

## **Efecto del glifosato y sus formulados comerciales sobre el desarrollo de órganos reproductores y la fertilidad**

*Enrique Hugo Luque<sup>4</sup> y Paola Inés Ingaramo<sup>4</sup>*

### Generalidades

Uno de los debates científicos actuales refiere a las consecuencias sobre la salud humana y de los animales a la exposición a agroquímicos que contaminan el ambiente. Varios de estos agroquímicos han sido clasificados como Perturbadores Endócrinos (PE) porque simulan el accionar de las hormonas y pueden alterar el desarrollo de órganos y tejidos. En ovinos, porcinos y bovinos se han demostrado alteraciones reproductivas que serían debidas a la exposición a agroquímicos y que afectan los rendimientos económicos (Magnusson, 2012; Sweeney *et al.*, 2000). El alto índice de pérdidas embrionarias en humanos y animales (Macklon *et al.*, 2002) sugiere defectos en el desarrollo del tracto reproductor que podrían ser debidos a la exposición a PE en períodos organizacionales críticos (i.e.: neonatal o postnatal temprano) de gran sensibilidad a los efectos de estos compuestos químicos con actividad hormonal. Los herbicidas a base de glifosato (HBG) son de uso masivo en Argentina y en otros países agrícola-ganaderos. Si bien hay controversias, el glifosato y sus formulados pueden clasificarse como PE con posibles efectos adversos en la salud humana y animal. Para investigar esta hipótesis es necesario realizar estudios en modelos animales, que serán de gran relevancia para Argentina y la región, porque: 1) definirán si el glifosato y sus formulados son PE, 2) determinarán los niveles de exposición en animales de interés zootécnico, 3) describirán los efectos adversos en animales de laboratorio y de interés zootécnico, 4) analizarán los resultados obtenidos en modelos animales y su repercusión para los seres humanos.

### Aportes del grupo de investigación a la problemática planteada

#### Animales de laboratorio

En roedores, la susceptibilidad a agroquímicos con actividad hormonal que alteran el desarrollo del útero y también la fertilidad, ocurre durante los períodos neonatal y perinatal. Debido a esto, se propuso evaluar en un modelo ani-

---

4 Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, UNL. Instituto de Salud y Ambiente del Litoral (ISAL) (CONICET-UNL).

mal (ratas de la cepa Wistar) tratadas con dosis bajas de HBG (2 mg/Kg/día), los efectos en el útero y en la fertilidad. La exposición postnatal durante siete días a HBG afectó la expresión de proteínas que regulan el normal desarrollo del útero y su histomorfología (alta incidencia de hiperplasia epitelial) (Guerrero Schimpf *et al.* 2017). Las ratas tratadas neonatalmente con HBG, cuando quedaron preñadas tuvieron problemas durante la gestación, los sitios uterinos donde se implantan los embriones fueron anormales, con un incremento de muertes embrionarias (Ingaramo *et al.*, 2017; Ingaramo *et al.*, 2016). También se demostró que las ratas tratadas con HBG presentan una sensibilidad aumentada en sus órganos reproductivos a la administración exógena de hormonas esteroides como el estradiol: en el útero de estos animales observamos cambios histomorfológicos y moleculares asociados con hiperplasia uterina (Guerrero Schimpf *et al.* 2018). La exposición a estos compuestos PE, como los agroquímicos, en hembras durante la gestación también puede alterar la funcionalidad y el desarrollo de los órganos reproductivos de los fetos. Por ello, investigamos los efectos de la exposición a HBG, administrado a través del agua de bebida (350 mg/Kg/día) a madres durante la gestación (F0), con relación a la fertilidad de sus hijas (F1) y de sus nietas (F2). En las hijas (F1) se observó menor número de embriones implantados junto con cambios epigenéticos en el gen del RE $\alpha$  (Lorenz *et al.*, 2019). En las nietas (F2) de las madres tratadas con HBG se observaron trastornos congénitos junto con menor peso y tamaño de los fetos (Milesi *et al.*, 2018). Los resultados que obtuvimos en las hijas (F1) y nietas (F2) cuando las madres (F0) fueron expuestas a HBG durante la gestación, demuestran que se inducen alteraciones y malformaciones en el desarrollo embrionario y fetal que son definidos como transgeneracionales explicados por modificaciones epigenéticas en regiones del genoma.

#### Especie de interés zootécnico, *Ovis aries*

Los animales de interés zootécnico, y dentro de éstos los ovinos, por sus condiciones de cría «a campo» pueden estar expuestos a altos niveles de agroquímicos: aguas, suelos y sembrados contaminados con HBG. Por ello, desarrollamos un modelo experimental de corderas (Corriedale cruza con Hampshire Down) expuestas a baja dosis de HBG durante los primeros 15 días postnatales, para investigar qué ocurre en el útero y ovario de las corderas a los 45 días de edad. Investigamos los valores circulantes de glifosato y ácido aminometilfosfónico (AMPA) (principal metabolito del glifosato) en las corderas tratadas con HBG; 30 días posteriores a la última administración del herbicida los niveles séricos eran no detectables. Se compararon los resultados del tratamiento

con HBG usando dos vías de exposición, oral y subcutánea, siendo los efectos observados en el ovario y el útero equivalentes en ambos grupos. Tanto en el ovario como el útero de las corderas tratadas el cambio más significativo y consistente fue la proliferación celular de células de los folículos y de diferentes tejidos del útero. Para el ovario demostramos cambios en la expresión de genes que controlan el desarrollo folicular (*Gdf9* y *Fshr*) (Alarcon *et al.*, 2019).

## Conclusiones

Nuestros resultados demuestran que la exposición a HBG, en períodos críticos del desarrollo en modelos animales, interfiere con la diferenciación funcional del útero y el ovario afectando negativamente parámetros relacionados con la eficiencia reproductiva de la hembra (Ingaramo *et al.*, 2020). Se ha demostrado que en Argentina los niveles de glifosato que contaminan el ambiente son más altos que los publicados para otros países. En este contexto, es importante resaltar que los experimentos que realizamos en los modelos animales utilizamos dosis bajas de un herbicida a base de glifosato, tratando de semejar las condiciones ambientales. Toda esta información genera preocupación debiendo ser una alerta para la salud pública y para el cuidado del medio ambiente. Los organismos de control deben evaluar con mayor precisión los límites de exposición permitidos con estos agroquímicos. Se hace muy necesario investigar en profundidad los efectos de la exposición y el impacto de los agroquímicos en todas las especies expuestas, incluyendo las de interés zootécnico y la población humana.

## Recomendaciones

El uso del glifosato como herbicida está aprobado en 160 países; sin embargo, varios países están incorporando restricciones a su uso. En 2019, Austria se convirtió en el primer miembro de la Unión Europea (UE) en prohibir el uso del glifosato, hay restricciones vigentes en la República Checa, Italia y Holanda. Francia lo está eliminando gradualmente y en 2023 tendrá prohibición total. En Canadá se ha prohibido el uso público y privado del glifosato para el tratamiento de las malezas. En Dinamarca se prohíbe el uso de glifosato en los cultivos post-emergentes para evitar residuos en los alimentos; además, se ha recomendado el cambio a productos químicos menos tóxicos. En 2019 Alemania implementa una «estrategia de reducción sistémica» prohibiendo la pulverización con glifosato en jardines domésticos y en los bordes de las tierras de