

INFORME

Juzgado en lo Civil y Comercial Común,
Centro Judicial Monteros.
Dra. Luciana Eleas,
Secretaría a cargo de la Dra. María Rocío Guerra,

PRESENTE

DELIA E. AIASSA, Doctora en Ciencias Biológicas, MP A1177, responsable del laboratorio GeMA del Departamento de Ciencias Naturales, UNRC; atento a la solicitud de realizar un informe técnico científico, en el marco de Autos Caratulados: **“SESTO CABRAL MARIA EUGENIA Y GONZALEZ EXEQUIEL ELIAS c/ SOTILLO SILVIO CARLOS Y OT. s/ AMPARO - EXPTE. N°: 149/23”** ante V.S. comparezco en los plazos del artículo 411 del C.P.C.C Tucumán, y digo:

- I) Que, para mejor comprensión, se informa la línea de investigación que se lleva adelante en el laboratorio:
El Laboratorio GeMA (Genética y Mutagénesis Ambiental) desarrolla una línea de investigación que comienza en el año 2006 y estudia los efectos de contaminantes ambientales sobre el material genético (genotoxicidad) de poblaciones animales y humanas. En este marco, las investigaciones han estado centradas principalmente en la evaluación de los efectos genotóxicos de los plaguicidas más utilizados en la provincia de Córdoba. Se acompaña un trabajo con el resumen de lo realizado.
- II) Que, a continuación, se responden los interrogantes solicitados en el oficio recibido desde la perspectiva de la línea de investigación que dirijo:
 - a) *¿Cuáles son las distancias recomendadas para la fumigación terrestre con agroquímicos sin que esas sustancias representen peligro de daño para la salud humana a corto, mediano y largo plazo?*
Los efectos de los agroquímicos sobre las poblaciones dependen de varios factores que se conjugan: cantidad de sustancias pulverizadas, propiedades físicas y químicas, tiempo de exposición, tamaño de la localidad de residencia y condiciones climáticas, entre otras. Por lo tanto, establecer una distancia segura es complejo.
En este sentido, en un estudio de daño genotóxico en niños concluimos que *“Teniendo en cuenta que no existen diferencias entre los grupos de niños en estudio en cuanto a distancias de pulverización hasta un máximo de 1095 m, debería tomarse en cuenta este dato al momento de establecer resguardos ambientales en localidades que se*



encuentren rodeadas de cultivos donde se pulveriza” (Bernardi y col. 2015).

- b) *¿Cuáles son las posibles consecuencias para la salud humana a corto, mediano y largo plazo, cuando esas distancias de aplicación de agroquímicos no son cumplidas?*

Las consecuencias para la salud humana de la exposición a plaguicidas son variadas, el equipo de investigación GeMA a contribuido a aportar conocimientos en el aspecto de las consecuencias sobre el material genético de poblaciones humanas y animales silvestres.

En relación a la línea de investigación desarrollada se conoce que, ya desde los años 90, hay reportes de que los contaminantes ambientales como plaguicidas, tienden a ser muy reactivos, la mayoría son electrofílicos. Son compuestos que pueden reaccionar con varios **centros nucleofílicos de las moléculas celulares, incluyendo al ADN, es decir son sustancias químicas genotóxicas**. Idealmente los plaguicidas deberían afectar sólo al organismo blanco; sin embargo, este deseo es raramente alcanzado debido a las similitudes en los procesos básicos de la vida del organismo blanco (a quien va dirigido: plagas) y de los organismos no-blanco (Veleminsky y Gichner 1992).

Los **datos experimentales** revelan que varios componentes de las sustancias químicas utilizadas en la producción de alimentos son genotóxicos, producen efectos sobre el material genético de los organismos (Mañas y col. 2007, 2009, 2009a; Ambulkar, 2009; Bosch y col., 2011; Barbosa y col., 2017; Vilchez y col., 2017).

Un **agente genotóxico** es una sustancia que puede interactuar con el material genético (ADN) de los organismos causándole modificaciones/alteraciones/daño/roturas. Estas modificaciones se conocen con el nombre genérico de mutaciones. Si el organismo no logra reparar esas alteraciones y se hacen permanentes, los efectos derivados de esas mutaciones en células somáticas (del cuerpo) se asocian con el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas, como el Alzheimer, el mal de Parkinson, cardiopatías, diabetes mellitus y cáncer (Andreassi y col., 2011). Cuando las mutaciones ocurren en células germinales (óvulos o espermatozoides) se vinculan con problemas reproductivos, trastornos durante del desarrollo de la descendencia, los cuales derivan por ej: en defectos al nacimiento (Scambler, 1993).

Los estudios de genotoxicidad en poblaciones humanas brindan información relevante para estimar el riesgo genético de una exposición a un compuesto o mezclas complejas de productos químicos y se constituye en un sistema de advertencia temprana



para enfermedades genéticas en la descendencia, problemas reproductivos y/o cáncer. Sin embargo, no informan sobre la sustancia específica que causa estas roturas en el ADN, por lo tanto, deben interpretarse teniendo en cuenta el historial clínico y las condiciones ambientales en la que habitan las personas que se estudian. Realizar estudios de determinación en orina o sangre, de la/s sustancia/s a la que se sospecha se encuentran expuestas, es fundamental, para posteriormente realizar un análisis de **asociación entre las sustancias presentes en las matrices biológicas y los resultados de los estudios de genotoxicidad**.

La movilidad de los agroquímicos, y su presencia como contaminantes en diferentes matrices ambientales, implica que pueden entrar en contacto con poblaciones humanas. La distancia a la que se encuentren las personas a la fuente de contaminación cuando se evalúa el daño genotóxico, indica en líneas generales que a menor distancia mayor es el daño observado (Milanesio, 2017).

- c) *Respecto de los agroquímicos glifosato (análogo de la glicina, N° de CAS:1071-83-6); herbicida Starane (1-metilheptil éster del ácido 4-amino-3,5-dicloro-6-fluoro-2-piridiloxiacético en equivalentes de ácido fluroxypyr) y MSMA (metil arsenato monosódico, herbicida órgano arsenado N° de CAS 2163-80-6), informe en cada caso: * ¿Cuál es el riesgo para la salud humana en caso de contacto directo a 0 metros? * ¿Cuál es el riesgo para la salud humana debido al contacto sostenido durante varias horas? * ¿Cuál es el riesgo para la salud humana debido al contacto repetitivo y cíclico (campañas agrícolas anuales extendidas por varios meses) con ese agroquímico?*
- d) *Respecto al agroquímico 2,4D, ácido 2,4 dicloro fenoxiacético, herbicida hormonal auxínico, N° de CAS: 94-75-7, informe: *Teniendo en cuenta las posibles concentraciones con las que se presenta el producto: ¿Cuál es la diferencia en Fecha Impresión 13/11/2023 - 10:24:55 cuanto a toxicidad en humanos, cuando el producto contiene 40%, 60% y 80% de ácido 2,4 dicloro fenoxiacético en su formulación? *¿Cuál es el riesgo para la salud humana debido al contacto directo a 0 metros de distancia de una vivienda familiar? *¿Cuál es el riesgo para la salud humana debido al contacto sostenido durante varias horas? *¿Cuál es el riesgo para la salud humana debido al contacto repetitivo y cíclico (campañas agrícolas anuales extendidas durante varios meses) con este agroquímico? *¿Cuál es el riesgo para la salud humana de la exposición a los agroquímicos enunciados si son aplicados en forma combinada y repetida a lo largo del tiempo?."*

En relación al riesgo que presentan los principios activos glifosato y 2,4D, se exponen las siguientes consideraciones:

En la formulación de un agroquímico, se encuentra además del principio activo, 4 o más sustancias (inertes), que son propias de cada marca comercial. (Díaz Rivera, 2008; Nivia, 2010). Estos ingredientes inertes se añaden con el fin de mejorar su solubilidad y estabilización en agua, y hacer que el producto sea más fácil de



manipular (Mertens y col. 2018; Jarrell y col. 2020). Tanto el glifosato como el 2,4 D son los principios activos de las formulaciones comerciales con que se pulveriza.

En cuanto al *contacto directo a 0 metros, contacto sostenido y contacto repetitivo y cíclico* que refieren los interrogantes, se interpretan como exposición directa, laboral o accidental (*0 metros*), exposición crónica (*sostenida, repetitiva y cíclica*) y además se hará mención a la exposición aguda.

Las pulverizaciones que ocurren en cultivos y que llegan a las poblaciones humanas contienen mezclas de plaguicidas en formulaciones comerciales, por lo que atribuir a uno u otro componente de las mezclas el riesgo, no sería representativo de la situación real y es complejo de indicar. Los estudios que pueden reflejar este riesgo son los realizados en exposiciones accidentales de poblaciones humanas o los estudios in vitro o de animales de experimentación donde se prueba el compuesto en matrices biológicas. Así también, los riesgos de desarrollar situaciones adversas en la salud por exposición a plaguicidas, son difíciles de dilucidar debido a la participación de varios factores. (por ejemplo, período y nivel de exposición, tipo de plaguicidas -en cuanto a toxicidad y persistencia- y las características ambientales de las áreas afectadas).

No obstante, lo indicado en los párrafos anteriores, en líneas generales es posible establecer que los efectos de la exposición varían desde impactos a corto plazo (p. ej., irritación de la piel y los ojos, dolores de cabeza, mareos y náuseas -intoxicaciones agudas-) hasta impactos crónicos.

La exposición aguda ocurre cuando el contacto es directo en cantidades suficientes y en un corto tiempo (p. ej., intoxicaciones en aplicadores o manipuladores de plaguicidas- exposiciones laborales- o en exposiciones accidentales).

La exposición crónica ocurre cuando el contacto es generalmente ambiental en cantidades pequeñas y a largo plazo. La bibliografía disponible sugiere que la exposición crónica puede estar relacionada con diversas enfermedades, incluidos el cáncer, la leucemia, el asma, la diabetes, el Parkinson, como así también otros efectos cognitivos (Kim, Kabir, Jahan, 2017).

La mayoría de los plaguicidas que incluyen componentes organofosforados afectan el sistema reproductivo masculino mediante mecanismos tales como la reducción de la actividad de los espermatozoides (por ejemplo, recuentos, motilidad, viabilidad y densidad), la inhibición de la espermatogénesis, la reducción del peso de los testículos, el daño del ADN de los espermatozoides y el aumento de los espermatozoides anormales (Mehrpour y col. 2014).

Michalakakis y col. (2014) informaron que la exposición a plaguicidas organofosforados y organoclorados puede ser un factor de riesgo potencial para inducir hipospadias. Además, la exposición a plaguicidas resalta el papel de los polimorfismos genéticos en las enzimas metabolizadoras de estas sustancias como biomarcadores susceptibles de desarrollar efectos adversos para la salud (Hernández y col. 2013).

Los síntomas de exposición crónica, inicialmente pueden pasar inadvertidos y no ser relacionados con el compuesto ya que en algunas ocasiones los síntomas se manifiestan años después de la exposición (Arroyo y Fernández, 2013).

En cuanto a las formulaciones con glifosato, los reportes publicados indican que, de la forma aguda, exposiciones en un período de tiempo breve pueden causar efectos adversos para la salud, los cuales son fácilmente reconocibles. Los casos de intoxicación accidental aguda por formulaciones con glifosato son relativamente frecuentes, pudiendo en algunos casos ser fatales. El cuadro clínico incluye irritaciones dérmicas y oculares, náuseas, mareos, vómitos, descenso de la presión sanguínea, reacciones alérgicas, dolor abdominal, daños renal y cardíaco, destrucción de glóbulos rojos, entre otros (Arroyo y Fernández, 2013; Pórfido, 2014; Bortagaray, 2016). En cambio, exposiciones prolongadas a formulaciones con glifosato en niveles no inmediatamente letales, suelen ser difíciles de distinguir, pasando en general en forma inadvertida, y pueden resultar en una intoxicación de tipo crónica, impactando en poblaciones humanas y animales mediante exposición directa o a través de efectos indirectos (Badii y Landeros 2007; Pórfido, 2014; Bortagaray, 2016). Además, los efectos biológicos resultantes, por lo general no pueden ser asociados con el herbicida en particular y, muchas veces, la sintomatología que presentan enmascara la verdadera causa de la afectación, confundiéndola en un sinnúmero de otras causas probables (Pórfido, 2014).

A pesar de la aparente seguridad para los humanos, por parte de las agencias reguladoras, de los agroquímicos con el principio activo glifosato, se ha sugerido que la exposición a niveles bajos a largo plazo podría conducir a enfermedades crónicas (Martínez y col. 2018).

Los trabajos realizados por el equipo de investigación del laboratorio GeMA dan cuenta de los efectos genotóxicos y epidemiológicos negativos de las pulverizaciones con plaguicidas sobre la salud humana (Peralta et al., 2011; Aiassa et al., 2012; Aiassa et al., 2014; López et al., 2012; Bernardi et al., 2015; Aiassa et al., 2019; Mañas et al., 2021).



Respecto del principio activo 2,4 D, desde hace tiempo se informa que es un grave irritante de los ojos (USEPA, 2004), puede causar tos, quemaduras, mareos y pérdida temporal de la coordinación muscular y otros síntomas de intoxicación como fatiga y debilidad, con posibles náuseas. También, se ha encontrado que la exposición agrícola a las formulaciones comerciales de ácido 2,4diclorofenoxiacético (2,4D) y ácido 4cloro2metilfenoxiacético (MCPA) pueden causar efectos inmunosupresores a corto plazo (Faustini y col., 1996).

La exposición prolongada al 2,4D ha causado efectos sobre el sistema nervioso de los seres humanos y de los animales (García y col., 2001).

Se reporta, además, que el 2,4D causa defectos de nacimiento y afecta la reproducción en los animales y en los seres humanos (Swan y col., 2003; Oakes y col., 2002; Garry y col., 1996)

En cuanto a las concentraciones de las formulaciones comerciales, la expresión "...el producto contiene 40%, 60% y 80% de...", la misma indica que la concentración del principio activo (2,4 D) es 40, 60 u 80 ml en 100 ml de la solución total. Por ejemplo: el herbicida denominado XX tiene 40% del principio activo 2,4 D - en 100ml del producto comercial, 40ml son del principio activo-. A mayor concentración más cantidad del principio activo.

La comprensión de los efectos toxicológicos en el largo y corto plazos, es el primer paso para cuantificar el riesgo. La implementación de acciones para reducir la exposición, son importantes, en particular para proteger a los sujetos más vulnerables (por ejemplo, mujeres en etapa de embarazo, niños) (Badii y Landeros 2007; Lozano-Kasten et al., 2021).

Para finalizar y a modo de resumen se presenta una tabla (Tabla I) con estudios publicados en revistas internacionales con arbitraje, que han considerado distancias de deriva de plaguicidas desde 500 a 1250 metros, y que estas derivas han dejado residuos en hogares y/o han provocado enfermedades en niños y adultos.

Tabla I. Distancias de deriva consideradas en distintos estudios que han demostrado la incidencia de las pulverizaciones sobre la presencia de plaguicidas y/o sus efectos sobre la salud.

Tipo de estudio	Lugar	Distancia considerada (metros)	Referencia
Residuos de plaguicidas en alfombras hogareñas	Iowa- EEUU	750	Ward y col. 2006. Environmental Health Perspectives 114:893–897.
Plaguicidas en polvillo de alfombras hogareñas	California- EEUU	1250	Gunier y col. 2011. Environmental Health Perspectives 119:970–976
Mal de Parkinson por fumigaciones cercanas con organofosforados	California- EEUU	500	Wang. 2014. Occupational Environmental Medicine 71:275–281
Daño en material genético en niños expuestos a plaguicidas	Córdoba- Argentina	1095	Bernardi y col. 2015. Archivos Argentinos de Pediatría 113(2):126-132.
Concentración de glifosato y AMPA en algodón, gasas, etc.	Argentina	(a)	Marino y col. 2015. www.exactas.unlp.edu.ar
Muerte prematura por mal de Parkinson por cercanía a fumigaciones con glifosato	Whashington- EEUU	1000	Caballero y col. 2018. International Journal Environmental Research Public Health 15, 2885; doi:10.3390/ijerph15122885
Plaguicidas en agua de lluvia que drena de árboles	Georgia- EEUU	(b)	Glinski y col. 2018. Chemosphere 209: 496-507
Deriva de glifosato en área cultivada	Calabria- Italia	1200	Lucadamo y colab. 2018. Air Quality, Atmosphere and Health 11: 325. doi.org/10.1007/s11869-018-0547-7

(a) Muestras de productos comerciales adquiridos en comercios a miles de kilómetros de distancia de la zona de producción

(b) Muestras tomadas durante la lluvia sobre árboles cercanos a campos previamente fumigados.

BIBLIOGRAFÍA CITADA y de CONSULTA

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Medical management guidelines for acute chemical exposure. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 2000. p. 22..
- Aiassa, D., F. Mañas, N. Gentile, B. Bosch, M.C. Salinero y N. Gorla. 2019. Evaluation of genetic damage in pesticides applicators from the province of Córdoba, Argentina. Environmental Science and Pollution Research. doi: 10.1007/s11356-019-05344-2.
- Alarcon et al. 2005. Acute Illnesses Associated With Pesticide Exposure at Schools. JAMA. 294:455-65.
- Ambulkar, P., S. Ghosh, I. Ingole, A. Pal. 2009. Genotoxic and cytotoxic effects of antibacterial drug, ciprofloxacin, on human lymphocytes in vitro. Nepal Med Coll J. 11(3): 147-151.
- Andreassi MG, Barale R, Iozzo P, Picano E. 2011. The association of micronucleus frequency with obesity, diabetes and cardiovascular disease. Mutagenesis. 26(1):77-83. doi: 10.1093/mutage/geq077. PMID: 21164186.
- Arroyo, H. y Fernandez, M. 2013. Tóxicos ambientales y su efecto sobre el neurodesarrollo. Medicina. 73:93-102.
- Au WW, Badary OA, Heo MY. 2001. Cytogenetic assays for monitoring populations exposed to environmental mutagens. Occup Med. 16(2):345-357.
- Badii, M. y Landeros, J. (2007). Plaguicidas que afectan a la salud humana y la sustentabilidad. Toxicología de Plaguicidas. 4:19.- Buege, J.A., Aust, S.D., 1978. Microsomal lipid peroxidation. Methods Enzymol. 52, 302–310.
- Barbosa, M. C., D. Aiassa y F. Mañas. 2017. Evaluación de daño al ADN en leucocitos de sangre periférica humana expuestos al herbicida Glifosato. Revista Internacional de Contaminación Ambiental. 4(33) 403-410. DOI: 10.20937/RICA.2017.33.03.04



- Bernardi, N., F. Mañas, A. Mendez, N. Gorla y D. Aiassa. 2015. Assessment of the level of damage to the genetic material of children exposed to pesticides in the province of Córdoba. *Archivos Argentinos de Pediatría* 113(1): 126-132 ISSN: 0325-0075.
- Bonassi et al., 2011. The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN(XL)): the role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutation Research*. 728(3):88-97.
- Bonassi S, Au WW. 2002. Biomarkers in molecular epidemiology studies for health risk prediction. *Mutat Res*. 511(1):73-86.
- Bonassi S, Coskun E, Ceppi M, Lando C, Bolognesi C, et al.(2011) The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN(XL)): the role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat Res* 728(3):88-97.
- Bonassi S, El-Zein R, Bolognesi C, Fenech M. 2011. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. *Mutagenesis* 26(1):93-100.
- Bonassi S, Hagmar L, Strömberg U, Huici M A, Tinnerberg H, Forni A, et al, and the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently from exposure to carcinogens. *Cancer Res*. 2000; 60:1619-25.
- Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, et al. 2007. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* 28(3):625-631.
- Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, et al. 2007. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinog*. 28(3):625-631.
- Bonsái S, Abbondandolo A, Camurri L, Del Prá L, DeFerrari M, Degrassi F, et al. Are chromosome aberrations in circulating lymphocytes predictive of future cancer onset in humans?. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 79:133-5.
- Bortagaray Galluzzo, V. (2015). Evaluación de la propiedades embriotóxicas y teratogénicas de los herbicidas a base de glifosato mediante el bioensayo de toxicidad embrio-larval en pez cebra (*Danio rerio*).
- Bosch, B., F. Mañas, N. Gorla y D. Aiassa. 2011. Micronucleus test in post metamorphic *Odontophrynus cordobae* and *Rhinella arenarum* (Amphibia: Anura) for environmental monitoring. *Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences* 3(6): 154-163. ISSN: 2006-9820
- Caporale, L. (Ed.), *Molecular Strategies in Biological Evolution*, Ann. NY Acad. Sci. 870, 1999
- Ceppi M, Biasotti B, Fenech M, Bonassi S. 2010. Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: statistical and epidemiological issues. *Mutat Res* 705(1):11-19.
- Coronas MV, Pereira TS, Rocha JA, Lemos AT, Fachel JM, et al. 2009. Genetic biomonitoring of an urban population exposed to mutagenic airborne pollutants. *Environ Int* 35(7):1023-1029.
- Crespo ME, Lima de SA, Herculano AM, Rodríguez R, Martins-do Nascimento JL. 2007. Methylmercury genotoxicity: A novel effect in human cell lines of the central nervous system. *Environ Int*. 33:141-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2006.08.005>
- Díaz Rivera, A. 2008. Efecto citotóxico y genotóxico del glifosato en linfocitos humanos. Tesis. Facultad de Biología de la Universidad Veracruzana, Región Xalapa.
- Faustini A, Settini L, Pacifici R, Fano V, Zuccaro P and Forastiere F, Immunological changes among farmers exposed to phenoxy herbicides: preliminary observations, *Occupational and Environmental Medicine* 53(9), 583585, 1996.
- Garcia G, Tagliaferro P, Bortolozzi A, Madariaga MJ, Brusco A, Evangelista de Duffard AM, Duffard R and Saavedra JP, Morphological study of 5HT neurons and astroglial cells on brain of adult rats perinatal or chronically exposed to 2,4dichlorophenoxyacetic acid, *Neurotoxicology*, 22(6), 733741, 2001;
- Garry VF, Schreinemachers D, Harkins ME and Griffith J, Pesticide applicers, biocides, and birth defects in rural Minnesota, *Environmental Health Perspectives* 104(4), 394399, 1996 (<http://ehp.niehs.nih.gov/members/1996/1044/garry.html>).
- Garry VF. 2004. Pesticides and children. *Toxicol Appl Pharmacol*. 198:152-63.
- Gentile, N., F. Mañas, B. Bosch, L. Peralta, N. Gorla y D. Aiassa. 2012. Micronucleus assay as a biomarker of genotoxicity in the occupational exposure to agroquímicos in rural workers. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 88(6): 816-822. doi:10.1007/s00128-012-0589-8
- Gentile, N., N. Bernardi, B. Bosch, F. Mañas y D. Aiassa. 2016. Estudios de genotoxicidad en trabajadores rurales y familias. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 35(3): 228-239.
- Ghosh P, Basu A, Singh KK, Giri AK. 2008. Evaluation of cell types for assessment of cytogenetic damage in arsenic exposed population. *Mol Cancer*. 7:45.
- Gil, M., A. Soto, J. Usma y O. Gutiérrez. 2012. Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción + Limpia* 7 (2): 52-73.

- Gómez-Arroyo et al. 2013. Evaluación del riesgo genotóxico de niños mexicanos que viven cerca de zonas agrícolas con aspersión aérea de plaguicidas. *Rev. Int. Contam. Ambient* 29(3): 217-225.
- Gonzalez, R. 2016. Caracterización y seguimiento de contaminantes emergentes. Tesis Doctoral en Ciencias Químicas. Universidad de Valencia. España.
- Hagmar L, Brogegr A, Hansteen I, Heim S, Hoigsted B, Knudsen L, et al. Cancer risk in humans. Predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage. *Cancer Res* 1994; 54: 2919-92.
- Hernández, A.F., Parrón, T., Tsatsakis, A.M., Requena, M., Alarcón, R., López-Guarnido, O., 2013. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: their relevance to human health. *Toxicology* 307, 136–145
- Holland et al., 2008. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutation Research* 659(1-2):93-108.
- Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, et al. 2008. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat Res* 659: 93–108.
- IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294452/>
- Jarrell, Z., Ahammad, M., & Benson, A. 2020. Glyphosate-based herbicide formulations and reproductive toxicity in animals. *Vet and Animal Science*, 10, 100126.
- Kashyap B, Reddy PS. 2012. Micronuclei assay of exfoliated oral buccal cells: means to assess the nuclear abnormalities in different diseases. *J Cancer Res Ther* 8(2):184–191.
- Kim KH, Kabir E, Jahan SA. 2017. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci Total Environ*. 1(575):525-535. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.09.009.
- Kirsch-Volders M, Plas G, Elhajoui A, Lukamowicz M, Gonzalez L, et al. 2011. The in vitro MN assay in 2011: origin and fate, biological significance, protocols, high throughput methodologies and toxicological relevance. *Arch Toxicol* 85: 873–899. doi:10.1007/s00204-011-0691-4
- Laanani, I; S. Boutelis, O. Bennoune y G. Belaaloui. 2018. Buccal micronucleus cytome biomarkers in Algerian couples with idiopathic infertility *Mutat Res Gen Tox En* 835 (2018) 32–35
- Landrigan PJ, Kimmel CA, Correa A, Eskenazi B. 2004. Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ Health Perspect*. 112(2):257-265.
- Liu G, Cai Y, O'Driscoll N. 2011. Environmental chemistry and toxicology of mercury. Hoboken: John Wiley & Sons. <http://dx.doi.org/10.1002/9781118146644>.
- Madrid G, Gracia L, Marrugo J, Urango I. 2011. Genotoxicidad de metales pesados (Hg, Zn, Cu, Pb y Cd) asociado a explotaciones mineras en pobladores de la cuenca del río San Jorge del departamento de Córdoba, Colombia. *Rev Asoc Col Cienc (Col)*. 2011;23:103-11.
- Mañas, F., L. Peralta, N. Gorla, B. Bosch, D. Aiassa 2009. Aberraciones cromosómicas en trabajadores rurales de la Provincia de Córdoba expuestos a plaguicidas. *Journal of Basic an Applied Genetics* 20(1):9-13. Argentina. ISSN 1666-0390. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-62332009000100002&lng=es.
- Mañas, Gonzalez Cid, Weyers, et al. 2007. Evaluación de genotoxicidad mediante el ensayo Cometa y de MN en ratones tratados con Glifosato, *Theoria*. 15, 53-60.
- Mañas, Peralta, Raviolo, et al. 2009a. Genotoxicity of AMPA, Environmental metabolite of Glyphosate, *Ecotox Environ Safety* 72, 834- 837.
- Martínez MA, Ares I, Rodríguez JL, Martínez M, Martínez-Larrañaga MR, Anadón A. Neurotransmitter changes in rat brain regions following glyphosate exposure. 2018. *Environ Res*. 161:212-219. doi: 10.1016/j.envres.2017.10.051. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29156344.
- Martínez Valenzuela, C y S. Gómez-Arroyo. 2007. Riesgo genotóxico por exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas. *Rev. Int. Contam. Ambient*. 23 (4) 185-200.
- Mehrpour, O., Karrari, P., Zamani, N., Tsatsakis, A.M., Abdollahi, M., 2014. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol. Lett*. 230 (2), 146–156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.01.029> (Epub 2014 Jan 30).
- Mertens, M., Hoss, S., Neumann, G., Afzal, J., & Reichenbecher, W. 2018. Glyphosate, a chelating agent-relevant for ecological risk assessment? *Environmental Science and Pollution Research International*, 25(6), 5298–5317.
- Michalakakis, M., Tzatzarakis, M.N., Kovatsi, L., Alegakis, A.K., Tsakalof, A.K., Heretis, I., Tsatsakis, A., 2014. Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides. *Toxicol. Lett*. 230 (2), 139–145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.015> (Epub 2013 Oct 25).

- Milanesio, M. V. 2017. Tesis de Maestría. UNRC.
- Natarajan, A. Molecular aspects of the origin of chromosome structural changes, *Biol. Zbl.* 95 (1976) 139–156.
- Neri M, Ugolini D, Bonassi S, Fucic A, Holland N, Knudsen LE et al. 2006. Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage II. Results of a comprehensive literature search and meta-analysis. *Mutat Res.* 612(1):14- 39.
- Nivia, E. 2010. Mujeres y plaguicidas. Una Mirada a la situación actual, tendencias y riesgos de los plaguicidas. Estudio de caso en Palmira, Colombia. Rapalmira, Cali, Colombia
- Oakes DJ, Webster WS, BrownWoodman PD and Ritchie HE, Testicular changes induced by chronic exposure to the herbicide formulation, Tordon 75D (2,4dichlorophenoxyacetic acid and picloram) in rats, *Reproductive Toxicology* 16(3), 281289, 2002;
- Olivero Verbel, J., Caballero Gallardo, K., & Gallardo Castilla, A. 2013. Implicación de la minería del carbón en la salud humana: Una aproximación abreviada al estado del arte. Bogotá: Contraloría General de la República.
- Park JY, Lee YJ, Koedrith P, Seo YR. 2012. Protective role of thioredoxin reductase 1 in cadmium-induced DNA damage. *Mol Cell Toxicol.* 8:289-95. <http://dx.doi.org/10.1007/s13273-012-0035-3>
- Porfido, O.D. 2014. Los plaguicidas en la República Argentina. 1a ed. - Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2013. 192 p. ISBN 978-950-38-0160-4
- Roberts, J. The repair of DNA modified by cytotoxic, mutagenic, and carcinogenic chemicals, in: J.T. Lett, H. Adler (Eds.), *Advances in Radiation Biology*, Academic Press, New York, 1978, pp. 211–442.
- Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. 2004. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect* 112(6):760-5.
- Salameh PR, Baldi I, Brochard P, Raherison C, et al. 2003. Respiratory symptoms in children and exposure to pesticides. *Eur Respir J* 22(3):507-12.
- Saleh F, Behbehani A, Asfar S, Khan I, Ibrahim G. 2011. Abnormal blood levels of trace elements and metals, DNA damage, and breast cancer in the state of Kuwait. *Biol Trace Elem Res.* 141:96-109. <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-010-8724-z>
- Samanta S, Dey P. 2012. Micronucleus and its applications. *Diagn Cytopathol* 40: 84–90.
- Scambler, P. J. 1993. Deletions of human chromosome 22 and associated birth defects. *Current Opinion in Genetics & Development*, 3(3), 432-137.
- Silva LC, Cardoso PC, Leite DS, Bahia MO, Bastos WR, Smith MA, et al. 2005. Cytotoxicity and genotoxicity of low doses of mercury chloride and methylmercury chloride on human lymphocytes in vitro. *Braz J Med Biol Res.* 38:901-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2005000600012>
- Singer, B., D. Grunberger, *Molecular Biology of Mutagens and Carcinogens*, Plenum Press, New York, 1983.
- Stevens JT and Sumner DD, *Herbicides*, In: Hayes WJ Jr. and Laws ER Jr (eds), *Handbook of*
- Suruda A, Schulte P, Boeniger M, Hayes RB, Livingston GT, Steenland K et al. 1993. Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2:453–60.
- Swan SH, Kruse RL, Liu F, Barr DB, Drobnis EZ, Redmon JB, Wang C, Brazil C, Overstreet JW and the Study for Future Families Research Group, Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure, *Environmental Health Perspectives*, 111(12), 14781484, 2003 (<http://ehp.niehs.nih.gov/members/2003/6417/6417.pdf>);
- US Environmental Protection Agency, 2,4D summary (reregistration), Washington, D.C., June 2004 (<http://www.epa.gov/oppsrrd1/reregistration/24d/summary.htm>)
- Veleminsky J. y T. Gichner. 1992. Methods to assess adverse effects on plants. En: Tardiff R.G. (Ed.) *SCOPE 49 - Methods to Assess Adverse Effects of Pesticides on Non-target Organisms*. Scientific Committee On Problems of the Environment
- Vilchez, M. L., F. Mañas y D. Aiassa. 2017. Genotoxicidad de Agroquímicos en la Provincia de Córdoba, Argentina. Editorial Académica Española. 51pp. ISBN 978-3-639-78870-9
- Wild CP, Kleinjans J. 2003. Children and increased susceptibility to environmental carcinogens: evidence or empathy? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 12:1389-394.
- Wu P, Li C, Chen J, Zheng C, Hou X. 2012. Determination of cadmium in biological samples: An update from 2006 to 2011. *App Spectrosc Rev.* 47:327-70. <http://dx.doi.org>

Río Cuarto, 28 de noviembre de 2023.

Dra. Delia AIASSA
MP 1177