

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

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 genéticos 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 (OMG) 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.

Sumario

- Resumen..... 1
- Introducción..... 2
- Historia del uso de químicos en la agricultura 2
- Alcance de la contaminación química 3
- Efectos de dosis bajas 4
- El futuro y las soluciones..... 9
- Referencias 11

Hayes TB, Hansen M. From silent spring to silent night: Agrochemicals and the anthropocene. *Elem Sci Anth.* 2017;5:57. DOI: <http://doi.org/10.1525/elementa.246>

Traducido por Ana Correro Humanes, red de traductores voluntarios/as de Ecologistas en Acción.

De la primavera silenciosa a la noche silenciosa: agroquímicos y el Antropoceno. <http://ecologistasenaccion.org/article35035.html>

* Laboratory for Integrative Studies in Amphibian Biology, Group in Endocrinology, Molecular Toxicology, Energy and Resources Group, Museum of Vertebrate Zoology, and Department of Integrative Biology, University of California, Berkeley, CA, US

† Aarhus University, Faculty of Science and Technology, Department of Environmental Science, Section of Environmental Chemistry and Toxicology, Laboratory for Environmental Endocrine Disruptors, 4000-Roskilde, DK

Correspondencia con el autor: Tyrone B. Hayes <tyrone@berkeley.edu>

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 [1] [2] [3]. 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 [4] [5].

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 EE UU define los pesticidas como sustancias o mezclas de sustancias cuyo fin consiste en prevenir, destruir, repeler o mitigar plagas. Cualquier sustancia o mezcla de sustancias concebidas como fitoreguladores, defoliantes, desecantes o cualquier estabilizador de nitrógeno [6] 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 EE UU cada año [7] [8] [9]. 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 [10]. Aunque los pesticidas se llevan utilizando desde hace 4.500 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 [10].

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 [11], 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 [12]. 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 EE UU, 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) 1.235 ingredientes activos para la formulación de 16.810 productos pesticidas, representados en 46.147 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 [13] [14]. 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 EE UU [8] 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 [15]. Aun así, sin

embargo, se estima que el volumen de producción mundial actual de DDT es de 3,3 millones de kg [15]. 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 EE UU [8]. 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 [8].

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 [16]. 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 [17] [18] [19], los animales [20] y en humanos [21] 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 [22] [23]. Los metabolitos generados pueden sobrevivir a la degradación ambiental, migrar a reservas de agua y ejercer acciones toxicológicas similares o diferentes (ver por ejemplo [24]). 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 [25] como el Ártico [26] y cimas

de montañas [27] [28] [29] [30] [31] a través de la deposición atmosférica [32] [33], corrientes oceánicas, magnificación en redes alimentarias y animales migratorios e incluso en cortezas de árboles en todo el mundo [32] [34] [35]. Los patrones de migración animal [36] [37] y los cambios climáticos (incluyendo aumentos en la temperatura global y alteraciones en las corrientes oceánicas) pueden incrementar el transporte de pesticidas [38] [39].

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 [40] [41] 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 EE UU [42] [29].

3.d. Bioacumulación y biomagnificación

Una vez que se ha contaminado un organismo, los pesticidas pueden transferirse biológicamente [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51]. Es probable encontrar residuos de pesticidas en todos los organismos de mayor tamaño de la tierra, incluyendo árboles [52].

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 [53] [54]. Por ejemplo, el DDT y sus residuos están presentes en los pingüinos Adélie (*Pygoscelis adeliae*) [55], los leones marinos de los Galápagos (*Zalophus wollebeki*) [56] [57], las orcas (*Orcinus orca*) [58], los gusanos de tierra (*Aporrectodea turgida*) [59], y las águilas calvas (*Haliaeetus leucocephalus*) [60] entre otros. Lo que es más, los pesticidas pueden transmitirse a las crías, incluyendo el transporte a través de la placenta [61] [62] [63] [64] [65], a través de la leche materna [66], y también puede encontrarse en la clara de huevo de los pájaros [67] [46], reptiles [68] y peces [67] [69].

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” [70] [71] y el papel propuesto de insecticidas neonicotinoides en el descenso de la miel de abeja [72] [73] [74] [75], 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 [76], 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 [76]. 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 [77] [78]. Aunque el DDT se utilizaba por va-

rias razones, su uso en agricultura precipitó la evolución de insectos resistentes. Se ha documentado la resistencia a otros pesticidas, incluyendo a piretrinos y ivermectinas [79] [80]. De hecho, algunos insectos desarrollan resistencia cruzada a múltiples insecticidas y, en algunos casos, a pesticidas con mecanismos diferentes de acción [80]. 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 [81] [82] [83] [84] [85] [86]. 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) [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] [94].

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 [95] [96]. 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*) [97] [98] [95] [96]. 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 [99] [100] [95] [101]. Curiosamente, muchas de las especies de hierbas con múltiples resistencias lo son como resultado

de alteraciones en la respuesta al glutatión [102] [103] [104] [105], el mismo mecanismo que subyace a 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 [106]. 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 [107]. 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 [87] [108] [109] [110] 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 antagonistas) 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 [111]. 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 [112] [113] [114] [115] [116] [117]. 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 [118], 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 [119]. 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 [117].

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) [120] [121] [122] [123] [124] [125]. 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 [126]. Sin embargo, los metabolitos del DDT también pueden actuar como agónicos del estrógeno (mímicos) [127] [128] [129] [130] [131] [132] [133] [121] [124]. 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 [134] [135].

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 α , ER β , or ERY [121] [136]. Los efectos incluyen la afeminación de machos durante la exposición en el desarrollo o durante la edad adulta [137].

Los metabolitos del DDT también estimulan las células del cáncer de mama in vitro [121] y se asocia la exposición al DDT con el cáncer de mama [138] [139]. Lo que es más, la exposición durante el desarrollo (incluso in utero) puede afectar a los resultados más tarde en la vida [138]. Por ejemplo, la exposición al DDT in utero podría incrementar

la posibilidad de desarrollar cáncer de mama en edad adulta [138]. 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 [136]. 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 [140].

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 [141]. Otros metabolitos del DDT, como el o,p'DDT y el p,p'DDT actúan como antagónicos del glucocorticoide para el receptor glucocorticoide [142]. El o,p' DDT, el p,p' DDT, y el p,p' DDE in vitro pueden reducir la expresión de genes regulados de glucocorticoides [142].

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 [143] [144], la interferencia con cortisolos 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 [145].

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. [146] 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 cortisoles 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 [147].

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 [148] al bajar los niveles hormonales de estimulación de la tiroides [149], lo que resulta en niveles de hormonas tiroideas circulantes más bajos [150] [151] [152], 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) [149] [150] [151], reduciendo los niveles de proteína fijadora del plasma en la hormona tiroidea [149] [150], aumentando las enzimas hepáticas que metabolizan las hormonas tiroideas [149] [150] [151], reduciendo las enzimas que producen la hormona tiroidea [149] e inhibiendo la internalización del receptor de la TSI [153].

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 esteroideas y tiroideas [154], estos efectos adversos son relevantes, especialmente considerando que el DDT y sus metabolitos pueden cruzar la placenta y afectar a los fetos en desarrollo [155] [156] [157] [158] [159]. El DDT y sus metabolitos también están relacionados con el descenso de la función tiroidea en la fauna [160].

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 [161].

Las especies cultivadas en las que se ha utilizado la atrazina (como el maíz) son resistentes a ella de-

bido a la respuesta del glutatión [162], 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 EE UU 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 [163].

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 [164]. 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 [165] [166] [167] 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 [167].

Poco después, el mecanismo con el que la atrazina induce la aromatasas y aumenta el estrógeno se apreció en líneas celulares humanas [24] [168] [169] [170] [171] [172]. La atrazina inhibe una fosfodiesterasa que resulta en AMPc, que a su vez aumenta la expresión genética de aromatasas (cyp19), y conduce a la producción excesiva e inadecuada de estrógenos. Este mecanismo es ubicuo en todas las clases de vertebrados [173], pero otros efectos, como las bajadas en la producción y acción de andrógenos, también pueden observarse en distintas especies [174] [175] [176] [177] [178] [179] [180] [181] [182] [183] [173] [184] [185] [186].

Los efectos adversos de la atrazina sobre la reproducción se dan en los vertebrados en general [173]. Bajo condiciones experimentales controladas, la atrazina causa un declive en la producción de esperma de los peces [187], anfibios [184], reptiles [176], pájaros [188] y mamíferos (roedores de laboratorio [175] [189] y se asocia con cantidades bajas de esperma y fertilidad decreciente en humanos [190] expuestos a la atrazina en niveles 24000

veces inferiores a los de trabajadores de granjas [191]. Todos estos efectos son probablemente el resultado del efecto inhibitor 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 [192], anfibios [193] [194] y reptiles [195]. Seguramente bajo el mismo mecanismo (inducción de aromatasas), la atrazina aumenta la incidencia del cáncer de mama [196] y la enfermedad de próstata en roedores [197] [198] [199]. La exposición a la atrazina durante la gestación también puede llevar a enfermedades en la próstata de roedores neonatos [197]. La atrazina también se asocia con el cáncer de mama [200] 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 [201].

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 [192] [202], anfibios [184] [185] [186] [193] [194] y reptiles [195]. Se han documentado efectos similares en anfibios en la naturaleza [193] [203]. Además, se han experimentado anomalías en caracteres sexuales secundarios (como penes pequeños) en reptiles expuestos bajo condiciones de laboratorio controladas [176].

En humanos, la atrazina también está implicada en defectos de nacimiento [204], muchos de ellos consistentes en una bajada de andrógenos y/o subida de estrógenos cuando los machos se exponen in utero [205]. Estos efectos incluyen hipospadias, criptorquidismo y micropene, todos ellos relacionados con un declive de la exposición androgénica fetal [206] [207] [137] [208] o excesiva exposición fetal al estrógeno [137] [208] [209] [210] [211] [212] [213] y congruente con un mecanismo y efectos de la atrazina bien documentados en diversos vertebrados [173]. La atrazina también está correlacionada con gastrosquisis [214] [205] que está asociada con un exceso en la producción de estrógeno durante el embarazo [215].

Aunque muchos de los efectos de la atrazina se explican por su capacidad para inducir aromatasas, como el DDT, la atrazina actúa a través de muchos otros mecanismos [173] incluyendo efectos adversos en el hipotálamo, la pituitaria anterior y las gónadas (ver referencias en [173]) que incluyen alteraciones en la síntesis hormonal y/o la secreción

que aparece independientemente de la acción sobre la aromatasas o la síntesis y acción androgénica.

La atrazina también afecta al eje de estrés [216] [217], comportamiento [218] [219] [220] [221] [222] [223] [174] [224] [225] [226] [227] [228] [229] [230] [231] [232] [233] y función inmune [234] [235] [236] [237] [238] [239] [240] [241] [242] [243] [244], 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 [245].

Recientemente denominado cancerígeno probable [246], el glifosato también es un potente disruptor endocrino [247] [248]. 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 [249], que también se ve afectado por la atrazina [250] [170]. El glifosato altera la expresión de aromatasas en los testículos y tiene efectos adversos en la producción de esperma [251], 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 [252] [253]. El glifosato también altera los genes reguladores de estrógeno [254] y estimula las células de cáncer de mama a través del receptor de estrógenos [255]. 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 [256] [257]. 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* [258]. Otro fungicida, el vinclozolin [206] [259] [260] [261] [262] [24] [263] [264] podría actuar como un antagonico directo al receptor de androgenos 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 [199] [265] [266] [267]. 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 [268] [269] [270] [271] [272] [273]. 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 [274]. De forma semejante, la exposición al DDT puede conducir a efectos transgeneracionales [275] [276] [122] y al menos dos fungicidas pueden tenerlos también [271] [277] [278] [279].

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 [280] 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 [281] [282] [283] [284]. Esta sexta extinción masiva, experimentada en el Antropoceno [285] [286] [287] [288] [289] [284], 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 [186] [290] [291] [292] [293] [294]. Incluso en los casos en los que las enfermedades [295] [296] [297] [298] [299] [300] [301] [302] [303] [304] y las especies invasivas (que en muchos casos portan patógenos) [305] [306] impactan directamente en las poblaciones de anfibios, los efectos inmunosupresivos de los pesticidas juegan un papel sinérgico como ocurre en el cambio climático [186] [296] [219]. 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 [106], 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 ingredien-

tes 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 [307] [308] o las heladas [309] [310], o en aumentar las cosechas y el contenido nutricional de los cultivos [311] [312] [313], o en reducir las aplicaciones de insecticidas en el medio con el uso de cultivos BT [314] 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 EE UU 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 EE UU son resistentes al glifosato (*Roundup-Ready*) [315] [316] 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 [317]).

Como infirió Dill en 2008 [316], 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" [316]. 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 cien-

cia 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 [318] [319] [320] o tergiversarlos [321] y lanzaron químicos con conocimiento de que eran peligrosos. Por ejemplo, después de una prohibición de atrazina por la Unión Europea en 2003 [320], 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" [322]. Además, la terbutilazina puede persistir en el suelo tres veces más que la atrazina [323].

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" [324]. 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 caucasianos de los EE UU están relacionadas probablemente con la exposición diferencial de factores ambientales [325] [326] [327] [328] [329] [330] [331] [332] [333]. 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 entretreído de la industria química y la de semillas. Un porcentaje abrumador de las semillas utilizadas en agricultura son distribuidas por seis compañías químicas [334]. 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.

Referencias

- [1] USEPA 2016b. <https://www.epa.gov/tsca-inventory/about-tsca-chemical-substance-inventory>
- [2] 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/>
- [3] USEPA. The Toxic Substances Control Act (TSCA) Chemical Substance Inventory, Available at: <https://www.epa.gov/tsca-inventory>
- [4] 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>
- [5] D'Ambrosia 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.
- [6] USEPA 2015c. What is a Pesticide? In: EPA. Available at: <https://www.epa.gov/minimum-risk-pesticides/what-pesticide>.
- [7] 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>
- [8] 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
- [9] USEPA 2015b. https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-10/documents/market_estimates2007.pdf
- [10] IUPAC 2010. History of Pesticide Use. Available at: http://agrochemicals.iupac.org/index.php?option=com_sobi2&sobi2Task=sobi2Details&catid=3&sobi2Id=31.
- [11] USEPA 2015a. DDT – A Brief History and Status. Available at: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/ddt-brief-history-and-status>.
- [12] 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>
- [13] 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>
- [14] 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>
- [15] Stockholm Convention 2010. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. Available at: <http://chm.pops.int/default.aspx>
- [16] 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>
- [17] 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>
- [18] 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>
- [19] 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>
- [20] Beyer WN and Krynitsky AJ 1989. Long-term persistence of dieldrin, DDT and heptachlor epoxide in earthworms. *Ambio* 18: 271–273.
- [21] 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>
- [22] 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>
- [23] 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>
- [24] 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>
- [25] 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>
- [26] 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)
- [27] 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>
- [28] 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>

- [29] 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>
- [30] 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>
- [31] 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>
- [32] 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>
- [33] 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)
- [34] 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>
- [35] 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>
- [36] 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>
- [37] Dorneles PR, Lailson-Brito J, Secchi ER, Durtu 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>
- [38] 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>
- [39] 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>
- [40] 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>
- [41] 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)
- [42] 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/es000995l>
- [43] 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>
- [44] 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>
- [45] 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)
- [46] 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>
- [47] 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.
- [48] George VT, Pazhanivel N and Manohar BM 2006. Residues of DDT in the chicken egg. *Indian Veterinary Journal* 83: 832–833.
- [49] 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>
- [50] 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>
- [51] 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.
- [52] 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>
- [53] Alexander DE 1999. *Environmental Geology; Encyclopedia of Earth Science* In: Springer Netherlands: Dordrecht.
- [54] 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>
- [55] 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>
- [56] Alava JJ, Ross PS, Ikonomou MG, Cruz M, Jimenez-Uzategui 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>
- [57] Alava JJ, Salazar S, Cruz M, Jimenez-Uzategui 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>
- [58] 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>
- [59] Beyer WN and Krynitsky AJ 1989. Long-term persistence of dieldrin, DDT and heptachlor epoxide in earthworms. *Ambio* 18: 271–273.
- [60] 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>
- [61] 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>
- [62] 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>

- [63] 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>
- [64] 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>
- [65] 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>
- [66] 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>
- [67] 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.
- [68] 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>
- [69] 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>
- [70] 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>
- [71] 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>
- [72] 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>
- [73] 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>
- [74] Hladik ML, Vandever M and Smallegange 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>
- [75] 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>
- [76] 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)
- [77] Incho HH and Deonier CC 1947. Comparative toxicity of DDT to three representative species of mosquito larvae. *Mosquito News* 7: 67–70.
- [78] Barber GW, Starnes O and Starnes EB 1948. Resistance of house flies to insecticides. *Soap and sanitary chemicals* 24: 120–120.
- [79] 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>
- [80] 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>
- [81] 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>
- [82] 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>
- [83] 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>
- [84] Pavlidi 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>
- [85] 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>
- [86] Clements J, Schoville S, Peterson N, Huseth 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>
- [87] 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>
- [88] 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>
- [89] 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>
- [90] 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>
- [91] 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* 8DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-0946-7>
- [92] 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>
- [93] 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* 8DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-0971-6>
- [94] Dalla Bona AC, Chitolina RF, Fermine 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
- [95] 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>

- [96] 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>
- [97] 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>
- [98] 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>
- [99] 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>
- [100] 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>
- [101] 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>
- [102] 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>
- [103] 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>
- [104] 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>
- [105] 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>
- [106] 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>
- [107] 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>
- [108] 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>
- [109] 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>
- [110] 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>
- [111] 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>
- [112] 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>
- [113] Burnett LJ, Sorenson KJ, Brandt J, Sandhaus Ecologistas en Acción, 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>
- [114] 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.
- [115] 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>
- [116] Cecil HC, Bitman J, Harris SJ and Fries GF 1969. DDT-induced decrease in egg shell calcium. *Poultry Science* 48: 1794.
- [117] 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>
- [118] 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>
- [119] Juberg DR and Lochcaruso R 1992. Investigation of the Role of Estrogenic Action and Prostaglandin-E2 in Ddt-Stimulated Rat Uterine Contractions Ex vivo. *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)
- [120] 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>
- [121] 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>
- [122] 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>
- [123] Monteiro MS, Pavlaki M, Faustino A, Rema A, Franchi M, Gediell 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>
- [124] 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>
- [125] 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>
- [126] 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)
- [127] 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>
- [128] 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.

- [129] 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>
- [130] 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>
- [131] 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>
- [132] 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>
- [133] 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>
- [134] 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>
- [135] 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>
- [136] 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>
- [137] 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>
- [138] 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>
- [139] 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>
- [140] 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)
- [141] 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.
- [142] 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>
- [143] An BC, Jung NK, Park CY, Oh JJ, 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>
- [144] 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>
- [145] 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>
- [146] 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>
- [147] 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>
- [148] 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.
- [149] 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>
- [150] 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>
- [151] 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>
- [152] 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>
- [153] De Gregorio F, Pellegrino M, Picchiatti 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>
- [154] 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>
- [155] 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>
- [156] 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>
- [157] 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>
- [158] 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>
- [159] 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.
- [160] Crain D, Guillelte 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>
- [161] 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.

- [162] 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>
- [163] 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>.
- [164] 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/r/atrazine-propazine-simazine-and-their-chlorometabolites-dact-dea-and-dia-listed>.
- [165] 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)
- [166] Greiner S, Youngblood G and Fenton S 2000. Estrogen-independent effects of atrazine (ATR) on mammary gland (MG) development in rats. *Toxicologist* 54: 332.
- [167] 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>
- [168] 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>
- [169] 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>
- [170] 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>
- [171] 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>
- [172] 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.
- [173] 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>
- [174] 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>
- [175] 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>
- [176] 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>
- [177] 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>
- [178] 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>
- [179] 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)
- [180] 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>
- [181] 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>
- [182] 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.
- [183] Kniewald J, Mildner P and Kniewald Z 1980. Effects of s triazine herbicides on 5 α dihydrotestosterone receptor complex formation in hypothalamus and ventral prostate.
- [184] 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>
- [185] 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 β): Support for the demasculinization/feminization hypothesis. *Environ. Health Perspect* 114: 134–141, DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.8067>
- [186] 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>
- [187] 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>
- [188] 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>
- [189] 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)
- [190] 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>
- [191] 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>
- [192] Tillitt DE, Papoulias DM, Whyte JJ and Richter CA 2008. Atrazine reduces reproduction in fathead minnow. *Marine Environmental Research* 66: 51–51.
- [193] Hayes TB, Haston K, Tsui M, Hoang A, Haeffele 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>
- [194] 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>

- [195] 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>
- [196] 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>
- [197] 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.
- [198] 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)
- [199] 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>
- [200] 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>
- [201] MacLennan P, Delzell E, Sathikumar 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>
- [202] 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.
- [203] 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>
- [204] 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>
- [205] 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.
- [206] 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>
- [207] 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>
- [208] 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>
- [209] 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)
- [210] Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Wise LA, Strohshitter WC and Hoover RN 2009. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environmental Health* 8DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-8-37>
- [211] 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 Yixue Zazhi* 43: 413–417.
- [212] Agrad 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>
- [213] 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>
- [214] 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>
- [215] 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>
- [216] 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>
- [217] Laws SC, Hotchkiss M, Ferrell J, Jayaraman S, Mills L, Modic W, Tinco 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>
- [218] Carr J, Gentles A, Smith E, Goleman W, Urquidí 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>
- [219] 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>
- [220] 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>
- [221] Belloni V, Dessi-Fulgheri F, Zaccaroni M, Di Consiglio E, De Angelis G, Testai E, Santochirico M, Alleve 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>
- [222] 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>
- [223] Dessi-Fulgheri F, Belloni V, Seta DD, Porrini S, Zaccaroni M, Farabolini F and Santucci D 2007. Exposition to environmentally relevant doses of endocrine disruptors: effects on behavior. *Evolutionary molecular strategies and plasticity*, : 261–272.
- [224] 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.
- [225] 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>
- [226] 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>
- [227] Neuman-Lee LA and Janzen FJ 2005. Effects of atrazine on map turtle (*Graptemys*) development and behavior. *Integrative and Comparative Biology* 45: 1171–1171.
- [228] 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.

- [229] 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>
- [230] 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>
- [231] 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>
- [232] 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>
- [233] 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>
- [234] Brodtkin M, Madhoun H, Muthuraman 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>
- [235] 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)
- [236] 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>
- [237] 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>
- [238] 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\[2325:ARISIT\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1890/1051-0761(2006)016[2325:ARISIT]2.0.CO;2)
- [239] Forson D and Storfer A 2006b. Effects of atrazine and iridovirus infection on survival and life history traits of the long-toed salamander (*Ambystoma macrodactylum*). *Environ. Toxicol. Chem* 25: 168–173, DOI: <http://dx.doi.org/10.1897/05-260R.1>
- [240] 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>
- [241] 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)
- [242] 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)
- [243] 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>
- [244] 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>
- [245] 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>
- [246] 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)
- [247] 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>
- [248] 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>
- [249] Armiliato N, Ammar D, Nezzi L, Stralio 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.
- [250] 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>
- [251] 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>
- [252] Clair E, Mesnage R, Traver 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>
- [253] 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>
- [254] 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>
- [255] 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>
- [256] Kjaerstad MB, Taxvig C, Nellesmann 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>
- [257] 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>
- [258] Poulsen R, Luong X, Hansen M, Styrisshave 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>
- [259] Benachour N, Moslemi S, Sipahutar H and Seralini G-E 2007. Cytotoxic effects and aromatase inhibition by xenobiotic endocrine disruptors alone and in combination. *Toxicology and Applied Pharmacology* 222: 129–140, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2007.03.033>
- [260] 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>

- [261] 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)
- [262] Rivers J, Amato C and Mccoy K 2016. The effects of sulforaphane on vinclozolin exposed mice. *Integrative and Comparative Biology* 56: E358–E358.
- [263] 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>
- [264] 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>
- [265] 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>
- [266] 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* 195DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2003.11.005>
- [267] 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>
- [268] 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>
- [269] Nilsson EE and Skinner MK 2015. Environmentally Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Reproductive Disease. *Biology of Reproduction* 93
- [270] 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>
- [271] 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>
- [272] 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* 7DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13148-015-0155-4>
- [273] Vandegehuchte 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>
- [274] 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 201516
- [275] 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* 11DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-228>
- [276] 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>
- [277] 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
- [278] 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>
- [279] 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* 15DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-15-377>
- [280] Carson R 1962. *Silent Spring*. Boston, MA: Houghton Mifflin.
- [281] 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>
- [282] 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)
- [283] 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
- [284] 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>
- [285] 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, Wagleich 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>
- [286] 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, Wagleich 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>
- [287] 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, Wagleich 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>
- [288] Barnosky AD 2014. Dodging Extinction: Power, Food, Money, and the Future of Life on Earth
- [289] Barnosky AD, Matzke N, Tomiya S, Wogan GOU, Swartz B, Quental TB, Marshall C, Mcguire JL, Lindsey EL, Maguire KC, Mersey B and Ferrer Ecologistas en Acción 2011. Has the Earth's sixth mass extinction already arrived?. *Nature* 471: 51–57, DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature09678>
- [290] 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>
- [291] 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>
- [292] 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>
- [293] Bruhl CA, Schmidt T, Pieper S and Alscher A 2013. Terrestrial pesticide exposure of amphibians: An underestimated cause of global decline?. *Scientific Reports* 3DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep01135>
- [294] Hayes TB 1997. Steroid-mimicking environmental contaminants: Their potential role in amphibian declines. *Herpetologia Bonnensis*. SEH Bonn : 145–150
- [295] 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>
- [296] 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>

- [297] 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>
- [298] 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>
- [299] 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.
- [300] 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)
- [301] 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>
- [302] 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>
- [303] Goldberg TL, Readell 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.
- [304] 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.
- [305] 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>
- [306] 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>
- [307] 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>
- [308] Newton RJ, Funkhouser Ecologistas en Acción, 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)
- [309] 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>
- [310] Nichols JB, Dalton CC, Todd GA and Broughton NW 1992. Genetic-engineering of sugar beet. *Zuckerindustrie* 117: 797–800.
- [311] Burkhardt PK, Beyer P, Wunn J, Klott 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>
- [312] 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>
- [313] 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>
- [314] 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)
- [315] 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>
- [316] 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>
- [317] Benbrook CM 2016. Trends in the use of glyphosate herbicide in the U.S. and globally. *Environmental Sciences Europe* 28
- [318] 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>
- [319] 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)
- [320] 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/oeht.2006.12.3.260>
- [321] Hakim D 2017. Monsanto weed killer Roundup faces new doubts on safety in unsealed documents. *New York Time*
- [322] Syngenta 2004. Available: http://www.sourcewatch.org/images/f/f6/Exhibit_19_Part1.pdf
- [323] 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>
- [324] Aviv R 2014. A Valuable reputation. *The New Yorker*
- [325] 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>
- [326] 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>
- [327] 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>
- [328] 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>
- [329] 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>
- [330] Jones L 1989. *Minorities and Cancer*. NY: Springer-Verlag, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4612-3630-6>
- [331] 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>
- [332] 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>
- [333] 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>
- [334] Howard PH 2009. Visualizing Consolidation in the Global Seed Industry: 1996–2008. *Sustainability* 1: 1266–1287, DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/su1041266>