

# De la primavera silenciosa a la noche silenciosa: agroquímicos y el Antropoceno

*Autores:* Tyrone B. Hayes y Martin Hansen

## Resumen

Vivimos en el Antropoceno, el primer momento de la historia de la Tierra en el que los químicos sintéticos, creados por seres humanos, están dañando al planeta y contribuyendo a una mayor pérdida de biodiversidad. Los pesticidas son un problema concreto en este sentido. Las prácticas agrícolas cambiaron drásticamente después de la Segunda Guerra Mundial. Los métodos de producción de nitrógeno para la fabricación de explosivos se adaptaron para su uso como fertilizantes en agricultura. Además, los químicos utilizados para combatir insectos portadores de enfermedades durante la Segunda Guerra Mundial se adaptaron para el control de plagas de insectos. Por último, los herbicidas utilizados como defoliantes para destruir los suministros de comida y apoyar a los soldados combatientes que utilizaban los bosques como refugio, se modificaron para controlar las malas hierbas. El uso intensivo de pesticidas en agricultura ha conducido a una exposición mundial a estos químicos. Transportados por el agua, el aire y los animales migratorios, se puede encontrar pesticidas en las reservas de agua potable, la atmósfera, la cima de las montañas o incluso en áreas remotas del Ártico donde no se utilizan. La exposición generalizada a agroquímicos ha alterado los paisajes y ecosistemas alrededor del mundo. Además de matar directamente a organismos no objetivo, los organismos objetivo y no objetivo pueden desarrollar resistencia a los pesticidas, dando lugar a acervos génicos alterados. Además, datos emergentes demuestran que incluso las concentraciones bajas (consideradas anteriormente como «no tóxicas») de pesticidas pueden tener un impacto en la salud, la fisiología, la reproducción y el desarrollo a través de efectos disruptores endocrinos. El desarrollo de cultivos modificados genéticamente resistentes a pesticidas y que producen ellos mismos estos pesticidas, y los incentivos económicos de las compañías químicas que producen organismos modificados genéticamente (OGM) han dado lugar a aplicaciones de pesticidas en aumento. Probablemente no hay ningún lugar en el mundo al que no le afecten los pesticidas. La solución es la adopción de prácticas de control de plagas integradas que reduzcan el uso de químicos y fertilizantes en agricultura y la separación de la agroquímica y la industria de las semillas.

**Área de conocimiento:** Transiciones de sostenibilidad

**Palabras clave:** pesticidas, disrupción endocrina, agricultura

**Cómo citar:** Hayes TB, Hansen M. *De la primavera silenciosa a la noche silenciosa: agroquímicos y el Antropoceno* (original: «*From silent spring to silent night: Agrochemicals and the anthropocene*»). *Elem Sci Anth.* 2017;5:57. DOI: <http://doi.org/10.1525/elementa.246>

## 1. Introducción

Estamos en el Antropoceno, experimentando la que probablemente es la sexta extinción masiva del planeta. La actual, es la primera causada por una sola especie, el ser humano. Los contaminantes químicos del medio, especialmente los pesticidas, están jugando un papel fundamental en el Antropoceno. Existen más de 85000 químicos sintéticos en la actualidad (USEPA, 2014, USEPA, 2016b, NIH, 2014, USEPA). Estos químicos representan compuestos utilizados en todos los ámbitos de la vida y pueden acabar en el medio que nos rodea (el aire, el agua, el suelo o los tejidos biológicos). Incluso los productos de cuidado personal (incluyendo los farmacéuticos) persisten en el medio (Yamamoto et al., 2009, D'Abrosca et al., 2008). Aunque hay muchas fuentes y tipos de químicos en el medio, los pesticidas son especialmente preocupantes por su aplicación directa en grandes cantidades, principalmente en la industria agrícola. La Agencia de Protección Ambiental de los EEUU define los pesticidas como «substancias o mezclas de substancias cuyo fin consiste en prevenir, destruir, repeler o mitigar plagas. Cualquier sustancia o mezcla de substancias concebidas como fitoreguladores, defoliantes, desecantes o cualquier estabilizador de nitrógeno» (USEPA, 2015c) e incluye herbicidas, fungicidas, nematocidas, rodenticidas y agentes que matan bacterias y virus. En los últimos 75 años, ha habido un aumento dramático de pesticidas y continúa subiendo. Se utiliza aproximadamente 2,3 mil millones de kg de pesticida cada año en el mundo, 0,45 mil millones de kg de ellos sólo en los EEUU cada año (Alavanja, 2009, USEPA, 2017, USEPA, 2015b). Allí, se ha observado evidencias de que los pesticidas han alterado el acervo génico de los organismos analizados y a través de efectos tóxicos directos y de los así llamados «efectos de dosis baja» (efectos en baja concentración considerados seguros) se han alterado paisajes y poblaciones en todo el mundo (referenciadas en este documento). El impacto de estos químicos en organismos no analizados y su impacto en la salud ambiental y pública son una preocupación en crecimiento. Aquí examinamos: 1) el uso generalizado, transporte y persistencia de pesticidas en el medio ambiente; 2) la preocupación creciente de los efectos de baja dosis de pesticidas como los disruptores endocrinos: efectos en la reproducción, desarrollo, transmisión de enfermedades y otros efectos a largo plazo, epigenéticos y transgeneracionales y 3) la trayectoria del uso de los pesticidas y soluciones a estos problemas.

## 2. Historia del uso de químicos en la agricultura

La agricultura ha formado parte de la civilización desde hace 10 mil años (IUPAC, 2010). Aunque los pesticidas se llevan utilizando desde hace 4500 años, al principio su uso se limitaba básicamente a compuestos inorgánicos, como el sulfuro y el cobre, o incluso a extractos de plantas (por ejemplo la piretrina). Sin embargo, a mediados de la década de 1900, se desarrollaron nuevos pesticidas sintéticos (IUPAC, 2010). Uno de los insecticidas sintéticos más conocidos es, por ejemplo, el *dicloro difenil tricloroetano* (DDT), sintetizado por primera vez en 1874. El DDT tuvo éxito por su bajo precio, por su insolubilidad en agua (de forma que no se lavaba), su persistencia (de modo que no tenía que aplicarse con frecuencia) y por ser un pesticida de bajo espectro. La efectividad del DDT se descubrió durante la Segunda Guerra Mundial, momento en que se utilizó para combatir garrapatas y pulgas que transmitían el tifus en Europa. Al final de la guerra, el DDT se empezó a utilizar en agricultura (USEPA, 2015a), cuando se producían más de 36 millones de kg por año, utilizados en todo el planeta. Igualmente, el popular herbicida 2,4-D se descubrió en periodo de guerra (Peterson et al., 2016). El 2,4-D era uno de los compuestos activos del «Agente Naranja» y se utilizó como herbicida para destruir cultivos y privar de alimentos a las poblaciones (como en la guerra de Vietnam). Más tarde también encontró un uso en

agricultura (como herbicida para el control de malas hierbas) después del periodo de guerra. Se desarrollaron también otros pesticidas de uso generalizado en esta época, incluyendo herbicidas ampliamente utilizados como la atrazina (presentada en 1958) y el glifosato entre otros.

En los EEUU, la Agencia de Protección Ambiental (EPA por sus siglas en inglés) regula los pesticidas y es responsable de la seguridad y el riesgo que suponen para el medio ambiente y la salud humana. La EPA surgió en 1972 bajo la administración de Nixon. Antes de la EPA, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y el Departamento de Agricultura (USDA) tenían la responsabilidad de valorar y evaluar la seguridad de los pesticidas, aunque había poca regulación. El Acta federal de insecticidas, fungicidas y rodenticidas (FIFRA) de 1947 formuló una regulación más estricta, pero esta orden no se hizo realidad hasta el establecimiento de la EPA 25 años más tarde. Por tanto, muchos pesticidas utilizados en agricultura actualmente nunca se examinaron correctamente antes de su registro y uso generalizado. Esta historia dejó a la EPA con más de 80 mil químicos por evaluar, incluyendo (según la propia EPA) 1235 ingredientes activos para la formulación de 16810 productos pesticidas, representados en 46147 productos distribuidos. Además, muchos de los problemas asociados con el sobreuso de pesticidas, como los efectos disruptores endocrinos de baja concentración (considerados no tóxicos por los estándares toxicológicos tradicionales), se han reconocido sólo en las últimas dos décadas (**Vandenberg et al., 2013, Vandenberg et al., 2012**). Por tanto, incluso los químicos que han sido evaluados y revisados y que son considerados «seguros» podrían causar un daño no reconocido anteriormente en la biodiversidad o en organismos vivos del medio.

La magnitud de la amenaza de los pesticidas se puede observar cuando se considera el auténtico número de ingredientes activos, formulaciones y mezclas ambientales que no se han examinado o evaluado adecuadamente. Lo que es más, el uso, la persistencia, el transporte y la bioacumulación generalizados en la biomagnificación de la fauna y la cadena alimentaria de estos químicos vuelven aún más preocupante su impacto.

### **3. Alcance de la contaminación química**

#### **3. a. Uso generalizado**

Se estima que se utilizan unos 2,3 mil millones de kg de ingredientes pesticidas activos al año en todo el mundo, un 22% de ellos en EEUU (**USEPA, 2017**) Por poner un ejemplo, el DDT se aplicó con intensidad durante tres décadas en agricultura y en el marco público y militar contra insectos para controlar enfermedades ligadas a ellos. Después de 1972, muchos países restringieron el uso de DDT y después la Convención de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes de **2010** restringió su uso al control de mosquitos portadores (Anónimo, 2010). Aun así, sin embargo, se estima que el volumen de producción mundial actual de DDT es de 3,3 millones de kg (**Convención de Estocolmo 2010**). De forma similar, el glifosato, la atrazina y el 2,4-D son los tres herbicidas más aplicados y también los producidos en mayores volúmenes con un uso anual combinado estimado de aproximadamente 135 millones de kg sólo en EEUU (**USEPA, 2017**). La atrazina se utiliza en el sector agrícola, el 2,4-D en sectores agrarios y no agrarios (hogares, jardines e industria) y el glifosato también en ambos (**USEPA, 2017**).

### **3.b. Persistencia en el medio ambiente**

Además de las preocupaciones asociadas al auténtico volumen de ingredientes pesticidas producidos y utilizados cada año, su persistencia en el medio ambiente levanta aún más inquietud. Aunque se evalúa la persistencia ambiental antes de dar paso a su aprobación, los pesticidas, sus residuos y los productos de transformación están omnipresentes en las aguas freáticas, el aire y los sedimentos (**Fenner et al., 2013**). Los procesos de eliminación de pesticidas incluyen el transporte (por ejemplo, la volatilización y la deposición atmosférica), los procesos abióticos (como la absorción y la fotólisis) y procesos bióticos (como los de microorganismos y plantas). Las bacterias y los hongos del suelo han demostrado ser los más prometedores para degradar el DDT, pero aun así este y sus residuos de transformación, como el DDE y el DDD, persisten en el medio (**Yang et al., 2013, Turgut et al., 2012, Yang et al., 2012**), los animales (**Beyer and Krynetsky, 1989**) y en humanos (**Saoudi et al., 2014**) durante décadas, si no más. Algo similar ocurre con los microorganismos nativos habitados, claves para los procesos de eliminación de los tres herbicidas más populares, aunque la vida media de la degradación va de unas semanas a meses (**Borggaard and Gimsing, 2008, Boivin et al., 2005**). Los metabolitos generados pueden sobrevivir a la degradación ambiental, migrar a reservas de agua y ejercer acciones toxicológicas similares o diferentes (ver por ejemplo **Sanderson et al., 2002**). Por tanto, evaluar el impacto de productos de transformación también es importante.

### **3.c. Transporte a localizaciones remotas**

Además del uso y la persistencia generalizados, los pesticidas también son una amenaza significativa porque se diseminan mucho más de allá del punto de aplicación. Los pesticidas y sus subproductos, como el DDT y el DDE, se han transportado a localizaciones remotas (**Simonich and Hites, 1995**) como el Ártico (**Thomas et al., 1992**) y cimas de montañas (**Devi et al., 2015, Dockalova et al., 2015, Mast et al., 2007, Ren et al., 2014, Yang et al., 2013**) a través de la deposición atmosférica (**Bailey et al., 2000, Halsall et al., 1998**), corrientes oceánicas, magnificación en redes alimentarias y animales migratorios e incluso en cortezas de árboles en todo el mundo (**Bailey et al., 2000, Blais et al., 2005, Kallenborn et al., 2013**). Los patrones de migración animal (**Deshpande et al., 2016, Dorneles et al., 2015**) y los cambios climáticos (incluyendo aumentos en la temperatura global y alteraciones en las corrientes oceánicas) pueden incrementar el transporte de pesticidas (**Gong et al., 2015, Nadal et al., 2015**). Los tres herbicidas aplicados más comunes, la atrazina, el glifosato y el 2,4-D, son menos susceptibles al transporte hacia lugares remotos debido a su baja volatilidad. No obstante, se ha encontrado atrazina en las aguas marinas y el hielo del Ártico (**Jablonowski et al., 2011, Chernyak et al., 1996**) y puede viajar más de 1000 kilómetros llevada por el polvo y transportada en nubes con una caída en precipitaciones de 0,225 kg por año sólo en los EEUU (**Thurman and Cromwell, 2000, Mast et al., 2007**).

### **3.d. Bioacumulación y biomagnificación**

Una vez que se ha contaminado un organismo, los pesticidas pueden transferirse biológicamente (**Becker et al., 1992, Blomqvist et al., 2006, Ewins et al., 1992, Furusawa and Morita, 2001, Furusawa, 2002, George et al., 2006, Kamata et al., 2009, Kamata et al., 2013, Meiser et al., 2003**). Es probable

encontrar residuos de pesticidas en todos los organismos de mayor tamaño de la tierra, incluyendo árboles (**Simonich y Hites, 1995**). Los pesticidas, especialmente los xenobióticos lipofílicos como el DDT y sus residuos, se acumulan en tejidos animales y se biomagnifican en redes alimentarias a niveles tróficos más altos (**Alexander, 1999, Woodwell et al., 1967**). Por ejemplo, el DDT y sus residuos están presentes en los pingüinos Adélie (*Pygoscelis adeliae*) (**Geisz et al., 2008**), los leones marinos de los Galápagos (*Zalophus wolleabeki*) (**Alava et al., 2011b, Alava et al., 2011c**), las orcas (*Orcinus orca*) (**McHugh et al., 2007**), los gusanos de tierra (*Aporrectodea turgida*) (**Beyer and Krynitsky, 1989**), y las águilas calvas (*Haliaeetus leucocephalus*) (**Stokstad, 2007**) entre otros. Lo que es más, los pesticidas pueden transmitirse a las crías, incluyendo el transporte a través de la placenta (**Adetona et al., 2013, Elserougy et al., 2013, Li et al., 2014, Perera et al., 2003, Tyagi et al., 2015**), a través de la leche materna (**Al-Saleh et al., 2012**), y también puede encontrarse en la clara de huevo de los pájaros (**Faruga et al., 2008, Furusawa and Morita, 2001**), reptiles (**Alava et al., 2011a**) y peces (**Faruga et al., 2008, Lorenzen et al., 2003**).

Así, aumenta la inquietud sobre la verdadera cantidad de pesticidas dispersos en el medio cada año, su transporte extensivo y la persistencia de estos químicos. Probablemente no hay ningún hábitat, localización geográfica u organismo que esté libre de esta exposición a los pesticidas. Incluso si los organismos pudieran migrar lejos de las fuentes de contaminación, la persistencia en los tejidos biológicos de muchos pesticidas y la transmisión de padres a crías significa que incluso los individuos que no están expuestos directamente siguen en riesgo.

## 4. Efectos de dosis bajas

### 4.a. Resistencia

Además de los impactos adversos directos de los pesticidas en organismos no objetivo (como los efectos nocivos del maíz BT (modificado genéticamente para producir toxinas de la bacteria *Bacillus thuringiensis*) en la mariposa monarca y en otras mariposas y polillas «no objetivo» (**Lang y Otto, 2010, Perry et al., 2010**) y el papel propuesto de insecticidas neonicotinoides en el descenso de la miel de abeja (**Chaimanee et al., 2016, Christen et al., 2016, Hladik et al., 2016, Long and Krupke, 2016**), entre otros, los pesticidas también pueden alterar la evolución adaptativa, y por tanto también la estructura genética, de organismos objetivo y no objetivo.

El uso generalizado de pesticidas puede conducir a la evolución de la resistencia en organismos objetivo y no objetivo. Como resultado de un uso intenso de herbicidas e insecticidas en agricultura, han evolucionado muchos organismos resistentes en los últimos 70 años.

Ya en 1897 se atisbó la resistencia a insecticidas (**Forgash, 1984**), pero sólo se conocían 12 insectos resistentes a insecticidas en 1946. Sin embargo, de 1946 a 1954 (siguiendo el uso en aumento de pesticidas después de la Segunda Guerra Mundial), se descubrieron entre una y dos nuevas especies resistentes por año y, en 1980, ya se contaban 428 insectos y arañas resistentes. El 60% de las especies resistentes fueron plagas agrícolas en ese momento, así que el uso generalizado de insecticidas en agricultura que empezó después de la Segunda Guerra Mundial contribuyó significativamente a la evolución de especies resistentes. De hecho, de las 25 plagas de insectos más dañinas, 17 eran resistentes a insecticidas (**Forgash, 1984**). Aunque la resistencia depende tanto de factores genéticos como

biológicos, la frecuencia de aplicación, distribución y cantidad de pesticida también son factores importantes. Históricamente, la respuesta a la resistencia de los insecticidas consistía en aplicar más químicos con más frecuencia y amplitud, precipitando así la evolución de la resistencia.

La resistencia al DDT de los insectos fue uno de los primeros casos de resistencia documentados. La evolución de la resistencia al DDT se observó ya en 1946 (**Incho y Deonier, 1947, Barber et al., 1948**). Aunque el DDT se utilizaba por varias razones, su uso en agricultura precipitó la evolución de insectos resistentes. Se ha documentado la resistencia a otros pesticidas, incluyendo a piretrinos y ivermectinas (**Dai et al., 2015, Ishak et al., 2015**). De hecho, algunos insectos desarrollan resistencia cruzada a múltiples insecticidas y, en algunos casos, a pesticidas con mecanismos diferentes de acción (**Ishak et al., 2015**). Aunque la resistencia cruzada (con la que los insectos desarrollan la habilidad de metabolizar los insecticidas a través de las enzimas P450) es común, en muchos casos la resistencia múltiple se debe a la selección independiente a través de la inducción de glutatión reductasa (**Han et al., 2016, Jacquet et al., 2015, Kamita et al., 2016, Pavlidi et al., 2017, Yang et al., 2016, Clements et al., 2017**). Las dañinas consecuencias de la evolución de la resistencia a los insecticidas no se manifiesta sólo en el daño a cultivos y el uso de aun más insecticida (que conduce a una evolución de la resistencia aún más rápida y generalizada), sino también en impactos adversos a la salud pública, como la progresión de resistencia a insecticidas en insectos portadores de enfermedades humanas (como la malaria, la fiebre amarilla, el dengue y el virus Zika) (**Mulamba et al., 2014, Dang et al., 2015a, Dang et al., 2015b, Dang et al., 2015c, Dykes et al., 2015, Ishak et al., 2015, Owusu et al., 2015, Dalla Bona et al., 2016**).

Igualmente, el uso intenso de herbicida en agricultura ha llevado a la evolución de plantas adventicias resistentes a los herbicidas, que también empezó después de la Segunda Guerra Mundial. El registro más antiguo de resistencia a herbicidas data de 1957, cuando se descubrieron zanahorias resistentes al 2,4-D (**Shaner, 2014, Shaner and Beckie, 2014**). El 2,4-D es un herbicida que se descubrió durante la Segunda Guerra Mundial y que se utilizó más tarde como un componente del Agente Naranja para destruir cultivos de poblaciones objetivo en el Sureste Asiático. En 1968, sin embargo, el uso generalizado de herbicidas triazina (como atrazina) condujo a la evolución del senecio resistente a la triazina (*Senecio vulgaris*) (**Burgos et al., 2013, Busi et al., 2013, Shaner, 2014, Shaner and Beckie, 2014**). La resistencia fue resultado de una mutación en el objetivo de la triazina y fue heredado maternalmente. El senecio y otras hierbas resistentes a la triazina sucumbieron a otros herbicidas, sin embargo. Aumentó la inquietud sobre los herbicidas debido a que aparecieron múltiples cepas de hierbas resistentes. Entre 1970 y 1995, fueron apareciendo al menos cuatro nuevas hierbas resistentes a la triazina por año, y en 1995, se había identificado 191 hierbas. Para 2013, se había descrito más de 400 hierbas resistentes, incluyendo muchas con resistencia a múltiples herbicidas (**Varanasi et al., 2015, Owen et al., 2014, Shaner, 2014, Senseman y Grey, 2014**). Curiosamente, muchas de las especies de hierbas con múltiples resistencias lo son como resultado de alteraciones en la respuesta al glutatión (**Cummins et al., 2013, Ma et al., 2016, Ma et al., 2013, Yu y Powles, 2014**), el mismo mecanismo que subraya la resistencia cruzada a insecticidas en insectos (mirar las referencias arriba).

Además, el cambio climático aumenta la tasa de metabolismo del herbicida y la frecuencia de hierbas resistentes (**Matzrafi et al., 2016**). Para redundar en el tema, cuando los mosquitos (*Aedes aegypti*) se exponen a herbicidas como la atrazina en estado de larva, se pueden convertir en resistentes a los insecticidas cuando se vuelven adultos (**Jacquet et al., 2015**). Estas especies son portadoras de la fiebre amarilla, el dengue y la fiebre chikungunya. Así, el sobreuso de herbicidas puede llevar a mayores

inquietudes de salud pública ya que hace que los insecticidas sean menos efectivos para controlar los insectos portadores.

#### **4.b. Disrupción endocrina**

Además de cambiar el paisaje genético a través de la evolución de plagas resistentes (**Mulamba et al., 2014, Gellatly et al., 2015, Kudom et al., 2015, Wanjala et al., 2015**) como resultado de su uso intenso y generalizado, muchos pesticidas también producen efectos adversos en el desarrollo, crecimiento y reproducción en concentraciones muy por debajo de los niveles considerados tóxicos anteriormente. En particular, los efectos disruptores endocrinos que se han identificado en estudios de laboratorio controlados, tienen una correlación con efectos sobre la fauna expuesta y se asocian con efectos adversos en la salud humana (referencias más abajo). La disrupción endocrina puede darse a través de una serie de mecanismos, incluyendo aumento o decrecimiento de la producción hormonal y/o la media de vida de la hormona, o a través del vínculo con receptores hormonales (agónicos o antagonicos) e inhibiendo, induciendo o aumentando la acción hormonal. Estos efectos son especialmente preocupantes, ya que los efectos de disrupción endocrina de los pesticidas pueden ser impredecibles, debido a mecanismos subyacentes de acción que no están relacionados con el mecanismo con el que el químico regula el organismo objetivo. Por ejemplo, el DDT mata insectos al abrir los canales de sodio del sistema nervioso que provocan espasmos y la muerte (**Holan, 1969**). Los efectos disruptores endocrinos del DDT en vertebrados, sin embargo, no están relacionados con este mecanismo.

El DDT es conocido especialmente por causar el adelgazamiento de las cáscaras de huevo de los pájaros (**Bitman et al., 1969, Burnett et al., 2013, Cecil et al., 1972, Cecil et al., 1971, Cecil et al., 1969, Holm et al., 2006**). Sin embargo, aun no se ha aclarado totalmente cuál es el mecanismo que subyace a este efecto. Estudios tempranos sugieren que los metabolitos del DDT inhibían la producción de prostaglandina en los pájaros conduciendo a una segregación decreciente de calcio por parte de la glándula de la cáscara (**Lundholm y Bartonek, 1992**), aunque otros estudios demostraron que el orto-para isómero del DDT (o,p' DDT) y al menos un metabolito (p,p' DDD) estimulaban la producción de prostaglandina en los úteros de los mamíferos (**Juberg y Lochcaruso, 1992**). Estudios más recientes sugieren que los efectos sobre el estrógeno del DDT conducen a capilares decrecientes y a una expresión de anhidrasa carbónica que conduce a una segregación de calcio reducida en los huevos por parte de la glándula de la cáscara en los pájaros (**Holm et al., 2006**).

Además, desvinculado de su mecanismo de acción en los insectos, el DDT y algunos de sus metabolitos inhiben la acción andrógena al inhibir y unirse al receptor androgénico (antagónico) (**Maness et al., 1998, Zhuang et al., 2012, Song et al., 2014, Monteiro et al., 2015, Rivero et al., 2015, Wong et al., 2015**). La inhibición de sucesos de desarrollo andrógeno-dependientes tiene efectos dramáticos en el desarrollo, incluyendo malformaciones reproductivas en machos en desarrollo y comportamiento y función reproductivos decrecientes en la fauna y los humanos expuestos (**Daxenberger, 2002**). Sin embargo, los metabolitos del DDT también pueden actuar como agonicos del estrógeno (mímicos) (**Gaido et al., 1997, Gaido et al., 2000, Miyashita et al., 2004, Hoekstra, 2006, Li et al., 2008, Naidoo et al., 2008, Katsu et al., 2010, Zhuang et al., 2012, Rivero et al., 2015**). Es difícil predecir los efectos, porque las afinidades de unión específicas del DDT y sus metabolitos con receptores de estrógeno y la

habilidad de estos compuestos para activar los receptores varían entre los tipos de receptores y las especies (Miyagawa et al., 2014, Tohyama et al., 2015).

Además, estos efectos duales del DDT y sus metabolitos (que actúan como antagónicos androgénicos y agónicos estrogénicos) vuelven difícil predecir el impacto de la exposición al desarrollo, la fisiología, la reproducción y la salud. A través de sus acciones estrogénicas, el DDT y sus metabolitos pueden producir una serie de efectos a través de los receptores de estrógeno ER $\alpha$ , ER $\beta$ , or ER $\gamma$  (Zhuang et al., 2012, Pestana et al., 2015). Los efectos incluyen la afeminación de machos durante la exposición en el desarrollo o durante la edad adulta (Sikka y Wang, 2008). Los metabolitos del DDT también estimulan las células del cáncer de mama *in vitro* (Zhuang et al., 2012) y se asocia la exposición al DDT con el cáncer de mama (Cohn et al., 2007, Soto and Sonnenschein, 2015). Lo que es más, la exposición durante el desarrollo (incluso *in utero*) puede afectar a los resultados más tarde en la vida (Cohen et al., 2007). Por ejemplo, la exposición al DDT *in utero* podría incrementar la posibilidad de desarrollar cáncer de mama en edad adulta (Cohn et al., 2007). Así, midiendo el DDT en tejidos de edad adulta se infravalora la exposición y los efectos (o se desvincula totalmente). Aunque los efectos del DDT en el cáncer de mama son correlacionales, el DDT y sus metabolitos afectan a las células del cáncer de mama receptoras positivas de estrógenos *in vitro* y disminuyen la proliferación y viabilidad de las células, aunque aumentan la invasividad (Pestana et al., 2015). Estos efectos múltiples del DDT, actuando como un antagónico de andrógenos y un agónico de estrógenos, también implican que la exposición puede producir una combinación de efectos desmasculinizadores y feminizadores dependiendo del tiempo de exposición y la mezcla de metabolitos, junto a otros pesticidas presentes durante la exposición. Lo que es más, los efectos complejos del DDT y sus metabolitos pueden causar partos prematuros por su alteración de estrógenos a ratios de progesterona (Longnecker et al., 2001).

El DDT y sus metabolitos también afectan al corticosteroide suprarrenal. El mitotano (o,p'DDD) destruye el tejido adrenocortical conduciendo a una producción de cortisol decreciente y, de hecho, se utiliza en el tratamiento clínico de la enfermedad de Cushing (Komissarenko et al., 1978). Otros metabolitos del DDT, como el o,p'DDT y el p,p'DDT actúan como antagónicos del glucocorticoide para el receptor glucocorticoide (Zhang et al., 2016). El o,p' DDT, el p,p' DDT, y el p,p' DDE *in vitro* pueden reducir la expresión de genes regulados de glucocorticoides (Zhang et al., 2016). Así que el DDT y sus metabolitos pueden inhibir los glucocorticoides al disminuir la síntesis y bloquear directamente la acción glucocorticoide en el receptor. Dado que los glucocorticoides tienen un papel significativo en la regulación de los genes supresores de los tumores (An et al., 2016, Barr et al., 2009), la interferencia con cortisol del DDT y sus metabolitos podría ser otra forma indirecta de que estos compuestos pudieran influenciar en la incidencia del cáncer. Además, aunque los mecanismos aún son desconocidos, el DDT también produce un efecto similar al de la fenestración dental asociado con la exposición glucocorticoide exógena en los anfibios (Hayes et al., 1997).

Por otra parte, diversos estudios demuestran que el DDT y sus metabolitos, al mezclarse con otros pesticidas, pueden aumentar la producción de glucocorticoides: Zimmer et al. (Zimmer et al., 2011) extrajeron contaminantes pesticidas de lotas (*Lota lota*) expuestas al medio salvaje y después aplicaron mezclas de pesticidas similares a las células H295R y examinaron la esteroidogénesis *in vitro*. Las mezclas que contenían DDT aumentaron la producción de cortisol en dosis bajas, y aumentaron el cortisol y el estradiol en dosis mayores, mientras que bajaban la producción de testosterona. Las mezclas



de pesticida también pueden aumentar la producción de glucocorticoides que conducen a la inmunosupresión y a tasas de enfermedad crecientes en anfibios (**Falso et al., 2015**).

El DDT y sus metabolitos afectan también al eje tiroideo. El DDT y sus metabolitos afectan a la acción de la tiroides a través de distintos mecanismos: provocan hipotiroidismo ((**Goldner et al., 2013**) al bajar los niveles hormonales de estimulación de la tiroides (Liu et al., 2014), lo que resulta en niveles de hormonas tiroideas circulantes más bajos (**Liu et al., 2011, Tebourbi et al., 2010, Yaglova y Yaglov, 2014**), y aumenta la expresión del receptor de hormonas tiroideas en el hipotálamo (que presuntamente aumenta la respuesta negativa y resulta en la bajada de producción tiroidea) (**Liu et al., 2011, Liu et al., 2014, Tebourbi et al., 2010**), reduciendo los niveles de proteína fijadora del plasma en la hormona tiroidea (**Liu et al., 2011, Liu et al., 2014**), aumentando las enzimas hepáticas que metabolizan las hormonas tiroideas (**Liu et al., 2011, Liu et al., 2014, Tebourbi et al., 2010**), reduciendo las enzimas que producen la hormona tiroidea (**Liu et al., 2014**) e inhibiendo la internalización del receptor de la TSI (**De Gregorio et al., 2011**). Dado el importante papel de las hormonas tiroideas en el crecimiento, metabolismo y desarrollo y función neuronal, por no mencionar el posible impedimento de mecanismos de comunicación cruzada entre las hormonas esteroides y tiroideas (**Duarte-Guterman et al., 2014**), estos efectos adversos son relevantes, especialmente considerando que el DDT y sus metabolitos pueden cruzar la placenta y afectar a los fetos en desarrollo (**Li et al., 2014, Lopez-Espinosa et al., 2010, Adetona et al., 2013, Elserougy et al., 2013, Torres-Sanchez et al., 2013**). El DDT y sus metabolitos también están relacionados con el descenso de la función tiroidea en la fauna (**Crain et al., 1997**).

De la misma manera, los herbicidas pueden actuar como disruptores endocrinos a través de mecanismos desvinculados a sus acciones en las plantas y, como se demuestra con la atrazina más abajo, también pueden funcionar a través de muchos mecanismos. Históricamente, había una falsa sensación de seguridad relacionada con la asunción de que los herbicidas que se dirigían a procesos específicos de las plantas no afectaban a animales. Se ha demostrado que esta asunción es falsa. Por ejemplo, la atrazina mata hierbas al inhibir la proteína implicada en el transporte electrónico del fotosistema II en objetivos de hierbas (**Chereskin et al., 1984**). Las especies cultivadas en las que se ha utilizado la atrazina (como el maíz) son resistentes a ella debido a la respuesta del glutatión (**Shimabuk et al., 1971**), el mismo mecanismo asociado a la evolución de la resistencia a herbicidas en plantas. Como los animales no llevan a cabo la fotosíntesis, parecía que los animales expuestos no se veían afectados por la atrazina, aunque no es el caso. La EPA de los EEUU ha determinado recientemente que la atrazina es dañina para plantas, peces, anfibios, reptiles, pájaros y mamíferos y que se superaron en diversas ocasiones niveles perjudiciales para el medio (**USEPA, 2016<sup>a</sup>**). De forma semejante, las evaluaciones de riesgos para la salud de la Oficina del Medio Ambiente del Estado de California incluyeron la atrazina y otros compuestos relacionados en la lista de toxinas reproductivas bajo la proposición 65 del Estado (**OEHHA, 2016**). Estas decisiones se basaban en los más de veinte años de estudio que demostraban que la atrazina es un potente disruptor hormonal endocrino de animales, a través de mecanismos que no están relacionados con este modo de actuación en las plantas.

La atrazina se identificó por primera vez como un disruptor endocrino en estudios llevados a cabo por el fabricante, que demostraban que aumentaba la incidencia de tumores mamarios en ratas (**Eldridge et al., 1999, Greiner et al., 2000, Ueda et al., 2005**) potencialmente a través de su capacidad para aumentar la producción de estrógenos. Estudios posteriores demostraron que los tumores mamarios de las ratas expuestas a atrazina eran en efecto estrógenodependientes (**Ueda et al., 2005**). Poco después, el

mecanismo con el que la atrazina induce la aromatasa y aumenta el estrógeno se apreció en líneas celulares humanas (Sanderson et al., 2002, Sanderson et al., 2001, Sanderson et al., 2000, Fan et al., 2007a, Fan et al., 2007b, Suzawa y Ingraham, 2008). La atrazina inhibe una fosfodiesterasa que resulta en AMPc, que a su vez aumenta la expresión genética de aromatasa (*cyp19*), y conduce a la producción excesiva e inadecuada de estrógenos. Este mecanismo es ubicuo en todas las clases de vertebrados (Hayes et al., 2011), pero otros efectos, como las bajadas en la producción y acción de andrógenos, también pueden observarse en distintas especies (Fraités et al., 2011, Victor-Costa et al., 2010, Rey et al., 2009, Rosenberg et al., 2008, Hecker et al., 2005, Friedmann, 2002, Stoker et al., 2000, Šimic et al., 1991, Babic-Gojmerac et al., 1989, Kniewald et al., 1980, Hayes et al., 2011, Hayes et al., 2010b, Hayes et al., 2006b, Hayes et al., 2002a).

Los efectos adversos de la atrazina sobre la reproducción se dan en los vertebrados en general (Hayes et al., 2011). Bajo condiciones experimentales controladas, la atrazina causa un declive en la producción de esperma de los peces (Moore and Waring, 1998), anfibios (Hayes et al., 2010b), reptiles (Rey et al., 2009), pájaros (Hussain et al., 2011) y mamíferos (roedores de laboratorio (Victor-Costa et al., 2010, Kniewald et al., 2000)) y se asocia con cantidades bajas de esperma y fertilidad decreciente en humanos (Swan et al., 2003) expuestos a la atrazina en niveles 24000 veces inferiores a los de trabajadores de granjas (Lucas et al., 1993). Todos estos efectos son probablemente el resultado del efecto inhibitorio de la atrazina en la producción y acción androgénica (citada arriba).

Los efectos estrogénicos también se reconocen en la evidencia creciente de que la atrazina feminiza a los peces y anfibios y resulta en ovocitos testiculares en peces (Tillitt et al., 2008), anfibios (Hayes et al., 2002b, Hayes et al., 2002c) y reptiles (De Solla et al., 2006). Seguramente bajo el mismo mecanismo (inducción de aromatasa), la atrazina aumenta la incidencia del cáncer de mama (Stevens et al., 1994) y la enfermedad de próstata en roedores (Stanko et al., 2010, Kniewald et al., 1978, Rayner et al., 2007). La exposición a la atrazina durante la gestación también puede llevar a enfermedades en la próstata de roedores neonatos (Stanko et al., 2010). La atrazina también se asocia con el cáncer de mama (Kettles et al., 1997) y está correlacionada con el aumento de 8,4 veces de la incidencia de cáncer de próstata en hombres que trabajan en fábricas de producción de atrazina (MacLennan et al., 2002).

La atrazina también produce anomalías reproductivas en vertebrados bajo condiciones de laboratorio controladas. Por ejemplo, la atrazina causa inversión sexual completa o parcial en peces (Tillitt et al., 2008, Suzawa and Ingraham, 2008), anfibios (Hayes et al., 2002a, Hayes et al., 2006b, Hayes et al., 2010b, Hayes et al., 2002b, Hayes et al., 2002c) y reptiles (De Solla et al., 2006). Se han documentado efectos similares en anfibios en la naturaleza (Reeder et al., 1998, Hayes et al., 2002b). Además, se han experimentado anomalías en caracteres sexuales secundarios (como penes pequeños) en reptiles expuestos bajo condiciones de laboratorio controladas (Rey et al., 2009). En humanos, la atrazina también está implicada en defectos de nacimiento (Winchester et al., 2009), muchos de ellos consistentes en una bajada de andrógenos y/o subida de estrógenos cuando los machos se exponen *in utero* (Waller et al., 2010). Estos efectos incluyen hipospadias, criptorquidismo y micropene, todos ellos relacionados con un declive de la exposición androgénica fetal (Gray et al., 1994, Kalfa et al., 2011, Sikka and Wang, 2008, Gray et al., 1998) o excesiva exposición fetal al estrógeno (Gray et al., 1998, Harrison et al., 1997, Palmer et al., 2009, Zhang et al., 2009, Agras et al., 2007, Kalfa et al., 2015, Sikka and Wang, 2008) y congruente con un mecanismo y efectos de la atrazina bien documentados en diversos vertebrados (Hayes et al., 2011). La atrazina también está correlacionada con gastroquiasis

(**Mattix et al., 2007, Waller et al., 2010**) que está asociada con un exceso en la producción de estrógeno durante el embarazo (**Lubinsky, 2012**).

Aunque muchos de los efectos de la atrazina se explican por su capacidad para inducir aromatasa, como el DDT, la atrazina actúa a través de muchos otros mecanismos (**Hayes et al., 2011**) incluyendo efectos adversos en el hipotálamo, la pituitaria anterior y las gónadas (ver referencias en (**Hayes et al., 2011**)) que incluyen alteraciones en la síntesis hormonal y/o la secreción que aparece independientemente de la acción sobre la aromatasa o la síntesis y acción androgénica. La atrazina también afecta al eje de estrés (**Fraites et al., 2009, Laws et al., 2009**), comportamiento (**Carr et al., 2003, Rohr et al., 2003, Alvarez and Fuiman, 2005, Belloni et al., 2011, Britson and Threlkeld, 1998, Dessi-Fulgheri et al., 2007, Fraites et al., 2011, Kunze, 1989, Liu et al., 2016, Mendez et al., 2009, Neuman-Lee and Janzen, 2005, Neuman-Lee and Janzen, 2003, Rodriguez et al., 2005, Saglio and Trijasse, 1998, Walters et al., 2015, Tierney et al., 2007**) y función inmune (**Brodkin et al., 2007, Cantemir et al., 1987, Christin et al., 2003, Filipov et al., 2005, Forson and Storfer, 2006a, Forson and Storfer, 2006b, Gendron et al., 2003, Hooghe et al., 2000, Whalen et al., 2003, Zeljezic et al., 2006, Schwab et al., 2005**), además de tener efectos adversos en la reproducción. Así, dados los muchos mecanismos con los que actúa la atrazina como un disruptor hormonal, puede haber efectos cascada de desarrollo y fisiológicos que sean difíciles de predecir. Dada la ubicuidad de la contaminación de atrazina y la severidad de los efectos en dosis relevantes ecológicamente, estos hallazgos son una preocupación significativa tanto para la fauna como para los humanos.

Se tiene menos información sobre los otros dos herbicidas más utilizados, el 2,4-D y el glifosato. Como la atrazina, el glifosato se consideró seguro porque su mecanismo de acción herbicida se encontraba en un camino no presente en vertebrados (**Myers et al., 2016**). Recientemente denominado cancerígeno probable (**Guyton et al., 2015**), el glifosato también es un potente disruptor endocrino (**Gasnier et al., 2009, Mesnage et al., 2015**). El glifosato altera la estructura de los ovarios y afecta a la expresión del SF1, un gen importante en la diferenciación sexual y la regulación de la producción de esteroides sexuales (**Armiliato et al., 2014**), que también se ve afectado por la atrazina (**Fan et al., 2007c, Fan et al., 2007a**). El glifosato altera la expresión de aromatasa en los testículos y tiene efectos adversos en la producción de esperma (**Romano et al., 2012**), también similar a los efectos de la atrazina. Además, el glifosato causa un descenso en la fertilidad masculina porque causa necrosis y apoptosis en las células testiculares y un descenso en la testosterona (**Clair et al., 2012, Romano et al., 2010**). El glifosato también altera los genes reguladores de estrógeno (**Hokanson et al., 2007**) y estimula las células de cáncer de mama a través del receptor de estrógenos (**Thongprakaisang et al., 2013**). No se dispone de datos sobre los efectos disruptores endocrinos del 2,4-D. Sencillamente, no se han llevado a cabo estos estudios (o no se han publicado).

Los fungicidas también son importantes disruptores endocrinos potenciales, pero no se han tratado adecuadamente en la literatura. El miconazol y otros fungicidas relacionados son disruptores de la esteroidogénesis, aunque pueden reducir tanto la producción de andrógenos como de estrógenos (**Kjaerstad et al., 2010, Trosken et al., 2006**). El fungicida tebuconazol también disminuía la producción de estrógeno y condujo a andrógenos elevados en las gónadas y en el plasma de un anfibio *Zenopus laevis* (Poulsen et al., 2015). Otro fungicida, el vinclozolin (**Benachour et al., 2007, Gray et al., 1994, Hecker et al., 2006, Makynen et al., 2000, Rivers et al., 2016, Sanderson et al., 2002, Thibaut y Porte, 2004, Uzumcu et al., 2004**) podría actuar como un antagonista directo al receptor de andrógenos e interferir en

el desarrollo y función reproductiva de los machos expuestos. Este campo de estudio merece más atención.

#### 4.c. Efectos transgeneracionales

Además de los efectos asociados a la exposición directa, los pesticidas pueden tener efectos transgeneracionales. Por ejemplo, la atrazina retrasa el crecimiento y el desarrollo de roedores durante dos generaciones incluso sin exposición al F2 (Rayner et al., 2005, Rayner et al., 2004, Rayner et al., 2007, Stanko et al., 2007). Este efecto a través de dos generaciones es el resultado de un desarrollo mamario dañado en la exposición de hembras *in utero*. Las F1 resultantes son incapaces de proveer la leche adecuada a la generación F2, que entonces sufre un crecimiento y desarrollo retardado. Además, cada vez preocupan más los efectos epigenéticos de los organismos expuestos. Por ejemplo, la expresión genética alterada y los efectos en el desarrollo y la fisiología después de la exposición materna o paterna al químico puede observarse en la siguiente generación aunque los individuos de la generación posterior no estén expuestos (Heindel et al., 2006s, Nilsson and Skinner, 2015, Perera and Herbstman, 2011, Skinner, 2011, Stuppia et al., 2015, Vandegheuchte and Janssen, 2011). Además, la atrazina inhibe la meiosis en ratones, pero también afecta a la expresión genética en formas que pueden heredarse a través de la línea germinal en la siguiente generación (Gely-Pernot et al., 2015). De forma semejante, la exposición al DDT puede conducir a efectos transgeneracionales (Skinner et al., 2013b, Kabasenche y Skinner, 2014, Song et al., 2014) y al menos dos fungicidas pueden tenerlos también (Skinner, 2011, Skinner et al., 2013a, Skinner et al., 2011, Skinner et al., 2014). Estas observaciones levantan aún más inquietud. No sólo cuando los pesticidas tienen un uso generalizado y ubicuo, sino también cuando se restringe su uso, pueden persistir en el medio durante décadas sino más aún. Lo que es más, aun cuando dejan de existir, los efectos pueden darse en generaciones posteriores aun sin exposición directa.

#### 5. El futuro y las soluciones

Rachel Carson advirtió en *Primavera silenciosa* (Carson, 1962) de que el declive de pájaros (principalmente debido a la exposición de DDT) era una advertencia del colapso ambiental y de que la salud humana estaba intrincadamente ligada a la salud del medio. Las tasas de extinción han aumentado de forma continuada en los últimos 100 años. La pérdida queda ejemplificada por los anfibios, una clase vertebrada que sobrevivió a las últimas cuatro extinciones masivas. Hasta un 70% de todas las especies de anfibios están amenazadas en todo el mundo (Alford y Richards, 1999, Blaustein y Wake, 1990, Vredenburg et al., 2008, Wake y Vredenburg, 2008). Esta sexta extinción masiva, experimentada en el Antropoceno (Waters et al., 2016, Williams et al., 2016, Zalasiewicz et al., 2015, Barnosky, 2014, Barnosky et al., 2011, Wake and Vredenburg, 2008), se debe indiscutiblemente a la actividad humana. Mientras que la pérdida de hábitat es seguramente la causa más directa de la disminución de anfibios (y otras plantas y animales), los contaminantes ambientales, especialmente los pesticidas, que contaminan los refugios que aún quedan, degradando hábitats y áreas remotas en las que persisten las especies, son factores claves de estas disminuciones (Hayes et al., 2010a, Lenhardt et al., 2015, Wagner et al., 2014, Bruhl et al., 2013, Hayes et al., 2006a, Hayes, 1997). Incluso en los casos en los que las enfermedades (Berger et al., 1998, Bosch et al., 2007, Bovero et al., 2008, Briggs et al., 2005, Fellers et al., 2007, Fellers et al., 2001, Frias-Alvarez et al., 2008, Garner et al., 2005, Goldberg et al., 2007, Green y Dodd, 2007) y las especies invasivas (que en muchos casos portan patógenos) (Silvano y Segalla, 2005, Woodhams et al., 2006) impactan directamente en las poblaciones de anfibios, los efectos

inmunosupresivos de los pesticidas juegan un papel sinérgico como ocurre en el cambio climático (**Bosch et al., 2007, Rohr et al., 2003, Hayes et al., 2006a**). Estas interacciones son de vital importancia, ya que no hay una sola causa de la disminución de anfibios. Igualmente, se dan diversas interacciones entre los cambios asociados con el *Antropoceno* y los pesticidas que llevarán inevitablemente al colapso si no son mitigados: el cambio climático está aumentando el desarrollo y la evolución de la resistencia a los herbicidas y probablemente a los insecticidas (**Matzrafi et al., 2016**), un mayor uso de pesticidas (como respuesta) aumentará el número de plagas resistentes, exacerbará el daño, llevando a una mayor resistencia de las especies de hierbas, que reducirá la productividad, y a unos insectos más resistentes, que reducirán las cosechas de los cultivos y aumentarán el alcance de enfermedades transmitidas por portadores.

No está claro si las lecciones que aprendimos en *Primavera silenciosa* (la disminución de pájaros) y probablemente nuestra Noche silenciosa (la disminución de anfibios) está ocurriendo debido a muchas de estas inquietudes y prácticas (el aumento del uso de pesticidas) tratadas por Carson. Ahora bien, no hay ningún hábitat u organismo que esté libre de esta exposición a los pesticidas o a sus efectos. Es evidente que las aplicaciones crecientes de pesticidas (el volumen real y el número de ingredientes activos) aumenta la evolución de la resistencia (y en último caso vuelve los ingredientes activos ineficientes) y aumenta la contaminación de bajo nivel generalizada que lleva a la disrupción endocrina y a efectos transgeneracionales.

A pesar de las lecciones sobre el sobreuso de pesticidas (como que más no es mejor), la estrategia de cultivos con organismos genéticamente modificados (OGM) actual nos conduce a aplicaciones de pesticidas en aumento y mayor uso generalizado, puesto que más especies de cultivo se están volviendo resistentes a los pesticidas. La producción de cultivos OGM ha aumentado y seguirá aumentando el uso de pesticidas, en particular de herbicidas. Aunque la primera promesa de la tecnología OGM consistía en desarrollar resistencia ante las sequías (**Hanson et al., 1994, Newton et al., 1991**) o las heladas (**Jain and Pehu, 1992, Nichols et al., 1992**), o en aumentar las cosechas y el contenido nutricional de los cultivos (**Burkhardt et al., 1997, Chopra y Vageeshbabu, 1996, George and Delumen, 1991**), o en reducir las aplicaciones de insecticidas en el medio con el uso de cultivos BT (**Peferoen, 1997**) la estrategia ha cambiado. De hecho, la tecnología OGM ha aumentado y sigue en aumento la aplicación y el uso de pesticidas. Por ejemplo, el maíz y la soja son los dos principales cultivos de los EEUU y el número uno y sexto respectivamente de los más plantados en el mundo. En la actualidad, entre el 80 y el 90% de todo el maíz y la soja plantada en los EEUU son resistentes al glifosato («Roundup-Ready») (**Dill, 2005, Dill et al., 2008**) y más cultivos OGM se están desarrollando con el uso de la «acumulación» con el que las plantas se vuelven resistentes o tolerantes a más de un pesticida. Estas variedades resistentes a herbicidas permitirán (y requerirán) el uso de aún más herbicidas (mirar el caso del glifosato (**Benbrook, 2016**)). Como infirió Dill en 2008, respecto a los cultivos resistentes al glifosato (CRG): «Los CRG representan una de las tecnologías de manejo de hierbas que se han adoptado con más rapidez en la historia reciente. Los patrones de uso actuales incluyen el uso de otros herbicidas para complementar el glifosato. Combinado con otros elementos de la biotecnología ofrecerá también a los agricultores los beneficios y la adecuación para múltiples controles de plagas y tecnologías de calidad en una sola semilla» (**Dill et al., 2008**). Así, todos los problemas asociados con el fuerte uso de pesticidas (evolución de hierbas resistentes, efectos disruptores endocrinos, cancerígenos y transgeneracionales, etc.) se volverán aún más generales y problemáticos.

Además, desde la *Primavera silenciosa*, la ciencia ha descubierto muchos de los mecanismos de acción en organismos no objetivo aunque los fabricantes y reguladores parecen ignorar esta nueva información. Los fabricantes (y los científicos que lo apoyan) han sido acusados incluso de informar inadecuadamente sobre estudios científicos (Rohr et al., 2009, Hayes, 2004, Sass y Colangelo, 2006) o tergiversarlos (Hakim, 2017) y lanzaron químicos con conocimiento de que eran peligrosos. Por ejemplo, después de una prohibición de atrazina por la Unión Europea en 2003 (Sass y Colangelo, 2006), un herbicida triazina casi idéntico químicamente, la terbutilazina, fue aprobado para su uso en Europa, aunque el fabricante tenía conocimiento de que poseía efectos aún peores que la atrazina. El fabricante escribió sobre el uso de la terbutilazina que «podría ser un poco más potente que la atrazina, en dosis más bajas puede causar los mismos efectos» y comentó que la terbutilazina causaba un «aumento en los tumores de mama y de testículos» (Syngenta, 2004). Además, la terbutilazina puede persistir en el suelo tres veces más que la atrazina (Stipicevic et al., 2015). Parece que la EPA es cómplice al aceptar la tergiversación de datos de los fabricantes: «Es desafortunado pero no inhabitual que los registradores se basen en datos que podrían considerarse adversos a la percepción de sus productos por parte del público... la ciencia puede ser manipulada para servir a ciertos fines ocultos. Lo único que se puede hacer es desconfiar y dejar de darle uso en la práctica» (Aviv, 2014). El problema es que el coste de estos químicos lo pagan la fauna, los individuos de bajos ingresos y las minorías, mientras que los beneficios los recogen otros. Muchas disparidades entre las poblaciones minoritarias (afroamericanos e hispanoamericanos) y los caucásicos de los EEUU están relacionadas probablemente con la exposición diferencial de factores ambientales (Bonner et al., 2005, DeLancey et al., 2008, Demicheli et al., 2007, Gatto et al., 2007, Gerend y Pai, 2008, Jones, 1989, Lantz et al., 2006, Menashe et al., 2009, Sarker et al., 2007). El impacto en la salud humana se manifiesta tanto en los efectos de la exposición directa (como el cáncer, la fertilidad perjudicada, los defectos de nacimiento, etc.) y por el aumento de insectos portadores resistentes a los pesticidas para las enfermedades humanas.

Por último, en el corazón del problema está el entrelazado de la industria química y la de semillas. Un porcentaje abrumador de las semillas utilizadas en agricultura son distribuidas por seis compañías químicas (Howard 2009). Así, los incentivos económicos para generar cultivos resistentes a los pesticidas (o la agricultura dependiente de químicos) está conduciendo al uso creciente de pesticidas químicos. Esta estrategia está en directa oposición a la perspectiva del control integrado de plagas (CIP), que surgió bajo la administración de Nixon. La erradicación total de las plagas suele ser poco realista y sin duda imposible sin dañar a otras especies no plagas. En lugar de ello, las prácticas CIP (que pueden incorporar métodos de control químico), pretenden reducir la pérdida de cosecha a un nivel económicamente aceptable y limitar el daño al medio con prácticas químicas. El uso creciente de tecnologías OGM para producir cultivos que requieren aplicación de pesticidas seguirá limitando la capacidad para usar un método CIP. La solución consiste en separar la industria de las semillas y la de los pesticidas (con una normativa reguladora que lo exija) y en proveer incentivos a los agricultores para utilizar menos pesticidas químicos. Esta es la única manera de evitar el daño generalizado debido al sobreuso de pesticidas.

### **Información de la financiación**

El programa de investigación de Hayes recibe el apoyo financiero de la Kapor Foundation, la Ceres Foundation, Beyond Pesticides y la oficina del Vicerector ejecutivo y el Rector de la UCB.

## Intereses de competencias

Hayes ha trabajado como asesor para Ecorisk Inc, Novartis y Syngenta. La investigación de Hayes recibió el apoyo en el pasado de Ecorisk, Novartis y Syngenta y actualmente de Ceres Foundation y Beyond Pesticides.

## Contribuciones de autoría

Hayes escribió la mayor parte del manuscrito con las contribuciones y ediciones de Hansen.

## Referencias

- Adetona O, Horton K, Sjodin A, Jones R, Hall DB, Aguillar-Villalobos M, Cassidy BE, Vena JE, Needham LL and Naeher LP** 2013. Concentrations of select persistent organic pollutants across pregnancy trimesters in maternal and in cord serum in Trujillo, Peru. *Chemosphere* **91**: 1426–1433, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.01.043>
- Agras K, Willingham E, Shiroyanagi Y, Minasi P and Baskin LS** 2007. Estrogen receptor-alpha and beta are differentially distributed, expressed and activated in the fetal genital tubercle. *Journal of Urology* **177**: 2386–2392, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.111>
- Alava JJ, Keller JM, Wyneken J, Crowder L, Scott G and Kucklick JR** 2011a. Geographical variation of persistent organic pollutants in eggs of threatened loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*) from southeastern United States. *Environmental Toxicology and Chemistry* **30**: 1677–1688, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/etc.553>
- Alava JJ, Ross PS, Ikonomou MG, Cruz M, Jimenez-Uzcategui G, Dubetz C, Salazar S, Costa DP, Villegas-Amtmann S, Howorth P and Gobas F** 2011b. DDT in Endangered Galapagos sea lions (*Zalophus wollebaeki*). *Marine Pollution Bulletin* **62**: 660–671, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2011.01.032>
- Alava JJ, Salazar S, Cruz M, Jimenez-Uzcategui G, Villegas-Amtmann S, Paez-Rosas D, Costa DP, Ross PS, Ikonomou MG and Gobas F** 2011c. DDT strikes back: Galapagos sea lions face increasing health risks. *Ambio* **40**: 425–430, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13280-011-0136-6>
- Alavanja M** 2009. Pesticides use and exposure extensive worldwide. *Reviews on Environmental Health* **24**: 303–309, DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/REVEH.2009.24.4.303>
- Alexander DE** 1999. Environmental Geology; Encyclopedia of Earth Science In: Springer Netherlands: Dordrecht.
- Alford RA and Richards SJ** 1999. Global amphibian declines: a problem in applied ecology. *Annu. Rev. Ecol. Syst* **30**: 133–165, DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ecolsys.30.1.133>
- Al-Saleh I, Al-Doush I, Alsabbaheen A, Mohamed GED and Rabbah A** 2012. Levels of DDT and its metabolites in placenta, maternal and cord blood and their potential influence on neonatal anthropometric measures. *Science of the Total Environment* **416**: 62–74, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.11.020>

- Alvarez MD and Fuiman LA** 2005. Environmental levels of atrazine and its degradation products impair survival skills and growth of red drum larvae. *Aquatic Toxicology* **74**: 229–241, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.05.014>
- An BC, Jung NK, Park CY, Oh IJ, Choi YD, Park JI and Lee SW** 2016. Epigenetic and glucocorticoid receptor-mediated regulation of glutathione peroxidase 3 in lung cancer cells. *Molecules and Cells* **39**: 631–638, DOI: <http://dx.doi.org/10.14348/molcells.2016.0164>
- Armiliato N, Ammar D, Nezzi L, Stralioetto M, Muller YMR and Nazari EM** 2014. Changes in Ultrastructure and Expression of Steroidogenic Factor-1 in Ovaries of Zebrafish *Danio rerio* Exposed to Glyphosate. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part a-Current Issues* **77**: 405–414.
- Aviv R** 2014. A Valuable reputation. *The New Yorker*,
- Babic-Gojmerac T, Kniewald Z and Kniewald J** 1989. Testosterone metabolism in neuroendocrine organs in male rats under atrazine and deethylatrazine influence. *Steroid Biochem* **33**: 141–146.
- Bailey R, Barrie LA, Halsall CJ, Fellin P and Muir DCG** 2000. Atmospheric organochlorine pesticides in the western Canadian Arctic: Evidence of transpacific transport. *Journal of Geophysical Research-Atmospheres* **105**: 11805–11811, DOI: <http://dx.doi.org/10.1029/1999JD901180>
- Barber GW, Starnes O and Starnes EB** 1948. Resistance of house flies to insecticides. *Soap and sanitary chemicals* **24**: 120–120.
- Barnosky AD** 2014. *Dodging Extinction: Power, Food, Money, and the Future of Life on Earth*,
- Barnosky AD, Matzke N, Tomiya S, Wogan GOU, Swartz B, Quental TB, Marshall C, Mcguire JL, Lindsey EL, Maguire KC, Mersey B and Ferrer EA** 2011. Has the Earth's sixth mass extinction already arrived?. *Nature* **471**: 51–57, DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature09678>
- Barr FD, Krohmer LJ, Hamilton JW and Sheldon LA** 2009. Disruption of Histone Modification and CARM1 recruitment by arsenic represses transcription at glucocorticoid receptor-regulated promoters. *Plos One* **4** DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006766>
- Becker PH, Heidmann WA, Buthe A, Frank D and Koepff C** 1992. Chemical residues in eggs of birds from the southern coast of the North Sea-trends 1981–1990. *Journal Fur Ornithologie* **133**: 109–124, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01639904>
- Belloni V, Dessi-Fulgheri F, Zaccaroni M, Di Consiglio E, De Angelis G, Testai E, Santochirico M, Alleva E and Santucci D** 2011. Early exposure to low doses of atrazine affects behavior in juvenile and adult CD1 mice. *Toxicology* **279**: 19–26, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2010.07.002>
- Benachour N, Moslemi S, Sipahutar H and Seralini G-E** 2007. Cytotoxic effects and aromatase inhibition by xenobiotic endocrine disrupters alone and in combination. *Toxicology and Applied Pharmacology* **222**: 129–140, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2007.03.033>
- Benbrook CM** 2016. Trends in the use of glyphosate herbicide in the U.S. and globally. *Environmental Sciences Europe* **28**



- Berger L, Speare R, Daszak P, Green D and Cunningham A** 1998. Chytridiomycosis causes amphibian mortality associated with population declines in the rain forests of Australia and Central America. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**: 9031–9036, DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.15.9031>
- Beyer WN and Krynitsky AJ** 1989. Long-term persistence of dieldrin, DDT and heptachlor epoxide in earthworms. *Ambio* **18**: 271–273.
- Bitman J, Cecil HC, Harris SJ and Fries GF** 1969. DDT induces a decrease in eggshell calcium. *Nature* **224**: 44–46, DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/224044a0>
- Blais JM, Kimpe LE, McMahon D, Keatley BE, Mallory ML, Douglas MSV and Smol JP** 2005. Tracing contaminants with delta N-15 measurements – Response. *Science* **310**: 443–443, DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.310.5747.443a>
- Blaustein AR and Wake DB** 1990. Amphibian declines: Judging stability, persistence and susceptibility of populations to local and global extinction. *Trends Ecol. Evol* **5**: 203–204, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0169-5347\(90\)90129-2](http://dx.doi.org/10.1016/0169-5347(90)90129-2)
- Blomqvist A, Berg C, Holm L, Brandt I, Ridderstrale Y and Brunstrom B** 2006. Defective reproductive organ morphology and function in domestic rooster embryonically exposed to o,p'-DDT or ethynylestradiol. *Biology of Reproduction* **74**: 481–486, DOI: <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.105.045104>
- Boivin A, Amellal S, Schiavon M and Van Genuchten MT** 2005. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) sorption and degradation dynamics in three agricultural soils. *Environmental Pollution* **138**: 92–99, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2005.02.016>
- Bonner MR, Lee WJ, Sandler DA, Hoppin JA, Dosemeci M and Alavanja MCR** 2005. Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives* **113**: 285–289, DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.7451>
- Borggaard OK and Gimsing AL** 2008. Fate of glyphosate in soil and the possibility of leaching to ground and surface waters: a review. *Pest Management Science* **64**: 441–456, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ps.1512>
- Bosch J, Carrascal LM, Duran L, Walker S and Fisher MC** 2007. Climate change and outbreaks of amphibian chytridiomycosis in a montane area of Central Spain; is there a link?. *Proceedings of the Royal Society Biological Sciences Series B* **274**: 253–260, DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2006.3713>
- Bovero S, Sotgiu G, Angelini C, Doglio S, Gazzaniga E, Cunningham AA and Garner TWJ** 2008. Detection of chytridiomycosis caused by *Batrachochytrium dendrobatidis* in the endangered sardinian newt (*Euproctus platycephalus*) in Southern Sardinia, Italy. *Journal of Wildlife Diseases* **44**: 712–715, DOI: <http://dx.doi.org/10.7589/0090-3558-44.3.712>

**Briggs CJ, Vredenburg VT, Knapp RA and Rachowicz LJ** 2005. Investigating the population-level effects of chytridiomycosis: An emerging infectious disease of amphibians. *Ecology* **86**: 3149–3159, DOI: <http://dx.doi.org/10.1890/04-1428>

**Britson C and Threlkeld S** 1998. Abundance, Metamorphosis, developmental, and behavioral abnormalities in *Hyla chrysoscelis* tadpoles following exposure to three agrichemicals and methyl mercury in outdoor mesocosms. *Bull. Environ. Contam. Toxicol* **61**: 154–161, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001289900742>

**Brodkin M, Madhoun H, Muthuramanan R and Itzick V** 2007. Atrazine is an immune disruptor in adult northern leopard frogs (*Rana pipiens*). *Environ. Toxicol. Chem* **26**: 80–84, DOI: <http://dx.doi.org/10.1897/05-469.1>

**Bruhl CA, Schmidt T, Pieper S and Alscher A** 2013. Terrestrial pesticide exposure of amphibians: An underestimated cause of global decline?. *Scientific Reports* **3** DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep01135>

**Burgos NR, Tranel PJ, Streibig JC, Davis VM, Shaner D, Norsworthy JK and Ritz C** 2013. Review: Confirmation of Resistance to Herbicides and Evaluation of Resistance Levels. *Weed Science* **61**: 4–20, DOI: <http://dx.doi.org/10.1614/WS-D-12-00032.1>

**Burkhardt PK, Beyer P, Wunn J, Kloti A, Armstrong GA, Schledz M, Vonlintig J and Potrykus I** 1997. Transgenic rice (*Oryza sativa*) endosperm expressing daffodil (*Narcissus pseudonarcissus*) phytoene synthase accumulates phytoene, a key intermediate of provitamin A biosynthesis. *Plant Journal* **11**: 1071–1078, DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-313X.1997.11051071.x>

**Burnett LJ, Sorenson KJ, Brandt J, Sandhaus EA, Ciani D, Clark M, David C, Theule J, Kasielke S and Risebrough RW** 2013. Eggshell thinning and depressed hatching success of California condors reintroduced to central California. *Condor* **115**: 477–491, DOI: <http://dx.doi.org/10.1525/cond.2013.110150>

**Busi R, Vila-Aiub MM, Beckie HJ, Gaines TA, Goggin DE, Kaundun SS, Lacoste M, Neve P, Nissen SJ, Norsworthy JK, Renton M, Shaner DL, Tranel PJ, Wright T, Yu Q and Powles SB** 2013. Herbicide-resistant weeds: from research and knowledge to future needs. *Evolutionary Applications* **6**: 1218–1221, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/eva.12098>

**Cantemir C, Cozmei C, Scutaru B, Nicoara S and Carasevici E** 1987. p53 Protein expression in peripheral lymphocytes from atrazine chronically intoxicated rats. *Toxicol. Letters* **93**: 87–94, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4274\(97\)00050-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4274(97)00050-7)

**Carr J, Gentles A, Smith E, Goleman W, Urquidi L, Thuett K, Kendall R, Giesy J, Gross T, Solomon K and Van Der Kraak G** 2003. Response of larval *Xenopus laevis* to atrazine: Assessment of growth, metamorphosis, and gonadal and laryngeal morphology. *Environ. Toxicol. Chem* **22**: 396–405, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/etc.5620220222>

**Carson R** 1962. *Silent Spring*. Boston, MA: Houghton Mifflin.

- Cassault-Meyer E, Gress S, Seralini G-E and Galeraud-Denis I** 2014. An acute exposure to glyphosate-based herbicide alters aromatase levels in testis and sperm nuclear quality. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **38**: 131–140, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2014.05.007>
- Cecil HC, Bitman J, Fries GF, Denton CA, Lillie RJ and Harris SJ** 1972. Dietary p,p'-DDT, o,p'-DDT or p,p'-DDE and changes in egg-shell characteristics and pesticide accumulation in egg contents and body fat of caged white leghorns. *Poultry Science* **51**: 130–139.
- Cecil HC, Bitman J and Harris SJ** 1971. Effects of dietary p,p'-DDT and p,p'-DDE on egg production and egg shell characteristics of Japanese quail receiving and adequate calcium diet. *Poultry Science* **50**: 657–659, DOI: <http://dx.doi.org/10.3382/ps.0500657>
- Cecil HC, Bitman J, Harris SJ and Fries GF** 1969. DDT-induced decrease in egg shell calcium. *Poultry Science* **48**: 1794.
- Chaimanee V, Evans JD, Chen YP, Jackson C and Pettis JS** 2016. Sperm viability and gene expression in honey bee queens (*Apis mellifera*) following exposure to the neonicotinoid insecticide imidacloprid and the organophosphate acaricide coumaphos. *Journal of Insect Physiology* **89**: 1–8, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinsphys.2016.03.004>
- Chereskin BM, Clement-Metral JD and Gantt E** 1984. Atrazine Inhibition of oxygen evolution in a purified photosystem II particle from *Porphyridium cruentum*. *Plant Physiology* **75**: 90–90.
- Chernyak SM, Rice CP and McConnell LL** 1996. Evidence of currently used pesticides in air, ice, fog, seawater and surface microlayer in the Bering and Chukchi seas. *Marine Pollution Bulletin* **32**: 410–419, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0025-326X\(95\)00216-A](http://dx.doi.org/10.1016/0025-326X(95)00216-A)
- Chopra VL and Vageeshbabu HS** 1996. Metabolic engineering of plant lipids. *Journal of Plant Biochemistry and Biotechnology* **5**: 63–68, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03262984>
- Christen V, Mittner F and Fent K** 2016. Molecular Effects of Neonicotinoids in Honey Bees (*Apis mellifera*). *Environmental Science & Technology* **50**: 4071–4081, DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.6b00678>
- Christin MS, Gendron AD, Brousseau P, Menard L, Marcogliese DJ, Cyr D, Ruby S and Fournier M** 2003. Effects of agricultural pesticides on the immune system of *Rana pipiens* and on its resistance to parasitic infection. *Environmental Toxicology and Chemistry* **22**: 1127–1133, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/etc.5620220522>
- Clair E, Mesnage R, Travert C and Seralini G-E** 2012. A glyphosate-based herbicide induces necrosis and apoptosis in mature rat testicular cells in vitro, and testosterone decrease at lower levels. *Toxicology in Vitro* **26**: 269–279, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2011.12.009>
- Clements J, Schoville S, Peterson N, Huseh AS, Lan Q and Groves RL** 2017. RNA interference of three up-regulated transcripts associated with insecticide resistance in an imidacloprid resistant population of *Leptinotarsa decemlineata*. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **135**: 35–40, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pestbp.2016.07.001>

- Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM and Sholtz RI** 2007. DDT and breast cancer in young women: new date on the significance of age at exposure. *Environmental Health Perspectives* **115**: 1406–1414, DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.10260>
- Crain D, Guillette LJ, Rooney AA and Pickford D** 1997. Alterations in steroidogenesis in alligators (*Alligator mississippiensis*) exposed naturally and experimentally to environmental contaminants. *Environ. Health Perspect* **105**: 528–533, DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.97105528>
- Cummins I, Wortley DJ, Sabbadin F, He ZS, Coxon CR, Straker HE, Sellars JD, Knight K, Edwards L, Hughes D, Kaundun SS, Hutchings SJ, Steel PG and Edwards R** 2013. Key role for a glutathione transferase in multiple-herbicide resistance in grass weeds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **110**: 5812–5817, DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1221179110>
- D'Abrosca B, Fiorentino A, Izzo A, Cefarelli G, Pascarella MT, Uzzo P and Monaco P** 2008. Phytotoxicity evaluation of five pharmaceutical pollutants detected in surface water on germination and growth of cultivated and spontaneous plants. *Journal of Environmental Science and Health Part a-Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering* **43**: 285–294.
- Dai Y, Huang X, Cheng P, Liu L, Wang H, Wang H and Kou J** 2015. Development of insecticide resistance in malaria vector *Anopheles sinensis* populations from Shandong province in China. *Malaria journal* **14**: 592–592, DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12936-015-0592-8>
- Dalla Bona AC, Chitolina RF, Fermino ML, Poncio LD, Weiss A, Lima JBP, Paldi N, Bernardes ES, Henen J and Maori E** 2016. Larval application of sodium channel homologous dsRNA restores pyrethroid insecticide susceptibility in a resistant adult mosquito population. *Parasites & Vectors* **9**
- Dang K, Lilly DG, Bu W and Doggett SL** 2015a. Simple, rapid and cost-effective technique for the detection of pyrethroid resistance in bed bugs, *Cimex* spp. (Hemiptera: Cimicidae). *Austral Entomology* **54**: 191–196, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/aen.12109>
- Dang K, Toi CS, Lilly DG, Bu W and Doggett SL** 2015b. Detection of knockdown resistance mutations in the common bed bug, *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae), in Australia. *Pest Management Science* **71**: 914–922, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ps.3861>
- Dang K, Toi CS, Lilly DG, Lee C-Y, Naylor R, Tawatsin A, Thavara U, Bu W and Doggett SL** 2015c. Identification of putative kdr mutations in the tropical bed bug, *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae). *Pest Management Science* **71**: 1015–1020, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ps.3880>
- Daxenberger A** 2002. Pollutants with androgen-disrupting potency. *European Journal of Lipid Science & Technology* **104**: 124–130, DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1438-9312\(200202\)104:2<124::AID-EJLT124>3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/1438-9312(200202)104:2<124::AID-EJLT124>3.0.CO;2-T)
- De Gregorio F, Pellegrino M, Picchietti S, Belardinelli MC, Taddei AR, Fausto AM, Rossi M, Maggio R and Giorgi F** 2011. The insecticide 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane (DDT) alters the membrane raft location of the TSH receptor stably expressed in Chinese hamster ovary

cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* **253**: 121–129,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2011.03.018>

**Delancey JOL, Thun MJ, Jemal A and Ward EM** 2008. Recent trends in Black-White disparities in cancer mortality. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* **17**: 2908–2912,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0131>

**Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJM, Baum M, Gukas ID and Jatoi I** 2007. Racial disparities in breast cancer outcome – Insights into host-tumor interactions. *Cancer* **110**: 1880–1888,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22998>

**Deshpande AD, Dickhut RM, Dockum BW, Brill RW and Farrington C** 2016. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides as intrinsic tracer tags of foraging grounds of bluefin tuna in the northwest Atlantic Ocean. *Marine Pollution Bulletin* **105**: 265–276,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.02.016>

**De Solla SR, Martin PA, Fernie KJ, Park BJ and Mayne G** 2006. Effects of environmentally relevant concentrations of atrazine on gonadal development of snapping turtles (*Chelydra serpentina*). *Environmental Toxicology and Chemistry* **25**: 520–526, DOI: <http://dx.doi.org/10.1897/05-165R.1>

**Dessi-Fulgheri F, Belloni V, Seta DD, Porrini S, Zaccaroni M, Farabollini F and Santucci D** 2007. Exposition to environmentally relevant doses of endocrine disruptors: effects on behavior. *Evolutionary molecular strategies and plasticity*, : 261–272.

**Devi NL, Yadav IC, Raha P, Qi SH and Dan Y** 2015. Spatial distribution, source apportionment and ecological risk assessment of residual organochlorine pesticides (OCPs) in the Himalayas. *Environmental Science and Pollution Research* **22**: 20154–20166,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-015-5237-5>

**Dill GM** 2005. Glyphosate-resistant crops: history, status and future. *Pest Management Science* **61**: 219–224, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ps.1008>

**Dill GM, Cajacob CA and Padgett SR** 2008. Glyphosate-resistant crops: adoption, use and future considerations. *Pest Management Science* **64**: 326–331, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ps.1501>

**Dockalova K, Holubcova J, Bacardit M, Bartrons M, Camarero L, Gallego E, Grimalt JO, Hardekopf D, Horicka Z, Rosseland BO, Tatosova J and Stuchlik E** 2015. Brown and brook trout populations in the Tatra Mountain lakes (Slovakia, Poland) and contamination by long-range transported pollutants. *Biologia* **70**: 516–529, DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/biolog-2015-0052>

**Dorneles PR, Lailson-Brito J, Secchi ER, Dirtu AC, Weijs L, Dalla Rosa L, Bassoi M, Cunha HA, Azevedo AF and Covaci A** 2015. Levels and profiles of chlorinated and brominated contaminants in Southern Hemisphere humpback whales. *Megaptera novaeangliae. Environmental Research* **138**: 49–57, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.02.007>

**Duarte-Guterman P, Navarro-Martin L and Trudeau VL** 2014. Mechanisms of crosstalk between endocrine systems: Regulation of sex steroid hormone synthesis and action by thyroid hormones. *General and Comparative Endocrinology* **203**: 69–85, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.03.015>

**Dykes CL, Kushwah RBS, Das MK, Sharma SN, Bhatt RM, Veer V, Agrawal OP, Adak T and Singh OP** 2015. Knockdown resistance (kdr) mutations in Indian Anopheles culicifacies populations. *Parasites & Vectors* **8** DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-0946-7>

**Eldridge JC, Wetzel LT, Stevens JT and Simpkins JW** 1999. The mammary tumor response in triazine-treated female rats: A threshold-mediated interaction with strain and species-specific reproductive senescence. *Steroids* **64**: 672–678, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0039-128X\(99\)00051-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0039-128X(99)00051-3)

**Elserougy S, Beshir S, Saad-Hussein A and Abouarab A** 2013. Organochlorine pesticide residues in biological compartments of healthy mothers. *Toxicology and Industrial Health* **29**: 441–448, DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0748233712436645>

**Ewins PJ, Weseloh DV and Mineau P** 1992. Geographical-distribution of contaminants and productivity of herring-gulls in the Great Lakes- Lake Huron 1980. *Journal of Great Lakes Research* **18**: 316–330, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0380-1330\(92\)71299-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0380-1330(92)71299-4)

**Falso PG, Noble CA, Diaz JM and Hayes TB** 2015. The effect of long-term corticosterone treatment on blood cell differentials and function in laboratory and wild-caught amphibian models. *General and Comparative Endocrinology* **212**: 73–83, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2015.01.003>

**Fan W, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Hayes TB, Takayanagi R and Nawata H** 2007a. Herbicide atrazine activates SF-1 by direct affinity and concomitant co-activators recruitments to induce aromatase expression via promoter II. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **355**: 1012–1018, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.02.062>

**Fan W, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Komatsu T, Morohashi K-I, Hayes T, Takayanagi R and Nawata H** 2007b. Atrazine-induced aromatase expression is SF-1 dependent: Implications for endocrine disruption in wildlife and reproductive cancers in humans. *Environ. Health Perspect* **115**: 720–727, DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.9758>

**Fan W, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Komatsu T, Morohashi K-I, Hayes TB, Takayanagi R and Nawata H** 2007c. Atrazine-induced aromatase expression is SF-1 dependent: Implications for endocrine disruption in wildlife and reproductive cancers in humans. *Environmental Health Perspectives* **115**: 720–727, DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.9758>

**Faruga A, Pudyszak K, Borejszo Z, Smoczynski S and Pietrzak-Fiecko R** 2008. Concentration of chlorinated hydrocarbons in turkey hens' blood and egg yolk compared to their reproductivity traits. *Medycyna Weterynaryjna* **64**: 1401–1403.

- Fellers GM, Bradford DF, Pratt D and Long Wood L** 2007. Demise of repatriated populations of mountain yellow-legged frogs (*Rana muscos*) in the Sierra Nevada of California. *Herpetological Conservation and Biology* **2**: 5–21.
- Fellers GM, Green DE and Longcore JE** 2001. Oral chytridiomycosis in the mountain yellow-legged frog (*Rana muscosa*). *Copeia*, : 945–953, DOI: [http://dx.doi.org/10.1643/0045-8511\(2001\)001\[0945:OCITMY\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1643/0045-8511(2001)001[0945:OCITMY]2.0.CO;2)
- Fenner K, Canonica S, Wackett LP and Elsner M** 2013. Evaluating Pesticide Degradation in the Environment: Blind Spots and Emerging Opportunities. *Science* **341**: 752–758, DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1236281>
- Filipov N, Pinchuk L, Boyd B and Crittenden P** 2005. Immunotoxic effects of short-term atrazine exposure in young male C57BL/6 mice. *Toxicol. Sci* **86**DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfi188>
- Forgash AJ** 1984. History, Evolution, and Consequences of Insecticide Resistance. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **22**: 178–186, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0048-3575\(84\)90087-7](http://dx.doi.org/10.1016/0048-3575(84)90087-7)
- Forson D and Storfer A** 2006a. Atrazine increases Ranavirus susceptibility in the tiger salamander. *Ambystoma tigrinum*. *Ecol. Appl* **16**: 2325–2332, DOI: [http://dx.doi.org/10.1890/1051-0761\(2006\)016\[2325:AIRSIT\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1890/1051-0761(2006)016[2325:AIRSIT]2.0.CO;2)
- Forson D and Storfer A** 2006b. Effects of atrazine and iridovirus infection on survival and lifehistory traits of the long-toed salamander (*Ambystoma macrodactylum*). *Environ. Toxicol. Chem* **25**: 168–173, DOI: <http://dx.doi.org/10.1897/05-260R.1>
- Fraites MJP, Cooper RL, Buckalew A, Jayaraman S, Mills L and Laws SC** 2009. Characterization of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis response to atrazine and metabolites in the female rat. *Toxicological Sciences* **112**: 88–99, DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfp194>
- Fraites MJP, Narotsky MG, Best DS, Stoker TE, Davis LK, Goldman JM, Hotchkiss MG, Klinefelter GR, Kamel A, Qian Y, Podhorniak L and Cooper RL** 2011. Gestational atrazine exposure: Effects on male reproductive development and metabolite distribution in the dam, fetus, and neonate. *Reproductive Toxicology* **32**: 52–63, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.04.003>
- Frias-Alvarez P, Vredenburg VT, Familiar-Lopez M, Longcore JE, Gonzalez-Bernal E, Santos-Barrera G, Zambrano L and Parra-Olea G** 2008. Chytridiomycosis survey in wild and captive Mexican amphibians. *Ecohealth* **5**: 18–26, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10393-008-0155-3>
- Friedmann A** 2002. Atrazine inhibition of testosterone production in rat males following peripubertal exposure. *Reproductive Toxicology* **16**: 275–279, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0890-6238\(02\)00019-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0890-6238(02)00019-9)
- Furusawa N** 2002. Transferring and distributing profiles of p,p'-DDT in egg-forming tissues and eggs of laying hens following a single oral administration. *Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine* **49**: 334–336.

- Furusawa N and Morita Y** 2001. Residual profile of DDT in egg yolks of laying hens following an oral application. *New Zealand Journal of Agricultural Research* **44**: 297–300, DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00288233.2001.9513486>
- Gaido KW, Leonard LS, Lovell S, Gould JC, Babai D, Portier CJ and McDonnell DP** 1997. Evaluation of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptor gene transcription assay. *Toxicology and Applied Pharmacology* **143**: 205–212, DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/taap.1996.8069>
- Gaido KW, Maness SC, McDonnell DP, Dehal SS, Kupfer D and Safe S** 2000. Interaction of methoxychlor and related compounds with estrogen receptor alpha and beta, and androgen receptor: structure-activity studies. *Molecular Pharmacology* **58**: 852–858.
- Garner TWJ, Walker S, Bosch J, Hyatt AD, Cunningham AA and Fisher MC** 2005. Chytrid fungus in Europe. *Emerging Infectious Diseases* **11**: 1639–1641, DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1110.050109>
- Gasnier C, Dumont C, Benachour N, Clair E, Chagnon M-C and Seralini G-E** 2009. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology* **262**: 184–191, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2009.06.006>
- Gatto NM, Longnecker MP, Press MF, Sullivan-Halley J, Mckean-Cowdin R and Bernstein L** 2007. Serum organochlorines and breast cancer: a case-control study among African-American women. *Cancer Causes & Control* **18**: 29–39, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-006-0070-2>
- Geisz HN, Dickhut RM, Cochran MA, Fraser WR and Ducklow HW** 2008. Melting glaciers: A probable source of DDT to the Antarctic marine ecosystem. *Environmental Science & Technology* **42**: 3958–3962, DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/es702919n>
- Gellatly KJ, Yoon KS, Doherty JJ, Sun W, Pittendrigh BR and Clark JM** 2015. RNAi validation of resistance genes and their interactions in the highly DDT-resistant 91-R strain of *Drosophila melanogaster*. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **121**: 107–115, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pestbp.2015.01.001>
- Gely-Pernot A, Hao C, Becker E, Stuparevic I, Kervarrec C, Chalmel F, Primig M, Jegou B, Smagulova F and Hao CX** 2015. The epigenetic processes of meiosis in male mice are broadly affected by the widely used herbicide atrazine. *BMC Genomics* October 30 2015 **16**
- Gendron AD, Marcogliese DJ, Barbeau S, Christin MS, Brousseau P, Ruby S, Cyr D and Fournier M** 2003. Exposure of leopard frogs to a pesticide mixture affects life history characteristics of the lungworm *Rhabdias ranae*. *Oecologia* **135**: 469–476, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00442-003-1210-y>
- George AA and Delumen BO** 1991. A novel methionine-rich protein in soybean seed—Identification, amino-acid composition and N-terminal sequence. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **39**: 224–227, DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/jf00001a046>



**George VT, Pazhanivel N and Manohar BM** 2006. Residues of DDT in the chicken egg. *Indian Veterinary Journal* **83**: 832–833.

**Gerend MA and Pai M** 2008. Social Determinants of Black-White Disparities in Breast Cancer Mortality: A Review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* **17**: 2913–2923, DOI: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0633>

**Goldberg TL, Readle AM and Lee MH** 2007. Chytrid fungus in frogs from an equatorial African montane forest in western Uganda. *Journal of Wildlife Diseases* **43**: 521–524.

**Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Shostrom V, Hoppin JA, Kamel F and Levan TD** 2013. Hypothyroidism and Pesticide Use Among Male Private Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* **55**: 1171–1178.

**Gong P, Wang XP, Xue YG, Sheng JJ, Gao SP, Tian LD and Yao TD** 2015. Influence of atmospheric circulation on the long-range transport of organochlorine pesticides to the western Tibetan Plateau. *Atmospheric Research* **166**: 157–164, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosres.2015.07.006>

**Gray LE Jr, Ostby JS and Kelce WR** 1994. Developmental effects of an environmental antiandrogen: The fungicide vinclozolin alters sex differentiation of the male rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* **129**: 46–52, DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/taap.1994.1227>

**Gray LE, Ostby J, Wolf C, Lambright C and Kelce W** 1998. The value of mechanistic studies in laboratory animals for the prediction of reproductive effects in wildlife: Endocrine effects on mammalian sexual differentiation. *Environmental Toxicology and Chemistry* **17**: 109–118, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/etc.5620170113>

**Green D and Dodd C Jr.** 2007. Presence of amphibian chytrid fungus *Batrachochytrium dendrobatidis* and other amphibian pathogens at warmwater fish hatcheries in southeastern North America. *Herpetological Conservation and Biology* **2**: 43–47.

**Greiner S, Youngblood G and Fenton S** 2000. Estrogen-independent effects of atrazine (ATR) on mammary gland (MG) development in rats. *Toxicologist* **54**: 332.

**Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Scoccianti C, Mattock H, Straif K and Int Agcy Res Canc Monog, W** 2015. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncology* **16**: 490–491, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70134-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70134-8)

**Hakim D** 2017. Monsanto weed killer Roundup faces new doubts on safety in unsealed documents. *New York Time*,

**Halsall CJ, Bailey R, Stern GA, Barrie LA, Fellin P, Muir DCG, Rosenberg B, Rovinsky FY, Kononov EY and Pastukhov B** 1998. Multi-year observations of organohalogen pesticides in the Arctic atmosphere. *Environmental Pollution* **102**: 51–62, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0269-7491\(98\)00074-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0269-7491(98)00074-8)

**Han JB, Li GQ, Wan PJ, Zhu TT and Meng QW** 2016. Identification of glutathione S-transferase genes in *Leptinotarsa decemlineata* and their expression patterns under stress of three insecticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **133**: 26–34, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pestbp.2016.03.008>

**Hanson AD, Rathinasabapathi B, Rivoal J, Burnet M, Dillon MO and Gage DA** 1994. Osmoprotective compounds in the plumbaginaceae – A natural experiment in metabolic engineering of stress tolerance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **91**: 306–310, DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.91.1.306>

**Harrison PTC, Holmes P and Humfrey CDN** 1997. Reproductive health in humans and wildlife: are adverse trends associated with environmental chemical exposure?. *Science of the Total Environment* **205**: 97–106, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0048-9697\(97\)00212-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0048-9697(97)00212-X)

**Hayes TB** 1997. Steroid-mimicking environmental contaminants: Their potential role in amphibian declines. *Herpetologia Bonnensis. SEH Bonn*, : 145–150.

**Hayes TB** 2004. There is no denying this: Defusing the confusion about atrazine. *Bioscience* **54**: 1138–1149, DOI: [http://dx.doi.org/10.1641/0006-3568\(2004\)054\[1138:TINDTD\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1641/0006-3568(2004)054[1138:TINDTD]2.0.CO;2)

**Hayes TB, Anderson LL, Beasley VR, De Solla SR, Iguchi T, Ingraham H, Kestemont P, Kniewald J, Kniewald Z, Langlois VS, Luque EH, McCoy KA, Munoz-De-Toro M, Oka T, Oliveira CA, Orton F, Ruby S, Suzawa M, Tavera-Mendoza LE, Trudeau VL, Victor-Costa AB and Willingham E** 2011. Demasculinization and feminization of male gonads by atrazine: Consistent effects across vertebrate classes. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **127**: 64–73, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.03.015>

**Hayes TB, Case P, Chui S, Chung D, Haeefe C, Haston K, Lee M, Mai V-P, Marjuoa Y, Parker J and Tsui M** 2006a. Pesticide mixtures, endocrine disruption, and amphibian declines: Are we underestimating the impact?. *Environ. Health Perspect* **114**: 40–50, DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.8051>

**Hayes TB, Collins A, Lee M, Mendoza M, Noriega N, Stuart AA and Vonk A** 2002a. Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**: 5476–5480, DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.082121499>

**Hayes TB, Falso P, Gallipeau S and Stice MJ** 2010a. The cause of global amphibian declines: A developmental endocrinologist's perspective. *J. Exp. Biol* **213**: 921–933, DOI: <http://dx.doi.org/10.1242/jeb.040865>

**Hayes TB, Haston K, Tsui M, Hoang A, Haeefe C and Vonk A** 2002b. Atrazine-induced hermaphroditism at 0.1 ppb in American leopard frogs (*Rana pipiens*): Laboratory and field evidence. *Environ. Health Perspect* **111**: 568–575, DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.5932>

**Hayes TB, Haston K, Tsui M, Hoang A, Haeffele C and Vonk AA** 2002c. Feminization of male frogs in the wild. *Nature* **419**: 895–896, DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/419895a>

**Hayes TB, Khoury V, Narayan A, Nazir M, Park A, Brown T, Adame L, Chan E, Buchholz D, Stueve T and Gallipeau S** 2010b. Atrazine induces complete feminization and chemical castration in male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**: 4612–4617, DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0909519107>

**Hayes TB, Stuart A, Mendoza G, Collins A, Noriega N, Vonk A, Johnston G, Liu R and Kpodzo D** 2006b. Characterization of atrazine-induced gonadal malformations and effects of an androgen antagonist (cyproterone acetate) and exogenous estrogen (estradiol 17 $\beta$ ): Support for the demasculinization/feminization hypothesis. *Environ. Health Perspect* **114**: 134–141, DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.8067>

**Hayes TB, Wu TH and Gill TN** 1997. DDT-like effects as a result of corticosterone treatment in an anuran amphibian: Is DDT a corticoid mimic or a stressor?. *Environmental Toxicology and Chemistry* **16**: 1948–1953, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/etc.5620160926>

**Hecker M, Kim W, Park J-W, Murphy M, Villeneuve D, Coady K, Jones P, Solomon K, Van Der Kraak G, Carr J, Smith E, Du Preez L, Kendall R and Giesy J** 2005. Plasma concentrations of estradiol and testosterone, gonadal aromatase activity and ultrastructure of the testis in *Xenopus laevis* exposed to estradiol or atrazine In: *Aquat. Toxicol* Amsterdam: **72**: 383–396, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.01.008>

**Hecker M, Newsted JL, Murphy MB, Higley EB, Jones PD, Wu R and Giesy JP** 2006. Human adrenocarcinoma (H295R) cells for rapid in vitro determination of effects on steroidogenesis: Hormone production. *Toxicology and Applied Pharmacology* **217**: 114–124, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2006.07.007>

**Heindel JJ, Mcallister KA, Worth L Jr. and Tyson FL** 2006. Environmental Epigenomics, Imprinting and Disease Susceptibility. *Epigenetics* **1**: 1–6, DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/epi.1.1.2642>

**Hladik ML, Vandever M and Smalling KL** 2016. Exposure of native bees foraging in an agricultural landscape to current-use pesticides. *Science of the Total Environment* **542**: 469–477, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.077>

**Hoekstra HE** 2006. Genetics, development and evolution of adaptive pigmentation in vertebrates. *Heredity* **97**: 222–234, DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.hdy.6800861>

**Hokanson R, Fudge R, Chowdhary R and Busbee D** 2007. Alteration of estrogen-regulated gene expression in human cells induced by the agricultural and horticultural herbicide glyphosate. *Human & Experimental Toxicology* **26**: 747–752, DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0960327107083453>

**Holan G** 1969. New halocyclopropane insecticides and the mode of action of DDT. *Nature* **5185**: 1025–1029, DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/2211025a0>

- Holm L, Blomqvist A, Brandt I, Brunstrom B, Ridderstrale Y and Berg C** 2006. Embryonic exposure to o,p ,-DDT causes eggshell thinning and altered shell gland carbonic anhydrase expression in the domestic hen. *Environmental Toxicology and Chemistry* **25**: 2787–2793, DOI: <http://dx.doi.org/10.1897/05-619R.1>
- Hooghe R, Devos S and Hooghe-Peters E** 2000. Effects of selected herbicides on cytokine production *in vitro*. *Life Sciences* **66**: 2519–2525, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00586-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00586-5)
- Howard PH** 2009. Visualizing Consolidation in the Global Seed Industry: 1996–2008. *Sustainability* **1**: 1266–1287, DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/su1041266>
- Hussain R, Mahmood F, Khan MZ, Khan A and Muhammad F** 2011. Pathological and genotoxic effects of atrazine in male Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Ecotoxicology* **20**: 1–8, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10646-010-0515-y>
- Incho HH and Deonier CC** 1947. Comparative toxicity of DDT to three representative species of mosquito larvae. *Mosquito News* **7**: 67–70.
- Ishak IH, Zairi J, Ranson H and Wondji CS** 2015. Contrasting patterns of insecticide resistance and knockdown resistance (kdr) in the dengue vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from Malaysia. *Parasites and Vectors* **8**: 94–100, DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-0797-2>
- IUPAC** 2010. History of Pesticide Use. Available at: [http://agrochemicals.iupac.org/index.php?option=com\\_sobi2&sobi2Task=sobi2Details&catid=3&sobi2Id=31](http://agrochemicals.iupac.org/index.php?option=com_sobi2&sobi2Task=sobi2Details&catid=3&sobi2Id=31).
- Jablonowski ND, Schaeffer A and Burauel P** 2011. Still present after all these years: persistence plus potential toxicity raise questions about the use of atrazine. *Environmental Science and Pollution Research* **18**: 328–331, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-010-0431-y>
- Jacquet M, Tilquin M, Ravanel P and Boyer S** 2015. Increase in tolerance of *Aedes aegypti* larvae (Diptera: Culicidae) to the insecticide temephos after exposure to atrazine. *African Entomology* **23**: 110–119, DOI: <http://dx.doi.org/10.4001/003.023.0116>
- Jain SM and Pehu E** 1992. The prospects of tissue-culture and genetic-engineering for strawberry improvement. *Acta Agriculturae Scandinavica Section B-Soil and Plant Science* **42**: 133–139, DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09064719209417967>
- Jones L** 1989. *Minorities and Cancer*. NY: Springer-Verlag, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4612-3630-6>
- Juberg DR and Lochcaruso R** 1992. Investigation of the Role of Estrogenic Action and Prostaglandin-E2 in Ddt-Stimulated Rat Uterine Contractions Exvivo. *Toxicology* **74**: 161–172, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0300-483X\(92\)90136-3](http://dx.doi.org/10.1016/0300-483X(92)90136-3)
- Kabasenche WP and Skinner MK** 2014. DDT, epigenetic harm, and transgenerational environmental justice. *Environmental Health* **13**: 62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-13-62>

**Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, Audran F, Gaspari L, Lehors H, Haddad M, Guys J-M, Reynaud R, Alessandrini P, Merrot T, Wagner K, Kurzenne J-Y, Bastiani F, Breaud J, Valla J-S, Lacombe GM, Dobremez E, Zahhaf A, Daures J-P and Sultan C** 2015. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *European Urology* **68**: 1023–1030, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.008>

**Kalfa N, Philibert P, Baskin LS and Sultan C** 2011. Hypospadias: Interactions between environment and genetics. *Molecular and Cellular Endocrinology* **335**: 89–95, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.01.006>

**Kallenborn R, Breivik K, Eckhardt S, Lunder CR, Mano S, Schlabach M and Stohl A** 2013. Long-term monitoring of persistent organic pollutants (POPs) at the Norwegian Troll station in Dronning Maud Land, Antarctica. *Atmospheric Chemistry and Physics* **13**: 6983–6992, DOI: <http://dx.doi.org/10.5194/acp-13-6983-2013>

**Kamata R, Shiraishi F, Takahashi S, Shimizu A, Nakajima D, Kageyama S, Sasaki T and Temma K** 2013. The effects of transovarian exposure to p,p'-DDT and p,p'-DDE on avian reproduction using Japanese quails. *Journal of Toxicological Sciences* **38**: 903–912, DOI: <http://dx.doi.org/10.2131/jts.38.903>

**Kamata R, Shiraishi F, Takahashi S, Shimizu A and Shiraishi H** 2009. Reproductive and Developmental Effects of Transovarian Exposure to O,P'-Ddt in Japanese Quails. *Environmental Toxicology and Chemistry* **28**: 782–790, DOI: <http://dx.doi.org/10.1897/08-218R.1>

**Kamita SG, Mulligan S, Cornel AJ and Hammock BD** 2016. Quantification of GST and esterase activities in pyrethrin-resistant mosquitoes using pyrethroid-like fluorescent substrates. *International Journal of Pest Management* **62**: 276–283, DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09670874.2016.1175685>

**Katsu Y, Taniguchi E, Urushitani H, Miyagawa S, Takase M, Kubokawa K, Tooi O, Oka T, Santo N, Myburgh J, Matsuno A and Iguchi T** 2010. Molecular cloning and characterization of ligand- and species-specificity of amphibian estrogen receptors. *General and Comparative Endocrinology* **168**: 220–230, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2010.01.002>

**Kettles MA, Browning SR, Prince TS and Hostman SW** 1997. Triazine exposure and breast cancer incidence: An ecologic study of Kentucky counties. *Environ. Health Perspect* **105**: 1222–1227, DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.971051222>

**Kjaerstad MB, Taxvig C, Nellemann C, Vinggaard AM and Andersen HR** 2010. Endocrine disrupting effects in vitro of conazole antifungals used as pesticides and pharmaceuticals. *Reproductive Toxicology* **30**: 573–582, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.07.009>

**Kniewald J, Jakominic M, Tomljenovic A, Šimic B, Romac P, Vranešić Đ and Kniewald Z** 2000. Disorders of male rat reproductive tract under the influence of atrazine. *J. Appl. Toxicol* **20**: 61–68, DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1263\(200001/02\)20:1<61::AID-JAT628>3.0.CO;2-3](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1263(200001/02)20:1<61::AID-JAT628>3.0.CO;2-3)

- Kniewald J, Mildner P and Kniewald Z** 1980. *Effects of s triazine herbicides on 5 $\alpha$  dihydrotestosterone receptor complex formation in hypothalamus and ventral prostate.*
- Kniewald Z, Kniewald J, Kordic D and Mildner P** 1978. Effects of atrazine on hormone-dependent reactions in hypothalamus, pituitary and prostate gland. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **9**: 449–453, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-4731\(78\)90614-3](http://dx.doi.org/10.1016/0022-4731(78)90614-3)
- Komissarenko VP, Chelnakova IS and Mikosha AS** 1978. Effect of o'p DDD and perthane on glutathione reductase activity in dog and guinea pig adrenal glands *in vitro*. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny* **85**: 159–161.
- Kudom AA, Mensah BA, Froeschl G, Rinder H and Boakye D** 2015. DDT and pyrethroid resistance status and laboratory evaluation of bio-efficacy of long lasting insecticide treated nets against *Culex quinquefasciatus* and *Culex decens* in Ghana. *Acta Tropica* **150**: 122–130, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.07.009>
- Kunze P** 1989. Change of behavior with atrazine in an electric fish. *Zeitschrift Fur Wasser Und Abwasser Forschung-Journal for Water and Wastewater Research* **22**: 108–111.
- Lang A and Otto M** 2010. A synthesis of laboratory and field studies on the effects of transgenic *Bacillus thuringiensis* (Bt) maize on non-target Lepidoptera. *Entomologia Experimentalis Et Applicata* **135**: 121–134, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1570-7458.2010.00981.x>
- Lantz PM, Mujahid M, Schwartz K, Janz NK, Fagerlin A, Salem B, Liu LH, Deapen D and Katz SJ** 2006. The influence of race, ethnicity, and individual socioeconomic factors on breast cancer stage at diagnosis. *American Journal of Public Health* **96**: 2173–2178, DOI: <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2005.072132c>
- Laws SC, Hotchkiss M, Ferrell J, Jayaraman S, Mills L, Modic W, Tinfo N, Fraites M, Stoker T and Cooper R** 2009. Chlorotriazine herbicides and metabolites activate an ACTH-dependent release of corticosterone in male Wistar rats. *Toxicological Sciences* **112**: 78–87, DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfp190>
- Lenhardt PP, Bruhl CA and Berger G** 2015. Temporal coincidence of amphibian migration and pesticide applications on arable fields in spring. *Basic and Applied Ecology* **16**: 54–63, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.baae.2014.10.005>
- Li CC, Cheng YB, Tang Q, Lin SB, Li YH, Hu X, Nian J, Gu H, Lu YF, Tang H, Dai SG, Zhang HQ, Jin C, Zhang HJ, Jin YY and Jin YL** 2014. The association between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in newborns in Yancheng, China. *Environmental Research* **129**: 47–51, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2013.12.009>
- Li J, Li N, Ma M, Giesy JP and Wang Z** 2008. In vitro profiling of the endocrine disrupting potency of organochlorine pesticides. *Toxicology Letters* **183**: 65–71, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.10.002>

- Liu C, Shi Y, Li H, Wang Y and Yang K** 2011. p,p'-DDE disturbs the homeostasis of thyroid hormones via thyroid hormone receptors, transthyretin, and hepatic enzymes. *Hormone and Metabolic Research* **43**: 391–396, DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1277135>
- Liu CJ, Ha M, Li LB and Yang K** 2014. PCB153 and p,p'-DDE disorder thyroid hormones via thyroglobulin, deiodinase 2, transthyretin, hepatic enzymes and receptors. *Environmental Science and Pollution Research* **21**: 11361–11369, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-014-3093-3>
- Liu ZZ, Wang YY, Zhu ZH, Yang EL, Feng XY, Fu ZW and Jin YX** 2016. Atrazine and its main metabolites alter the locomotor activity of larval zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere* **148**: 163–170, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.01.007>
- Long EY and Krupke CH** 2016. Non-cultivated plants present a season-long route of pesticide exposure for honey bees. *Nature Communications* **7**: 11629–11629, DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms11629>
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Zhou HB and Brock JW** 2001. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet* **358**: 110–114, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05329-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05329-6)
- Lopez-Espinosa MJ, Vizcaino E, Murcia M, Fuentes V, Garcia AM, Rebagliato M, Grimalt JO and Ballester F** 2010. Prenatal exposure to organochlorine compounds and neonatal thyroid stimulating hormone levels. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* **20**: 579–588, DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2009.47>
- Lorenzen A, Williams KL and Moon TW** 2003. Determination of the estrogenic and antiestrogenic effects of environmental contaminants in chicken embryo hepatocyte cultures by quantitative-polymerase chain reaction. *Environmental Toxicology and Chemistry* **22**: 2329–2336, DOI: <http://dx.doi.org/10.1897/02-365>
- Lubinsky M** 2012. Hypothesis: Estrogen related thrombosis explains the pathogenesis and epidemiology of gastroschisis. *American Journal of Medical Genetics Part A* **158A**: 808–811, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35203>
- Lucas A, Jones A, Goodrow M, Saiz S, Blewett C, Seiber J and Hammock B** 1993. Determination of atrazine metabolites in human urine: Development of a biomarker of exposure. *Chemic. Research Toxicol* **6**: 107–116, DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/tx00031a017>
- Lundholm CE and Bartonek M** 1992. Effects of p,p'-DDE and some other chlorinated hydrocarbons on the formation of prostaglandins by the avian eggshell gland mucosa. *Archives of Toxicology* **66**: 387–391, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02035127>
- Ma R, Evans AF and Riechers DE** 2016. Differential responses to preemergence and postemergence atrazine in two atrazine-resistant waterhemp populations. *Agronomy Journal* **108**: 1196–1202, DOI: <http://dx.doi.org/10.2134/agronj2015.0571>

- Ma R, Kaundun SS, Tranel PJ, Riggins CW, Mcginness DL, Hager AG, Hawkes T, Mcindoe E and Riechers DE** 2013. Distinct detoxification mechanisms confer resistance to mesotrione and atrazine in a population of waterhemp. *Plant Physiology* **163**: 363–377, DOI: <http://dx.doi.org/10.1104/pp.113.223156>
- MacLennan P, Delzell E, Sathiakumar N, Myers S, Cheng H, Grizzle W, Chen V and Wu X** 2002. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *JOEM* **44**: 1048–1058, DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00043764-200211000-00011>
- Makynen E, Kahl M, Jensen K, Tietge J, Wells K, Van Der Kraak G and Ankley G** 2000. Effects of the mammalian antiandrogen vinclozolin on development and reproduction of the fathead minnow (*Pimephales promelas*) In: *Aquat.Toxicol* Amsterdam: **48**: 461–475, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-445X\(99\)00059-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-445X(99)00059-4)
- Maness SC, McDonnell DP and Gaido KW** 1998. Inhibition of androgen receptor-dependent transcriptional activity by DDT isomers and methoxychlor in HepG2 human hepatoma cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* **151**: 135–142, DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/taap.1998.8431>
- Mast MA, Foreman WT and Skaates SV** 2007. Current-use pesticides and organochlorine compounds in precipitation and lake sediment from two high-elevation national parks in the Western United States. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* **52**: 294–305, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00244-006-0096-1>
- Mattix KD, Winchester PD and Scherer LR** 2007. Incidence of abdominal wall defects is related to surface water atrazine and nitrate levels. *Journal of Pediatric Surgery* **42**: 947–949, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.01.027>
- Matzrafi M, Seiwert B, Reemtsma T, Rubin B and Peleg Z** 2016. Climate change increases the risk of herbicide-resistant weeds due to enhanced detoxification. *Planta* **244**: 1217–1227, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00425-016-2577-4>
- Mchugh B, Law RJ, Allchin CR, Rogan E, Murphy S, Foley MB, Glynn D and McGovern E** 2007. Bioaccumulation and enantiomeric profiling of organochlorine pesticides and persistent organic pollutants in the killer whale (*Orcinus orca*) from British and Irish waters. *Marine Pollution Bulletin* **54**: 1724–1731, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2007.07.004>
- Meiser H, Hagedorn HW, Ruf J and Schulz R** 2003. Antiandrogen p,p'-DDE, principal metabolite of DDT and PCBs in curlew eggs (*Numenius arquata*). *Tierärztliche Umschau* **58**: 155–156.
- Menashe I, Anderson WF, Jatoi I and Rosenberg PS** 2009. Underlying causes of the Black-White racial disparity in breast cancer mortality: A population-based analysis. *Journal of the National Cancer Institute* **101**: 993–1000, DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djp176>



- Mendez SIS, Tillitt DE, Rittenhouse TAG and Semlitsch RD** 2009. Behavioral response and kinetics of terrestrial atrazine exposure in American toads (*Bufo americanus*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* **57**: 590–597, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00244-009-9292-0>
- Mesnage R, Defarge N, De Vendomois JS and Seralini GE** 2015. Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. *Food and Chemical Toxicology* **84**: 133–153, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.08.012>
- Miyagawa S, Lange A, Hirakawa I, Tohyama S, Ogino Y, Mizutani T, Kagami Y, Kusano T, Ihara M, Tanaka H, Tatarazako N, Ohta Y, Katsu Y, Tyler CR and Iguchi T** 2014. Differing Species Responsiveness of Estrogenic Contaminants in Fish Is Conferred by the Ligand Binding Domain of the Estrogen Receptor. *Environmental Science & Technology* **48**: 5254–5263, DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/es5002659>
- Miyashita M, Shimada T, Nakagami S, Kurihara N, Miyagawa H and Akamatsu M** 2004. Enantioselective recognition of mono-demethylated methoxychlor metabolites by the estrogen receptor. *Chemosphere* **54**: 1273–1276, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2003.10.035>
- Monteiro MS, Pavlaki M, Faustino A, Rema A, Franchi M, Gediel L, Loureiro S, Domingues I, Von Osten JR and Soares A** 2015. Endocrine disruption effects of p,p'-DDE on juvenile zebrafish. *Journal of Applied Toxicology* **35**: 253–260, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jat.3014>
- Moore A and Waring C** 1998. Mechanistic effects of a triazine pesticide on reproductive endocrine function in mature male Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) parr. *Pesticide Biochem. Physiol* **62**: 41–50, DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/pest.1998.2366>
- Mulamba C, Riveron JM, Ibrahim SS, Irving H, Barnes KG, Mukwaya LG, Birungi J and Wondji CS** 2014. Widespread pyrethroid and DDT resistance in the major malaria vector *Anopheles funestus* in East Africa is driven by metabolic resistance mechanisms. *PLOS ONE* **9**: e110058–e110058, DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0110058>
- Myers JP, Antoniou MN, Blumberg B, Carroll L, Colborn T, Everett LG, Hansen M, Landrigan PJ, Lanphear BP, Mesnage R, Vandenberg LN, Vom Saal FS, Welshons WV and Benbrook CM** 2016. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. *Environmental Health* **15** DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12940-016-0117-0>
- Nadal M, Marques M, Mari M and Domingo JL** 2015. Climate change and environmental concentrations of POPs: A review. *Environmental Research* **143**: 177–185, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.10.012>
- Naidoo V, Katsu Y and Iguchi T** 2008. The influence of non-toxic concentrations of DDT and DDE on the old world vulture estrogen receptor alpha. *General and Comparative Endocrinology* **159**: 188–195, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2008.08.010>
- Neuman-Lee LA and Janzen FJ** 2003. Effects of atrazine on the performance, survival, and behavior of embryonic map turtles (*Graptemys*). *Integrative and Comparative Biology* **43**: 1049–1049.

- Neuman-Lee LA and Janzen FJ** 2005. Effects of atrazine on map turtle (*Graptemys*) development and behavior. *Integrative and Comparative Biology* **45**: 1171–1171.
- Newton RJ, Funkhouser EA, Fong F and Tauer CG** 1991. Molecular and physiological genetics of drought tolerance in forest species. *Forest Ecology and Management* **43**: 225–250, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0378-1127\(91\)90129-J](http://dx.doi.org/10.1016/0378-1127(91)90129-J)
- Nichols JB, Dalton CC, Todd GA and Broughton NW** 1992. Genetic-engineering of sugar beet. *Zuckerindustrie* **117**: 797–800.
- NIH** 2014. Roundtable on Environmental Health Sciences, Research, and Medicine; Board on Population Health and Public Health Practice; Institute of Medicine. Identifying and Reducing Environmental Health Risks of Chemicals in Our Society: Workshop Summary. Washington (DC): The Challenge: Chemicals in Today's Society, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK268889/> [Online].
- Nilsson EE and Skinner MK** 2015. Environmentally Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Reproductive Disease. *Biology of Reproduction* **93**
- OEHHA** 2016. Atrazine, Propazine, Simazine and their Chlorometabolites DACT, DEA And DIA Listed as Reproductive Toxicants, [Online]. Available: <http://oehha.ca.gov/proposition-65/crn/atrazine-propazine-simazine-and-their-chlorometabolites-dact-dea-and-dia-listed>.
- Owen MJ, Martinez NJ and Powles SB** 2014. Multiple herbicide-resistant *Lolium rigidum* (annual ryegrass) now dominates across the Western Australian grain belt. *Weed Research* **54**: 314–324, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/wre.12068>
- Owusu HF, Jancaryova D, Malone D and Mueller P** 2015. Comparability between insecticide resistance bioassays for mosquito vectors: time to review current methodology?. *Parasites & Vectors* **8** DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-0971-6>
- Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Wise LA, Strohsnitter WC and Hoover RN** 2009. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environmental Health* **8** DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-8-37>
- Pavlidis N, Khalighi M, Myridakis A, Dermauw W, Wybouw N, Tsakireli D, Stephanou EG, Labrou NE, Vontas J and Van Leeuwen T** 2017. A glutathione-S-transferase (TuGSTd05) associated with acaricide resistance in *Tetranychus urticae* directly metabolizes the complex II inhibitor cyflumetofen. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **80**: 101–115, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ibmb.2016.12.003>
- Peferoen M** 1997. Progress and prospects for field use of Bt genes in crops. *Trends in Biotechnology* **15**: 173–177, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7799\(97\)01018-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7799(97)01018-4)
- Perera F and Herbstman J** 2011. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reproductive Toxicology* **31**: 363–373, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.12.055>
- Perera F, Rauh V, Tsai W-Y, Kinney P, Camann D, Barr D, Bernert T, Garfinkel R, Tu Y-H, Diaz D, Dietrich J and Whyatt R** 2003. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on

birth outcomes in a multiethnic population. *Environ. Health Perspect* **111**: 201–205,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.5742>

**Perry JN, Devos Y, Arpaia S, Bartsch D, Gathmann A, Hails RS, Kiss J, Lheureux K, Manachini B, Mestdagh S, Neemann G, Ortego F, Schiemann J and Sweet JB** 2010. A mathematical model of exposure of nontarget Lepidoptera to Bt-maize pollen expressing Cry1 Ab within Europe. *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences* **277**: 1417–1425,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2009.2091>

**Pestana D, Teixeira D, Faria A, Domingues V, Monteiro R and Calhau C** 2015. Effects of Environmental Organochlorine Pesticides on Human Breast Cancer: Putative Involvement on Invasive Cell Ability. *Environmental Toxicology* **30**: 168–176, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/tox.21882>

**Peterson MA, McMaster SA, Riechers DE, Skelton J and Stahlman PW** 2016. 2,4-D past, present, and future: A review. *Weed Technology* **30**: 303–345, DOI: <http://dx.doi.org/10.1614/WT-D-15-00131.1>

**Poulsen R, Luong X, Hansen M, Styrishave B and Hayes T** 2015. Tebuconazole disrupts steroidogenesis in *Xenopus laevis*. *Aquatic Toxicology* **168**: 28–37,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.09.008>

**Rayner JL, Enoch R and Fenton S** 2005. Adverse effects of prenatal exposure to atrazine during a critical period of mammary gland growth. *Toxicol. Sci* **87**: 255–266,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfi213>

**Rayner JL, Enoch RR, Wolf DC and Fenton SE** 2007. Atrazine-induced reproductive tract alterations after transplacental and/or lactational exposure in male Long-Evans rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* **218**: 238–248, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2006.11.020>

**Rayner JL, Wood C and Fenton S** 2004. Exposure parameters necessary for delayed puberty and mammary gland development in Long-Evans rats exposed *in utero* to atrazine. *Toxicol. Appl. Pharmacol* **195** DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2003.11.005>

**Reeder A, Foley G, Nichols D, Hansen L, Wikoff B, Faeh S, Eisold J, Wheeler M, Warner R, Murphy J and Beasley V** 1998. Forms and prevalence of intersexuality and effects of environmental contaminants on sexuality in cricket frogs (*Acris crepitans*). *Environ. Health Perspect* **106**: 261–266,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.98106261>

**Ren J, Wang XP, Xue YG, Gong P, Joswiak DR, Xu BQ and Yao TD** 2014. Persistent organic pollutants in mountain air of the southeastern Tibetan Plateau: Seasonal variations and implications for regional cycling. *Environmental Pollution* **194**: 210–216,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2014.08.002>

**Rey F, Gonzalez M, Zayas MA, Stoker C, Durando M, Luque EH and Munoz-De-Toro M** 2009. Prenatal exposure to pesticides disrupts testicular histoarchitecture and alters testosterone levels

in male *Caiman latirostris*. *General and Comparative Endocrinology* **162**: 286–292,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2009.03.032>

**Rivero J, Luzardo OP, Henriquez-Hernandez LA, Machin RP, Pestano J, Zumbado M, Boada LD, Camacho M and Valeron PF** 2015. In vitro evaluation of oestrogenic/androgenic activity of the serum organochlorine pesticide mixtures previously described in a breast cancer case-control study. *Science of the Total Environment* **537**: 197–202,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.08.016>

**Rivers J, Amato C and McCoy K** 2016. The effects of sulforaphane on vinclozolin exposed mice. *Integrative and Comparative Biology* **56**: E358–E358.

**Rodriguez V, Thiruchelvam M and Cory-Slechta D** 2005. Sustained exposure to the widely used herbicide atrazine: Altered function and loss of neurons in brain monoamine systems. *Environ. Health Perspect* **113**: 708–715, DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.7783>

**Rohr JR, Elskus A, Shepherd B, Crowley P, Mccarthy T, Niedzwiecki J, Sager T, Sih A and Palmer B** 2003. Lethal and sublethal effects of atrazine, carbaryl, endosulfan, and octylphenol on the streamside salamander (*Ambystoma barbouri*). *Environ. Toxicol. Chem* **22**: 2385–2392,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1897/02-528>

**Rohr JR, Swan A, Raffel TR and Hudson PJ** 2009. Parasites, info-disruption, and the ecology of fear. *Oecologia* **159**: 447–454, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00442-008-1208-6>

**Romano RM, Oliveira CA and Romano MA** 2012. Glyphosate alters reproductive function by affecting the gonadotropin expression and spermatid function. *Animal Reproduction (Belo Horizonte)* **9**: 837–1037.

**Romano RM, Romano MA, Bernardi MM, Furtado PV and Oliveira CA** 2010. Prepubertal exposure to commercial formulation of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology. *Archives of Toxicology* **84**: 309–317, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-009-0494-z>

**Rosenberg BG, Chen HL, Folmer J, Liu J, Papadopoulos V and Zirkin BR** 2008. Gestational exposure to atrazine: Effects on the postnatal development of male offspring. *Journal of Andrology* **29**: 304–311, DOI: <http://dx.doi.org/10.2164/jandrol.107.003020>

**Saglio P and Trijasse S** 1998. Behavioral response to atrazine and diuron in goldfish. *Arch. Environ. Contam. Toxicol* **35**: 484–491, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002449900406>

**Sanderson JT, Boerma J, Lansbergen G and Van Den Berg M** 2002. Induction and inhibition of aromatase (CYP19) activity by various classes of pesticides in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol* **182**: 44–54, DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/taap.2002.9420>

**Sanderson JT, Letcher RJ, Heneweer M, Giesy JP and Van Den Berg M** 2001. Effects of chloro-s-triazine herbicides and metabolites on aromatase activity in various human cell lines and on vitellogenin production in male carp hepatocytes. *Environ. Health Perspect* **109**: 1027–1031,  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.011091027>

- Sanderson JT, Seinen W, Giesy JP and Van Den Berg M** 2000. 2-chloro-triazine herbicides induce aromatase (CYP19) activity in H295R human adrenocortical carcinoma cells: A novel mechanism for estrogenicity?. *Toxicol. Sci* **54**: 121–127, DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/54.1.121>
- Saoudi A, Frery N, Zeghnoun A, Bidondo ML, Deschamps V, Goen T, Gamier R and Guldner L** 2014. Serum levels of organochlorine pesticides in the French adult population: The French National Nutrition and Health Study (ENNS), 2006–2007. *Science of the Total Environment* **472**: 1089–1099, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.044>
- Sarker M, Jatoi I and Becher H** 2007. Racial differences in breast cancer survival in women under age 60. *Breast Cancer Research and Treatment* **106**: 135–141, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-006-9478-3>
- Sass JB and Colangelo A** 2006. European Union bans atrazine, while the United States negotiates continued use. *International Journal of Occupational and Environmental Health* **12**: 260–267, DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/oe.2006.12.3.260>
- Schwab CL, Fan RP, Zheng Q, Myers LP, Hebert P and Pruett SB** 2005. Modeling and predicting stress-induced immunosuppression in mice using blood parameters. *Toxicological Sciences* **83**: 101–113, DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfi014>
- Senseman SA and Grey TL** 2014. The future of herbicides and genetic technology: Ramifications for environmental stewardship. *Weed Science* **62**: 382–384, DOI: <http://dx.doi.org/10.1614/WS-D-13-00082.1>
- Shaner DL** 2014. Lessons learned from the history of herbicide resistance. *Weed Science* **62**: 427–431, DOI: <http://dx.doi.org/10.1614/WS-D-13-00109.1c>
- Shaner DL and Beckie HJ** 2014. The future for weed control and technology. *Pest Management Science* **70**: 1329–1339, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ps.3706>
- Shimabuk RH, Frear DS, Swanson HR and Walsh WC** 1971. Glutathione conjugation - enzymatic basis for atrazine resistance in corn. *Plant Physiology* **47**: 10–14, DOI: <http://dx.doi.org/10.1104/pp.47.1.10>
- Sikka SC and Wang R** 2008. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. *Asian Journal of Andrology* **10**: 134–145, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7262.2008.00370.x>
- Silvano D and Segalla M** 2005. Conservation of Brazilian amphibians. *Conserv. Biol* **19**: 653–658, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1739.2005.00681.x>
- Šimic B, Kniewald Z, Davies J and Kniewald J** 1991. Reversibility of inhibitory effect of atrazine and lindane on 5 -dihydrotestosterone receptor complex formation in rat prostate. *Bull. Environ. Contam. Toxicol* **46**: 92–99, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01688260>
- Simonich SL and Hites RA** 1995. Global distribution of persistent organochlorine compounds. *Science* **269**: 1851–1854, DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.7569923>

- Skinner MK** 2011. Role of epigenetics in developmental biology and transgenerational inheritance. *Birth Defects Research Part C-Embryo Today-Reviews* **93**: 51–55, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bdrc.20199>
- Skinner MK, Haque C, Nilsson E, Bhandari R and Mccarrey JR** 2013a. Environmentally induced transgenerational epigenetic reprogramming of primordial germ cells and the subsequent germ line. *Plos One* **8**
- Skinner MK, Manikkam M and Guerrero-Bosagna C** 2011. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Reproductive Toxicology* **31**: 337–343, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.10.012>
- Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Haque M and Nilsson EE** 2013b. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *Bmc Medicine* **11** DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-228>
- Skinner MK, Savenkova MI, Zhang B, Gore AC and Crews D** 2014. Gene bionetworks involved in the epigenetic transgenerational inheritance of altered mate preference: environmental epigenetics and evolutionary biology. *Bmc Genomics* **15** DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-15-377>
- Song Y, Wu NX, Wang SM, Gao M, Song P, Lou JL, Tan YF and Liu KC** 2014. Transgenerational impaired male fertility with an Igf2 epigenetic defect in the rat are induced by the endocrine disruptor p,p'-DDE. *Human Reproduction* **29**: 2512–2521, DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu208>
- Soto AM and Sonnenschein C** 2015. Endocrine disruptors DDT, endocrine disruption and breast cancer. *Nature Reviews Endocrinology* **11**: 507–508, DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.125>
- Stanko J, Enoch R, Rayner J, Davis C, Wolf D and Fenton S** 2007. Effects of prenatal exposure to a low dose atrazine metabolite mixture on the reproductive development of male Long Evans rats. *Biology of Reproduction*, : 215–215, DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/biolreprod/77.s1.215a>
- Stanko J, Enoch R, Rayner J, Davis C, Wolf D, Malarkey D and Fenton S** 2010. Effects of prenatal exposure to a low dose atrazine metabolite mixture on pubertal timing and prostate development of male Long Evans rats. *Reprod. Toxicol*, Aug 2 2010 Accepted Article Online.
- Stevens J, Breckenridge C, Wetzel L, Gillis JH, Luempert L III and Eldridge JC** 1994. Hypothesis for mammary tumorigenesis in Sprague-Dawley rats exposed to certain triazine herbicides. *J. Toxicol. Environ. Health* **43**: 139–154, DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/15287399409531911>
- Stipicevic S, Galzina N, Udikovic-Kolic N, Jurina T, Mendas G, Dvorscak M, Petric I, Baric K and Drevenkar V** 2015. Distribution of terbuthylazine and atrazine residues in crop-cultivated soil: The effect of herbicide application rate on herbicide persistence. *Geoderma* **259**: 300–309, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.geoderma.2015.06.018>
- Stockholm Convention** 2010. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. Available at: <http://chm.pops.int/default.aspx>.

- Stoker T, Laws S, Guidici D and Cooper R** 2000. The effect of atrazine on puberty in male Wistar rats: An evaluation in the protocol for the assessment of pubertal development and thyroid function. *Toxicol. Sci* **58**: 50–59, DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/58.1.50>
- Stokstad E** 2007. Species conservation – Can the bald eagle still soar after it is delisted?. *Science* **316**: 1689–1690, DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.316.5832.1689>
- Stuppia L, Franzago M, Ballerini P, Gatta V and Antonucci I** 2015. Epigenetics and male reproduction: the consequences of paternal lifestyle on fertility, embryo development, and children lifetime health. *Clinical Epigenetics* **7**DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13148-015-0155-4>
- Suzawa M and Ingraham H** 2008. The herbicide atrazine activates endocrine gene networks via non-steroidal NR5 A nuclear receptors in fish and mammalian cells. *PLOS ONE* **3**(E2): 117.
- Swan S, Kruse R, Liu F, Barr D, Drobnis E, Redmon J, Wang C, Brazil and Overstreet J** 2003. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ. Health Perspect* **111**: 1478–1484, DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.6417>
- Syngenta** 2004. Available: [http://www.sourcewatch.org/images/f/f6/Exhibit\\_19\\_Part1.pdf](http://www.sourcewatch.org/images/f/f6/Exhibit_19_Part1.pdf).
- Tebourbi O, Hallegue D, Yacoubi MT, Sakly M and Ben Rhouma K** 2010. Subacute toxicity of p,p'-DDT on rat thyroid: Hormonal and histopathological changes. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **29**: 271–279, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2010.03.002>
- Thibaut R and Porte C** 2004. Effects of endocrine disrupters on sex steroid synthesis and metabolism pathways in fish. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **92**: 485–494, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.10.008>
- Thomas DJ, Tracey B, Marshall H and Norstrom RJ** 1992. Arctic terrestrial ecosystem contamination. *Science of the Total Environment* **122**: 135–164, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0048-9697\(92\)90247-P](http://dx.doi.org/10.1016/0048-9697(92)90247-P)
- Thongprakaisang S, Thiantanawat A, Rangkadilok N, Suriyo T and Satayavivad J** 2013. Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food and Chemical Toxicology* **59**: 129–136, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.057>
- Thurman E and Cromwell A** 2000. Atmospheric transport, deposition, and fate of triazine herbicides and their metabolites in pristine areas at Isle Royale National Park. *Environ. Sci. Tech* **34**: 3079–3085, DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/es0009951>
- Tierney KB, Singh CR, Ross PS and Kennedy CJ** 2007. Relating olfactory neurotoxicity to altered olfactory-mediated behaviors in rainbow trout exposed to three currently-used pesticides. *Aquatic Toxicology* **81**: 55–64, DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/es0009951>
- Tillitt DE, Papoulias DM, Whyte JJ and Richter CA** 2008. Atrazine reduces reproduction in fathead minnow. *Marine Environmental Research* **66**: 51–51.

**Tohyama S, Miyagawa S, Lange A, Ogino Y, Mizutani T, Tatarazako N, Katsu Y, Ihara M, Tanaka H, Ishibashi H, Kobayashi T, Tyler CR and Iguchi T** 2015. Understanding the molecular basis for differences in responses of fish estrogen receptor subtypes to environmental estrogens. *Environmental Science & Technology* **49**: 7439–7447, DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.5b00704>

**Torres-Sanchez L, Schnaas L, Rothenberg SJ, Cebrian ME, Osorio-Valencia E, Hernandez MD, Garcia-Hernandez RM and Lopez-Carrillo L** 2013. Prenatal p,p'-DDE Exposure and neurodevelopment among children 3.5–5 years of age. *Environmental Health Perspectives* **121**: 263–268.

**Trosken ER, Fischer K, Volkel W and Lutz WK** 2006. Inhibition of human CYP19 by azoles used as antifungal agents and aromatase inhibitors, using a new LC-MS/MS method for the analysis of estradiol product formation. *Toxicology* **219**: 33–40, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2005.10.020>

**Turgut C, Atatanir L, Mazmanci B, Mazmanci MA, Henkelmann B and Schramm KW** 2012. The occurrence and environmental effect of persistent organic pollutants (POPs) in Taurus Mountains soils. *Environmental Science and Pollution Research* **19**: 325–334, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-011-0561-x>

**Tyagi V, Garg N, Mustafa MD, Banerjee BD and Guleria K** 2015. Organochlorine pesticide levels in maternal blood and placental tissue with reference to preterm birth: a recent trend in North Indian population. *Environmental Monitoring and Assessment* **187**: 471–480, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10661-015-4369-x>

**Ueda M, Imai T, Takizawa T, Onodera H, Mitsumori K, Matsui T and Hirose M** 2005. Possible enhancing effects of atrazine on growth of 7,12-dimethylbenz(a) anthracene induced mammary tumors in ovariectomized Sprague–Dawley rats. *Cancer Sci* **96**: 19–25, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2005.00008.x>

**USEPA** . The Toxic Substances Control Act (TSCA) Chemical Substance Inventory, Available at: <https://www.epa.gov/tsca-inventory> [Online].

**USEPA** 2003. Environmental Protection Agency. FOIA Request Identification Number, HQ-RIN-0045-04.

**USEPA** 2015a. DDT – A Brief History and Status. Available at: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/ddt-brief-history-and-status>.

**USEPA** 2015b. [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-10/documents/market\\_estimates2007.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-10/documents/market_estimates2007.pdf)

**USEPA** 2015c. What is a Pesticide? In: EPA. Available at: <https://www.epa.gov/minimum-risk-pesticides/what-pesticide>.



**USEPA 2016a.** Atrazine, Propazine, Simazine and their Chlorometabolites DACT, DEA And DIA Listed as Reproductive Toxicants, [Online]. Available: <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2013-0266-0315>.

**USEPA 2016b.** <https://www.epa.gov/tsca-inventory/about-tsca-chemical-substance-inventory> [Online].

**USEPA 2017.** Pesticides Industry Sales and Usage: 2008–2012 Market Estimates. [https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-01/documents/pesticides-industry-sales-usage-2016\\_0.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-01/documents/pesticides-industry-sales-usage-2016_0.pdf)

**Uzumcu M, Suzuki H and Skinner M 2004.** Effect of the anti-androgenic endocrine disruptor vinclozolin on embryonic testis cord formation and postnatal testis development and function. *Reprod. Toxicol* **18**: 765–774, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.05.008>

**Vandegheuchte MB and Janssen CR 2011.** Epigenetics and its implications for ecotoxicology. *Ecotoxicology* **20**: 607–624, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10646-011-0634-0>

**Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Myers JP, Shioda T, Soto AM, Vom Saal FS, Welshons WV and Zoeller RT 2013.** Regulatory decisions on endocrine disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology. *Reproductive Toxicology* **38**: 1–15, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.02.002>

**Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto A, Vom Saal F, Welshons W, Zoeller R and Myers J 2012.** Hormones and endocrine disrupting chemicals: Low dose effects and non-monotonic dose responses. *Endocrine Reviews* **33**: 378–455, DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2011-1050>

**Varanasi VK, Godar AS, Currie RS, Dille AJ, Thompson CR, Stahlman PW and Jugulam M 2015.** Field-evolved resistance to four modes of action of herbicides in a single kochia (*Kochia scoparia* L. Schrad.) population. *Pest Management Science* **71**: 1207–1212, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ps.4034>

**Victor-Costa AB, Bandeira SMC, Oliveira AG, Mahecha GAB and Oliveira CA 2010.** Changes in testicular morphology and steroidogenesis in adult rats exposed to atrazine. *Reproductive Toxicology* **29**: 323–331, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.12.006>

**Vredenburg VT, Koos MS, Wake DB, Stuart SN, Hoffmann M, Chanson J, Cox N, Berridge R, Ramani P and Young B 2008.** Amphibian declines in California. *Threatened Amphibians of the World* **91**

**Wagner N, Rodder D, Bruhl CA, Veith M, Lenhardt PP and Lotters S 2014.** Evaluating the risk of pesticide exposure for amphibian species listed in Annex II of the European Union Habitats Directive. *Biological Conservation* **176**: 64–70, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocon.2014.05.014>

**Wake DB and Vredenburg VT** 2008. Are we in the midst of the sixth mass extinction? A view from the world of amphibians. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**: 11466–11473, DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0801921105>

**Waller SA, Paul K, Peterson SE and Hitti J** 2010. Agricultural-related chemical exposures, season of conception, and risk of gastroschisis in Washington State. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **203**: 183–183.

**Walters JL, Lansdell TA, Lookingland KJ and Baker LE** 2015. The effects of gestational and chronic atrazine exposure on motor behaviors and striatal dopamine in male Sprague-Dawley rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* **289**: 185–192, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2015.09.026>

**Wanjala CL, Mbugi JP, Ototo E, Gesuge M, Afrane YA, Atieli HE, Zhou G, Githeko AK and Yan G** 2015. Pyrethroid and DDT Resistance and Organophosphate Susceptibility among *Anopheles* spp. Mosquitoes, Western Kenya. *Emerging Infectious Diseases* **21**: 2178–2181, DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2112.150814>

**Waters CN, Zalasiewicz J, Summerhayes C, Barnosky AD, Poirier C, Galuszka A, Cearreta A, Edgeworth M, Ellis EC, Ellis M, Jeandel C, Leinfelder R, McNeill JR, Richter DD, Steffen W, Syvitski J, Vidas D, Waple M, Williams M, An ZS, Grinevald J, Odada E, Oreskes N and Wolfe AP** 2016. The Anthropocene is functionally and stratigraphically distinct from the Holocene. *Science* **351**: 137–140, DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aad2622>

**Whalen M, Loganathan B, Yamashita N and Saito T** 2003. Immunomodulation of human natural killer cell cytotoxic function by triazine and carbamate pesticides. *Chemico-Biological Interactions* **145**: 311–319, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2797\(03\)00027-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2797(03)00027-9)

**Williams M, Zalasiewicz J, Waters CN, Edgeworth M, Bennett C, Barnosky AD, Ellis EC, Ellis MA, Cearreta A, Haff PK, Do Sul JAI, Leinfelder R, McNeill JR, Odada E, Oreskes N, Revkin A, Richter DD, Steffen W, Summerhayes C, Syvitski JP, Vidas D, Waple M, Wing SL, Wolfe AP and An ZS** 2016. The Anthropocene: a conspicuous stratigraphical signal of anthropogenic changes in production and consumption across the biosphere. *Earths Future* **4**: 34–53, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/2015EF000339>

**Winchester PD, Huskins J and Ying J** 2009. Agrichemicals in surface water and birth defects in the United States. *Acta Paediatrica* **98**: 664–669, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01207.x>

**Wong LIL, Labrecque MP, Ibuki N, Cox ME, Elliott JE and Beischlag TV** 2015. p,p'-Dichlorodiphenyltrichloroethane (p,p'-DDT) and p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE) repress prostate specific antigen levels in human prostate cancer cell lines. *Chemico-Biological Interactions* **230**: 40–49, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2015.02.002>

**Woodhams DC, Rollins-Smith LA, Carey C, Reinert L, Tyler MJ and Alford RA** 2006. Population trends associated with skin peptide defenses against chytridiomycosis in Australian frogs. *Oecologia* **146**: 531–540, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00442-005-0228-8>

**Woodwell GM, Wurster CF and Isaacson PA** 1967. DDT residues in an east coast estuary- A case of biological concentration of a persistent pesticide. *Science* **156**: 821–824, DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.156.3776.821>

**Yaglova NV and Yaglov VV** 2014. Changes in Thyroid Status of Rats after Prolonged Exposure to Low Dose Dichlorodiphenyltrichloroethane. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* **156**: 760–762, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-014-2443-y>

**Yamamoto H, Nakamura Y, Moriguchi S, Nakamura Y, Honda Y, Tamura I, Hirata Y, Hayashi A and Sekizawa J** 2009. Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: Laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. *Water Research* **43**: 351–362, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2008.10.039>

**Yang LJ, Li XQ, Zhang PF, Melcer ME, Wu YX and Jans U** 2012. Concentrations of DDTs and dieldrin in Long Island Sound sediment. *Journal of Environmental Monitoring* **14**: 878–885, DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c2em10642f>

**Yang RQ, Zhang SJ, Li A, Jiang GB and Jing CY** 2013. Altitudinal and spatial signature of persistent organic pollutants in soil, lichen, conifer needles, and bark of the southeast Tibetan Plateau: Implications for sources and environmental cycling. *Environmental Science & Technology* **47**: 12736–12743, DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/es403562x>

**Yang X, He C, Xie W, Liu YT, Xia JX, Yang ZZ, Guo LT, Wen YN, Wang SL, Wu QJ, Yang FS, Zhou XM and Zhang YJ** 2016. Glutathione S-transferases are involved in thiamethoxam resistance in the field whitefly *Bemisia tabaci* Q (Hemiptera: Aleyrodidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology* **134**: 73–78, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pestbp.2016.04.003>

**Yu Q and Powles S** 2014. Metabolism-Based Herbicide Resistance and Cross-Resistance in Crop Weeds: A Threat to Herbicide Sustainability and Global Crop Production. *Plant Physiology* **166**: 1106–1118, DOI: <http://dx.doi.org/10.1104/pp.114.242750>

**Zalasiewicz J, Waters CN, Williams M, Barnosky AD, Cearreta A, Crutzen P, Ellis E, Ellis MA, Fairchild IJ, Grinevald J, Haff PK, Hajdas I, Leinfelder R, McNeill J, Odada EO, Poirier C, Richter D, Steffen W, Summerhayes C, Syvitski JPM, Vidas D, Wagreich M, Wing SL, Wolfe AP, Zhisheng A and Oreskes N** 2015. When did the Anthropocene begin? A mid-twentieth century boundary level is stratigraphically optimal. *Quaternary International* **383**: 196–203, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.quaint.2014.11.045>

**Zeljezic D, Garaj-Vrhovac V, Perkovic P and Daya S** 2006. Evaluation of DNA damage induced by atrazine and atrazine-based herbicide in human lymphocytes *in vitro* using a comet and DNA diffusion assay. *Toxicol. In Vitro* **20**: 923–935, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2006.01.017>

**Zhang J, Zhang J, Liu R, Gan J, Liu J and Liu W** 2016. Endocrine-Disrupting Effects of Pesticides through Interference with Human Glucocorticoid Receptor. *Environmental Science & Technology* **50**: 435–443, DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.5b03731>

**Zhang L, Zheng X-M, Zheng H, Yang Z-W and Li S-W** 2009. The effect of diethylstilbestrol on inducing abdominal cryptorchidism and relevant genetic expression in rats. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* **43**: 413–417.

**Zhuang S, Zhang J, Wen Y, Zhang C and Liu W** 2012. Distinct mechanisms of endocrine disruption of DDT-related pesticides toward estrogen receptor alpha and estrogen-related receptor gamma. *Environmental Toxicology and Chemistry* **31**: 2597–2605, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/etc.1986>

**Zimmer KE, Montano M, Olsaker I, Dahl E, Berg V, Karlsson C, Murk AJ, Skaare JU, Ropstad E and Verhaegen S** 2011. In vitro steroidogenic effects of mixtures of persistent organic pollutants (POPs) extracted from burbot (*Lota lota*) caught in two Norwegian lakes. *Science of the Total Environment* **409**: 2040–2048, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.01.055>