informe Técnico, 340 p. Bogotá, D. C. 2017. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/ONS/Informes/9%20>

Consecuencias%20del%20Conflicto%20Armado%20en%20la%20Salud%20en%20Colombia.pdf

24. Espinosa JE. Comentario. El glifosato no es la solución para Colombia. The New York Times, 15 de abril de 2019. Disponible en: <https://www.nytimes.com/es/2019/04/15/espanol/opinion/glifosato-colombia-duque.html> Consultado: 04/12/2020.
25. Camacho A, Mejía D. Consecuencias de la aspersión aérea en la salud: evidencia desde el caso colombiano. En: Universidad de los Andes (ed.). Costos económicos y sociales del conflicto en Colombia. ¿Cómo construir un posconflicto sostenible? 2014. p. 270. Disponible en: <http://cdn.ideaspaz.org/media/website/document/57d74f9405f4d.pdf>
26. Camacho GS, Herrera AV, Rincón DM, Ospina JE. Efectos del glifosato sobre la salud humana. El Centauro. 2016;8(11):71-86. <https://doi.org/10.18041/2027-1212/centauro.11.2016.2473>
27. Varona M, Henao GL, Díaz S, Lancheros A, Murcia Á, Rodríguez N, Álvarez VH. Evaluación de los efectos del glifosato y otros plaguicidas en la salud humana en zonas objeto del programa de erradicación de cultivos ilícitos. Biomédica. 2009;29(3):456-475. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v29i3.16>
28. Moreno T. Caso probable de muerte por glifosato relacionado con el programa de erradicación de cultivos ilícitos en la vereda La Guayacana, Tumaco, Nariño, abril de 2008. Informe Quincenal Epidemiológico, Instituto Nacional de Salud. 2008;13(12):177-183. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2013%202008%20num%2012.pdf>
29. Avila-Vazquez M, Maturano E, Etchegoyen MA, Difilippo FS, Maclean B. Association between cancer and environmental exposure to glyphosate. IJCM. 2017;8(2):73-85. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2017.82007>
30. Chaves VS, Islam MT, De Moraes MO, De Alencar MV, Gomes CV, De Carvalho RM, et al. Occupational and life-style factors-acquired mutagenicity in agric-workers of northeastern Brazil. Environ Sci Pollut Res Int. 2017;24(18):15454-15461. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9150-y>

31. Avila-Vazquez M, Difilippo FS, Mac-Lean B, Maturano E, Etchegoyen A. Environmental exposure to glyphosate and reproductive health impacts in agricultural population of Argentina. *J Environ Prot.* 2018;9(03):241. <https://doi.org/10.4236/jep.2018.93016>
32. Zhao J, Pacenka S, Wu J, Richards BK, Steenhuis T, Simpson K, et al. Detection of glyphosate residues in companion animal feeds. *Environ Pollut.* 2018;243:1113-1118. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.08.100>
33. Martin-Culma NY, Arenas NE. Daño colateral en abejas por la exposición a pesticidas de uso agrícola. *Entramado.* 2018;14(1):232-240. <https://doi.org/10.18041/entramado.2018v14n1.27113>
34. Leoci R, Ruberti M. Glyphosate in agriculture: environmental persistence and effects on animals. A Review *J Agr Env Int Dev.* 2020;114(1):99-122. <https://doi.org/10.12895/jaeid.20201.1167>
35. Gill PK, Sethi N, Mohan A, Datta S, Girdhar M. Glyphosate toxicity for animals. *Environ Chem Lett.* 2018;16(2):401-426. <https://doi.org/10.1007/s10311-017-0689-0>.