



**RED POR UNA AMERICA LATINA
LIBRE DE TRANSGENICOS**

BOLETÍN N° 845

SE HA DEMOSTRADO QUE EL GLIFOSATO ALTERA EL MICROBIOMA INTESTINAL AL INHIBIR LA VÍA DEL SHIKIMATO

La enfermedad del hígado graso y la muerte del tejido hepático también se confirmaron en ratas alimentadas con dosis reguladas permitidas y, por lo tanto, supuestamente seguras del herbicida.

Informe: Claire Robinson -GM Watch

El mecanismo principal de cómo el herbicida glifosato mata a las plantas es mediante la inhibición de una enzima llamada EPSPS, que es parte de una vía bioquímica conocida como vía shikimato. La vía del shikimato es responsable de la síntesis de ciertos aminoácidos aromáticos que son vitales para la producción de proteínas, los componentes básicos de la vida. Cuando se bloquea la síntesis de los aminoácidos aromáticos, la planta muere.

Esta ruta metabólica está presente en plantas y microorganismos, por lo que la industria y los reguladores han afirmado que el glifosato no es tóxico para los seres humanos. [1] Pero, ¿afecta el glifosato a las bacterias intestinales que si tienen la vía del shikimato?

Se ha descubierto que los desequilibrios en las bacterias intestinales están relacionados con muchas enfermedades, como el cáncer, la diabetes tipo 2, la obesidad y la depresión, por lo que esta pregunta es relevante, y si resulta ser positiva, el glifosato podría alterar al microbioma intestinal, y producir los desequilibrios señalados arriba.

El estudio publicado en el sitio de revisión previa por pares BioRxiv, hecho con ratas por un equipo internacional de científicos con sede en Londres, Francia, Italia y los Países Bajos, dirigido por el Dr. Michael Antoniou del King's College London ha demostrado que si hay impactos, más allá de toda duda

Se alimentó ratas hembras (12 por grupo) con una dosis diaria de glifosato o una formulación Roundup aprobada en Europa (llamada MON 52276), a las que se les administró glifosato y Roundup a través del agua potable.

Las ratas tuvieron una ingesta diaria de glifosato de: 0,5 mg, 50 mg y 175 mg / kg de peso corporal por día (mg / kg pc / día), que representan respectivamente la ingesta diaria aceptable de la UE (IDA), el nivel de efectos adversos no observados de la UE (NOAEL) y el NOAEL de Estados Unidos.

Aunque algunos estudios previos también han informado cambios en el microbioma intestinal de animales de laboratorio expuestos al glifosato y / o Roundup, ninguno utilizó técnicas de perfil molecular más profundas (multi-ómicas), que si fueron utilizadas en este estudio.



Los investigadores encontraron que:

- El herbicida Roundup y su ingrediente activo glifosato causa un aumento dramático en los niveles de dos sustancias en el intestino: ácido shikímico y ácido 3-deshidroeshíquímico, lo que es una indicación directa de que la enzima EPSPS de la vía del ácido shikímico ha sido severamente inhibida. Esto no se encontró en las ratas que sirvieron de control
- Tanto el Roundup como el glifosato afectaron el microbioma en todas las dosis probadas, lo que provocó cambios en las poblaciones bacterianas.
- Efectos adversos en todas las dosis probadas, refutando las suposiciones de los reguladores de que estos niveles de ingesta de glifosato no tienen ningún efecto adverso.

Análisis completo único

El aspecto único del nuevo estudio es que se llevó a cabo un análisis más completo que nunca para ver si los cambios en el microbioma intestinal podrían afectar la salud de las ratas. Los investigadores aplicaron dos niveles de análisis para investigar los cambios:

- 1) un análisis metagenómico, que analizó la totalidad del ADN en el intestino y, por lo tanto, identificó todos los organismos presentes.
- 2) un análisis metabolómico, que analizó las alteraciones en la bioquímica del entorno del microbioma intestinal.

El Dr. Antoniou, líder de la investigación dijo que este efecto había sido previamente hipotetizado pero no probado: "Nuestro estudio proporciona la primera prueba de que el glifosato y el Roundup en estas dosis regulatorias permitidas y, por lo tanto, supuestamente seguras, inhiben la vía del ácido shikímico en las bacterias intestinales".

Estrés oxidativo

Los investigadores también observaron otros cambios en el metaboloma intestinal que son indicativos de estrés oxidativo, un tipo de desequilibrio que puede provocar mutaciones en el ADN, daño a las células y tejidos y enfermedades como el cáncer. Las bacterias intestinales responden al estrés oxidativo produciendo ciertas sustancias que lo combaten. [2]

Biomarcadores de exposición al glifosato

El Dr. Antoniou dijo que el estudio ha abierto nuevos caminos al identificar el primer biomarcador de la exposición al glifosato, que podría ser relevante para los humanos: "Nuestros hallazgos sugieren que deben realizarse con urgencia estudios en poblaciones humanas para mostrar si existe una correlación entre los niveles de glifosato y shikimato. Si se encuentra tal correlación, entonces los niveles de shikimato podrían usarse como un indicador de los efectos biológicos de la exposición al glifosato".

Esto significa que es posible ver si una determinada enfermedad en una persona está asociada con la exposición al glifosato al observar su microbioma fecal, aunque no se pudo establecer un vínculo causal entre la enfermedad y el glifosato.

Además, los resultados mostraron distintos cambios en el perfil de las poblaciones de bacterias intestinales. Estos cambios en las especies bacterianas, si se confirman mediante estudios adicionales, también podrían actuar como biomarcadores adicionales de exposición al glifosato y al Roundup.

Vemos cambios definitivos y consistentes en todas las dosis de MON 52276 y glifosato. Se encontraron cambios en las poblaciones bacterianas incluso con la ingesta diaria aceptable (IDA), que los reguladores



creen es un nivel que se puede ingerir a diario a largo plazo sin efectos adversos.

“Esto, a largo plazo puede haber implicaciones para la salud. Actualmente, la ciencia no comprende lo suficiente sobre cuáles podrían ser las consecuencias biológicas y para la salud de estos cambios, pero las alteraciones son en sí mismas un motivo de preocupación”, dijo Dr. Antoniou

Daño hepático en ratas alimentadas con Roundup y glifosato

El estudio también reveló que Roundup y, en menor medida, el glifosato, dañaron el hígado y los riñones de las ratas, incluso durante el período de estudio relativamente corto de 90 días. El examen histopatológico (microscópico) del hígado mostró que las dos dosis más altas de Roundup causaron un aumento estadísticamente significativo y dependiente de la dosis en las lesiones, cambios en la enfermedad del hígado graso y necrosis (muerte del tejido).

En el grupo tratado con glifosato, también hubo un aumento en la incidencia de este daño hepático, pero no a un nivel estadísticamente significativo. Por el contrario, ninguno de los animales de control mostró los mismos efectos en el hígado, por lo que los cambios en los animales alimentados con glifosato pueden ser biológicamente significativos. Como afirman los autores, es posible que no alcanzaran significación estadística porque la cantidad de animales era demasiado baja y la duración de la exposición demasiado corta. Si el estudio hubiera durado un mes o dos más, podrían haber resultado en una significación estadística para el glifosato.

Los hallazgos de la enfermedad del hígado graso confirman y amplían las observaciones de un estudio anterior del equipo del Dr. Antoniou. En un estudio anterior, a las ratas se les administró una dosis de Roundup que fue asombrosamente 125.000 veces menor, según la dosis de glifosato, que el grupo de dosis más baja en la nueva investigación. Sin embargo, fueron alimentados con esta dosis durante un período más largo de dos años. Esta dosis más baja también provocó la enfermedad del hígado graso. "Ahora sabemos que una dosis más baja de Roundup durante un tiempo más largo o una dosis más alta durante un tiempo más corto produce el mismo resultado", dijo el Dr. Antoniou.

Disfunción renal

Hubo aumentos claros en la disfunción renal (lesiones, mineralización y necrosis) en los grupos que revieron tanto Roundup como glifosato, pero en su mayoría no fueron estadísticamente significativos. De nuevo, esto puede deberse a que había muy pocos animales o que el estudio fue demasiado corto. Cualquiera que desee replicar estos efectos en otros estudios debe ampliar la duración del estudio y utilizar un mayor número de animales para ver si se produce un daño grave a los riñones a largo plazo.

Bioquímica sanguínea

Los investigadores esperaban que los signos de daño a la función hepática y renal en los grupos Roundup y, en menor medida, en los grupos de glifosato se reflejaran en la bioquímica sanguínea. Sorprendentemente, se encontró pocos cambios en este nivel. El Dr. Antoniou comentó: "Si bien las mediciones bioquímicas de la sangre se utilizan de forma rutinaria para evaluar la disfunción hepática o renal en humanos, son métodos relativamente toscos que podrían pasar por alto los efectos de los pesticidas. Y así fue como lo demostró nuestro estudio.

“Pero al hacer cientos de mediciones, vimos toxicidad hepática causada por el glifosato y el Roundup. Vimos todos estos cambios después de solo 90 días de alimentación, a niveles que los reguladores dicen que no producen efectos adversos.”

“Nuestro estudio muestra que las mediciones fisiológicas y bioquímicas más superficiales no son lo



suficientemente profundas. Debemos utilizar métodos de análisis multiómicos de vanguardia como parte del proceso de evaluación de riesgos, para asegurarnos de que no perdemos nada de importancia para la salud pública".

Hasta ahora, los reguladores no han incorporado estos métodos en el proceso de evaluación de riesgos.

¿Nuevo mecanismo para el vínculo glifosato-cáncer?

En 2015, el glifosato fue clasificado como probable carcinógeno por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Los expertos de la agencia identificaron el estrés oxidativo y la genotoxicidad (daño al ADN) como posibles mecanismos.

El nuevo estudio propone un nuevo mecanismo a través del cual la exposición a herbicidas a base de glifosato puede causar cáncer. Los animales alimentados con Roundup y glifosato mostraron niveles elevados de ácido shikímico en sus intestinos. El ácido shikímico puede tener muchos efectos biológicos diferentes, incluida la protección del cuerpo al estrés oxidativo. Pero también se ha propuesto como promotor del cáncer, y un estudio reciente descubrió que el shikimato puede estimular la proliferación de células de cáncer de mama humano. Los autores afirman en su artículo, "El nuevo mecanismo de acción del glifosato en el microbioma intestinal que describimos en el estudio presentado aquí podría ser de relevancia en el debate sobre la capacidad del glifosato para actuar como carcinógeno".

El poder de la multi-ómica

Este artículo "demuestra el poder del uso de perfiles moleculares multiómicos para revelar cambios en el microbioma intestinal después de la exposición a contaminantes químicos que de otro modo se perderían usando métodos analíticos más estándar y menos completos".

Los investigadores identificaron el primer biomarcador de los efectos del glifosato en el microbioma intestinal de la rata, a saber, un marcado aumento de shikimato y 3-deshidrosikimato, que indica inhibición de la enzima EPSPS de la vía del shikimato. Además, encontraron niveles elevados de ciertas sustancias que sugerían una respuesta al estrés oxidativo. También mostraron que el Roundup y el glifosato causaron cambios distintos en el perfil de las poblaciones de bacterias intestinales, que también podrían actuar como biomarcadores adicionales de exposición al glifosato y al Roundup.

Los investigadores concluyeron: "Aunque se necesitan más estudios para comprender las implicaciones para la salud de la inhibición del glifosato de la vía del shikimato en el microbioma intestinal, nuestros hallazgos se pueden utilizar en estudios epidemiológicos ambientales para comprender si el glifosato puede tener efectos biológicos en las poblaciones humanas".

El nuevo estudio (revisión previa por pares):

Mesnager et al (2019). La metagenómica y la metabolómica de escopeta revelan que el glifosato altera el microbioma intestinal de las ratas Sprague-Dawley al inhibir la vía del shikimato. BioRxiv. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/870105v1.full>

Notas

1. En el anexo final al Informe de evaluación de la renovación sobre el glifosato (octubre de 2015), pág. 23, el Estado miembro ponente Alemania y el Estado miembro co-ponente Eslovaquia afirman, basándose en afirmaciones de la industria, "La acción en la vía del ácido shikímico es exclusiva del glifosato y la ausencia de esta vía en los animales es un factor importante de su baja toxicidad en vertebrados".



2. Se encontraron niveles elevados de γ -glutamylglutamina, cisteinilglicina y valilglicina en el intestino.