



REVISIÓN

Efectos del bisfenol A en la reproducción masculina: estudios en modelos animales



Shuyana Deba y Paula Núñez*

Área de Fisiología, Departamento de Biología Funcional, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

Recibido el 29 de enero de 2018; aceptado el 18 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 6 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Bisfenol A;
Reproducción;
Fertilidad;
Machos

Resumen El bisfenol A es un disruptor endocrino, es decir, una sustancia química capaz de imitar o modular el sistema hormonal. Este compuesto químico se encuentra en la mayoría de los productos enlatados y en los plásticos. La población está expuesta de forma crónica a esta sustancia con función estrogénica, cuya concentración en muestras humanas es en muchas ocasiones más elevada que la concentración necesaria para conseguir respuestas positivas en ensayos estrogénicos *in vitro*. Los estudios de los efectos del bisfenol A en modelos animales masculinos muestran un impacto negativo en la función testicular, ya que produce una reducción en el número de espermatozoides y una peor motilidad de estos. Además, se ha visto que afecta a las enzimas antioxidantes, produciendo un aumento de estrés oxidativo en el organismo que puede dañar las células germinales y, por lo tanto, al espermatozoide, junto con un posible efecto epigenético mediante metilaciones aberrantes del ADN. Estas observaciones evidencian que la exposición fetal, perinatal o en la edad adulta al bisfenol A puede provocar efectos negativos y duraderos sobre la fertilidad masculina en la edad adulta que, además, pueden ser transgeneracionales.

© 2018 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Bisphenol A;
Reproduction;
Fertility;
Male

Bisphenol A effects on male reproduction: Animal model studies

Abstract Bisphenol A is an endocrine disruptor, a chemical substance capable of mimicking or modulating the hormonal system. It is one of the most widely produced chemicals in the world today and is found in most canned goods and plastics. The population is chronically exposed to this endocrine disruptor with oestrogenic function. Its levels in human samples are often higher than the concentrations required to obtain oestrogenic positive responses in *in vitro* tests. Studies on the effects of bisphenol A in male animal models suggest a negative impact

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nunezpaula@uniovi.es (P. Núñez).

on testicular function, since it produces a reduction in the number of sperm and a worse sperm motility. Bisphenol A also affects antioxidant enzymes, producing an increase in oxidative stress that can damage germ cells, and therefore the sperm, with a possible epigenetic effect through aberrant DNA methylations. These observations suggest that foetal, perinatal, or adult exposure to bisphenol A can cause negative and long-lasting effects on male fertility in adulthood, which that can also be transgenerational.

© 2018 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Infertilidad

La infertilidad ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad del sistema reproductivo que se caracteriza por la incapacidad de una pareja sexualmente activa que no emplea métodos anticonceptivos de lograr el embarazo en el plazo de un año (WHO, 2009). La infertilidad o la incapacidad para concebir sigue siendo un problema de proporciones globales; millones de personas en todo el mundo la sufren (Inhorn y Patrizio, 2014). En los últimos años se ha visto una incidencia creciente de enfermedades reproductivas masculinas. En el 50% de las parejas que no tienen hijos en contra de su voluntad se identifica un factor asociado a infertilidad masculina junto con parámetros seminales anormales (Jungwirth et al., 2012). En el 30-40% de los casos no se identifica ningún factor asociado a infertilidad masculina (infertilidad masculina idiopática). Estos varones consultan sin antecedentes de problemas de fertilidad y tienen unos resultados normales en la exploración física y las pruebas analíticas endocrinológicas. La infertilidad masculina idiopática quizá pueda explicarse por varios factores, entre ellos, trastornos endocrinos como consecuencia de la contaminación ambiental, radicales reactivos del oxígeno o anomalías genéticas (Dohle et al., 2005).

Uno de los hallazgos más importantes de la endocrinología durante el siglo pasado fue el hecho de que algunos productos químicos son capaces de alterar el sistema hormonal de los organismos (Marques-Pinto and Carvalho, 2013). Estos compuestos son denominados disruptores endocrinos (EDC) y el bisfenol A (BPA) es uno de ellos. El BPA es un aditivo que se usa en la producción de plásticos y posee propiedades estrogénicas que pueden impedir la acción adecuada del estradiol, un regulador clave de la función reproductiva (Klenke et al., 2016).

Eje hipotálamo-hipófisis-testículo

La espermatogénesis está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-testículo. El hipotálamo libera pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas, señales para que la glándula pituitaria o hipófisis libere las hormonas luteinizante (LH) y la estimuladora del folículo (FSH) (Alves et al., 2013). La LH se une selectivamente a sus receptores situados en la superficie de las células de Leydig, donde promueve la producción de testosterona. La FSH actúa a través de sus receptores de membrana de las células de Sertoli, donde estimula la producción de receptores de andrógenos

intracelulares, la producción de inhibina y activa las señales intracelulares dependientes del calcio (Dagklis et al., 2015).

La producción de inhibina por las células de Sertoli, así como la testosterona y el estradiol por las células de Leydig, activan la retroalimentación negativa que reduce la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas y LH (Alves et al., 2013). La síntesis de estrógenos se produce en los testículos a través de la aromatización de la testosterona (Alves et al., 2013) catalizada por la enzima aromatasa citocromo P450 (Jin y Yang, 2014). Al igual que en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, el estradiol tiene una implicación importante en la fisiología masculina, ya que un delicado equilibrio de andrógenos y estrógenos es fundamental para el desarrollo testicular normal y para la fertilidad tanto en modelos animales como en seres humanos. Este equilibrio puede ser interrumpido por la exposición a EDC (Maqbool et al., 2016).

Bisfenol A

La población se encuentra en contacto con productos químicos artificiales diariamente, absorbiendo unas concentraciones más o menos constantes y crónicas de los mismos. Algunos de estos contaminantes químicos pueden afectar al sistema endocrino e interferir en los procesos controlados hormonalmente de los seres humanos y los animales salvajes (WHO/UNEP, 2013). Los EDC son un conjunto diverso y heterogéneo de compuestos químicos exógenos capaces de alterar la síntesis, la liberación, el transporte, el metabolismo, el enlace, la acción o la eliminación de las hormonas naturales del organismo y pueden interferir en el sistema endocrino y dar lugar a un desarrollo anormal reproductivo, inmunológico o neurológico, o producir enfermedad metabólica en humanos y/o animales (Li et al., 2015). El BPA es una sustancia química utilizada fundamentalmente como monómero en la fabricación de plásticos de policarbonato y resinas epoxi. También es utilizado en la fabricación de resinas de poliéster, polisulfona y poliácido. Es uno de los compuestos químicos con mayor volumen en el mercado, utilizado en botellas, latas, tuberías, etc., elementos que están en contacto con los alimentos. Se han registrado cantidades alarmantes en los alimentos envasados con este producto debido a las condiciones adversas en las que se almacenan estos empaquetados (temperaturas elevadas, pH ácidos). En consecuencia, se estima que los alimentos contribuyen en más de un 90% a la exposición total de BPA, mientras que a través de la ingesta de polvo, en una cirugía dental, por ejemplo, la absorción permanece por debajo de un 5%. No

obstante, la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria han determinado que la exposición humana al BPA está por debajo de los niveles seguros de exposición (de 50 a 4 µg/kg/día) (Acconcia et al., 2015).

La molécula de BPA tiene unas características estructurales que le confieren la capacidad de unirse a los 2 receptores de estrógenos clásicos (ER), ER α y ER β (Le Maire et al., 2010). Además, existen estudios que revelan que el BPA podría interactuar con distintos tipos de receptores de hormonas nucleares, tales el receptor pregnano X o el receptor de esteroides y xenobióticos (Sui et al., 2012), los receptores de andrógenos (Takayanagi et al., 2006), los receptores de la proliferación de los peroxisomas activados (Riu et al., 2011) y los receptores de la hormona tiroidea (Li et al., 2015), y receptores de membrana como ER α y ER β , asociados a la membrana (Pedram et al., 2009), o como GPER (Wang et al., 2017).

Las investigaciones científicas demuestran que el BPA en los seres humanos (y en roedores) se metaboliza y elimina del organismo rápidamente y no se acumula en la sangre o en los tejidos, ya que tiene una vida media inferior a 6 h, luego su presencia en el organismo a cantidades detectables demuestra la exposición constante a esta sustancia (Prin et al., 2011). Los valores de BPA encontrados en muestras biológicas de humanos son en muchas ocasiones más elevadas que las concentraciones necesarias para conseguir respuestas positivas en ensayos estrogénicos *in vitro* (Mikołajewska et al., 2015). Por lo tanto, parece importante conocer cuáles pueden ser los efectos de estas concentraciones constantes de BPA en el organismo sobre el correcto funcionamiento del eje reproductor y en concreto de la función reproductora del hombre. Aunque los estudios actuales sobre el tema en humanos aún no son demasiados y, por tanto, no son concluyentes (Mínguez-Alarcón et al., 2016), sí que existen una mayor cantidad de estudios en modelos animales, cuyos hallazgos más importantes tratamos de resumir en este trabajo.

Efectos del bisfenol A sobre la reproducción masculina

El número de casos de infertilidad muestra una tendencia creciente y la calidad de esperma en los hombres ha disminuido durante las últimas décadas. Los factores fisiopatológicos están directamente vinculados a solo el 23% de todos los casos de mala calidad, y se cree que los factores ambientales son las principales causas de los casos restantes (Li et al., 2016).

Efectos del bisfenol A sobre la espermatogénesis

Los procesos y la regulación del desarrollo reproductivo masculino están bajo el control de diversos mecanismos que comienzan a operar durante la vida fetal. Estos mecanismos son sensibles a factores endógenos y exógenos como los EDC, por lo tanto, la exposición a ellos durante la vida prenatal y posnatal temprana (durante la lactancia) o durante la etapa adulta puede perturbar el desarrollo normal del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y la espermatogénesis (Gámez et al., 2015). La espermatogénesis es un proceso complejo

que depende de señalización endocrina y paracrina para llevar a cabo las múltiples divisiones celulares, divisiones necesarias para renovar la población de células madre espermatogoniales y dar lugar a poblaciones de células que se diferencian en última instancia en espermatozoides, gametos masculinos. La meiosis es la división celular esencial para que se dé la reducción de las células germinales diploides a gametos haploides durante la gametogénesis (Vrooman et al., 2015).

Evidencias crecientes muestran que el BPA tiene la capacidad de interrumpir eventos meióticos y, posteriormente, poner en peligro la función reproductiva. Por ello, Liu et al. (2013) realizaron un estudio *in vivo* para evaluar los posibles efectos del BPA en la función reproductiva y el progreso de la meiosis en ratas macho adultas y así explorar los mecanismos relevantes involucrados. En el estudio los resultados demostraron que el BPA induce anomalías meióticas en el sistema reproductivo masculino en ratas adultas. *In vivo*, la administración de 200 µg/kg de peso corporal al día redujo significativamente el número de espermatozoides en ratas macho adultas. La reducción en el recuento espermático se asoció con una interrupción meiótica y la consiguiente apoptosis en las células testiculares. Los autores propusieron que se pudo deber a la persistencia de roturas bicatenarias del ADN. Es decir, por la falta de reparación de roturas de la doble hebra del ADN en la fase de paquitenio y la activación de señales ATM/Chk2, *check-point* del ciclo celular, que no solo retrasa la división celular, sino que también induce la apoptosis en caso de que las roturas bicatenarias del ADN no sean reparadas correctamente. La apoptosis es iniciada por una cascada de caspasas; el tratamiento con sustancias con actividad estrogénica activa la expresión de caspasa-3, mientras que el pretratamiento con ICI (antiestrógeno) bloquea dicha activación (Liu et al., 2013). Estos resultados están de acuerdo con el informe de (Tiwari y Vanage, 2013), donde analizaron el efecto mutagénico de BPA en las células germinales masculinas de ratas adultas y confirmaron que la acumulación de ADN dañado en los espermatozoides puede ser causada por la acumulación de roturas bicatenarias del ADN.

Vrooman y sus colaboradores demostraron que, en el ratón, la exposición a estrógenos exógenos (BPA y etinilestradiol) durante el desarrollo testicular altera permanentemente la espermatogénesis en el adulto (Vrooman et al., 2015). Para probar la hipótesis de que la exposición estrogénica neonatal interrumpe la meiosis, los ratones macho recién nacidos (1-12 días después del parto) recibieron dosis orales diarias de BPA, etinilestradiol o vehículo (placebo). Analizaron los niveles de SYCP3 y MLH1: SYCP3 es un componente del complejo sinaptonémico y MLH1 es una proteína que se localiza en los sitios de intercambio meiótico y que se asocia al entrecruzamiento en el paquitenio; y observaron una reducción en los niveles de MLH1 y un aumento correspondiente en la insuficiencia de recombinación aparente. Es decir, la exposición estrogénica aumentó la frecuencia de fallo de la recombinación. Además, para determinar si los defectos de recombinación inducidos por los estrógenos exógenos se debían a cambios en la línea germinal, trasplantaron células germinales purificadas expuestas a estrógenos externos a un ambiente somático no expuesto a los mismos. El análisis llevado a cabo en las colonias regeneradas con las células expuestas

a los estrógenos externos demostró niveles más bajos de MLH1 en comparación con aquellas tratadas con placebo. La persistencia de fenotipo de recombinación en el trasplante de las células germinales proporciona evidencia de que la exposición estrogénica altera las células madre espermatozonales.

Perturbación hormonal generada por el bisfenol A e infertilidad masculina

Son preocupantes los niveles de BPA en los fluidos biológicos, como el plasma materno, el plasma fetal, el tejido de la placenta y la sangre del cordón umbilical y del líquido amniótico, ya que indican que el BPA puede atravesar fácilmente la barrera placentaria. Los fetos en desarrollo son más susceptibles a la exposición al BPA, ya que tienen una disminución de la eficiencia del metabolismo y una baja concentración de proteínas de unión a suero. El periodo perinatal se considera una «ventana» vulnerable y sensible del desarrollo de un individuo, ya que abarca una importante fase de diferenciación sexual en la que la menor perturbación hormonal puede tener un impacto duradero sobre la fertilidad (Salian et al., 2009).

En un experimento llevado a cabo por (Gámez et al., 2015), sometieron a ratas hembra a dosis de BPA bajas (3 µg/kg/día) durante el periodo de preñez y estudiaron el efecto que ello tenía sobre los descendientes machos pre-puberales. Así, comprobaron que el peso testicular había disminuido en aquellos que habían sido expuestos a BPA, mientras que no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la vesícula seminal. Por otro lado, se analizaron los niveles séricos de LH y FSH, que aumentaron significativamente en los animales expuestos a BPA, al contrario que los niveles de testosterona, que no variaron de un grupo a otro. Se sabe que la regulación de la función de la vesícula seminal es dependiente de andrógenos, por lo que sería de esperar que los cambios en los niveles de estos modificaran el peso de la glándula sexual. Pero comprobaron que los niveles de testosterona no se vieron significativamente alterados tras la exposición a BPA, quedando justificado el hecho de que no se observara ningún cambio en el peso de la vesícula seminal. Por otro lado, el peso de los testículos depende principalmente del número de células de Sertoli. Estas células proliferan en un periodo preciso que comienza en la vida fetal y sigue en el periodo neonatal. Los datos del estudio demuestran que el peso testicular absoluto disminuye en los animales expuestos. Estos efectos podrían ser consecuencia de la unión del BPA a los ERβ presentes en células de Sertoli. Estos receptores están ya presentes en las primeras etapas de desarrollo. El BPA podría alterar la morfología de estas células mediante la unión a los receptores, y podría también disminuir el número de células, modificando el peso testicular. El aumento de LH observado en animales expuestos al BPA puede explicarse por una posible reducción en el mecanismo de retroalimentación negativa de la testosterona, probablemente inducido por la acción antiandrogénica del BPA, lo que afecta a múltiples etapas de la activación y la función de receptores androgénicos, inhibiendo la unión de los andrógenos nativos. Por otra parte, el hecho de que la exposición a BPA aumente los niveles de FSH puede ser debido a su capacidad para interferir con la secreción de

inhibina. Sin embargo, Gámez et al. no descartan que el BPA tenga un efecto directo a nivel hipotalámico mediante su unión a las neuronas a través del receptor de kisspeptina, receptor de proteína G acoplada.

Tales perturbaciones afectan a la espermatogénesis de los recién nacidos y tienen impacto sobre su fertilidad en la edad adulta. En el estudio llevado a cabo por el grupo de (Salian et al., 2009), la exposición perinatal de las ratas al BPA dio lugar a la reducción del número de espermatozoides y la motilidad en la descendencia masculina; se observó también que estos machos eran subfértiles cuando se apareaban con hembras normales no expuestas a BPA. Es importante destacar que estos efectos persistieron en las posteriores generaciones F2 y F3. La espermatogénesis es un proceso altamente coordinado, fundamental para la fertilidad masculina, que requiere una alta interacción de diferentes células, junto con la expresión de receptores esteroideos y los corre reguladores en una proporción definida. La diferencia en la sensibilidad hacia el BPA y hacia otros alteradores endocrinos puede atribuirse mayormente a diferentes patrones de expresión. (Salian-Mehta et al., 2014) demostraron que la exposición de ratas macho a una dosis baja de BPA durante el periodo neonatal es capaz de inducir alteraciones en la expresión de los receptores de esteroides testicular y sus reguladores durante el desarrollo. Las ratas expuestas en el periodo neonatal a BPA mostraron menos ER (ERβ y ERα) y receptores androgénicos en las células de Sertoli a la edad adulta, demostrando el efecto del BPA. Un estudio reciente muestra como altas concentraciones de BPA durante la gestación inhiben la motilidad y la capacitación de los espermatozoides, tal vez debido al aumento de la peroxidación lipídica y a la disminución de los niveles de ATP intracelular y de la proteína quinasa A en los espermatozoides (Rahman et al., 2018). Estas observaciones evidencian que la exposición perinatal de ratas al BPA provoca efectos negativos y duraderos sobre la fertilidad en la edad adulta y que además son transgeneracionales.

(Wisniewski et al., 2015) investigaron la toxicidad reproductiva de BPA en ratas macho adultas. Las ratas fueron expuestas a dosis de 25 o 5 mg de BPA/kg de peso corporal por día. Los resultados mostraron que la exposición a BPA en la edad adulta redujo la producción de espermatozoides testiculares totales y diarios en aproximadamente un 50% en ratas de ambos grupos de BPA. Sin embargo, los resultados de experimentos llevados a cabo en animales de laboratorio adultos son contradictorios. Años antes, el estudio de Al-Hiyasat (2002) estimó la fertilidad en ratones macho adultos (60 días) expuestos a 0, 5, 25 y 100 ng/kg de BPA durante 30 días. La fertilidad de los ratones se vio significativamente disminuida en aquellos machos que ingirieron 25 y 100 ng/kg por día durante 30 días: el número de hembras preñadas era menor. El peso de los testículos disminuía en todos los machos tratados con el compuesto, al igual que el peso de la vesícula seminal. Un año más tarde, Chitra et al. (2003) mostraron que ratas de 45 días de edad sometidas a tratamientos de BPA en dosis de 200 ng/kg, 2 µg/kg o 20 µg/kg presentaban una reducción dependiente de la dosis en la motilidad y el conteo de espermatozoides del epidídimo. (Kazemi et al., 2016) observaron en machos adultos tratados con BPA que el peso de los testículos y la próstata en las ratas que recibieron tratamiento con BPA presentaba disminuciones significativas

en comparación con el grupo de control. De manera similar, se observaron disminuciones significativas dependientes de la dosis en el recuento y la motilidad de los espermatozoides después de la administración de BPA (25 y 125 $\mu\text{g/kg}$). Además, los aspectos morfológicos de los espermatozoides de las ratas se modificaron con diversas dosis de BPA. Por otro lado, un estudio reciente mostró que el BPA puede desencadenar la apoptosis de espermatocitos a través del receptor GPR30, sin afectar a los túbulos seminíferos (Wang et al., 2017).

Estrés oxidativo y bisfenol A

El grupo de Wisniewski, además de una disminución de la producción, observó que el movimiento de los espermatozoides a través del epidídimo fue rápido, lo que puede comprometer el correcto desarrollo del espermatozoide. Durante la espermatogénesis, orgánulos citoplasmáticos se localizan en regiones específicas del espermatozoide para realizar funciones especializadas. Como resultado, las mitocondrias se encuentran en la región intermedia y generan energía para el flagelo, promoviendo así el movimiento. La integridad de la membrana de los espermatozoides también determina la capacidad de estos para fertilizar el óvulo. Las sustancias tóxicas pueden alterar el metabolismo energético de la región intermedia y, por consiguiente, disminuir la fertilidad espermática. El estrés oxidativo inducido por sustancias tóxicas es la causa más común de daño al espermatozoide (Wisniewski et al., 2015). Chitra et al. elaboraron un estudio en 2003 para evaluar el efecto del BPA en la inducción de estrés oxidativo en espermatozoides del epidídimo de ratas. Los animales tratados con BPA mostraron una disminución de las actividades de enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, catalasa, glutatión reductasa y glutatión peroxidasa y un aumento de los niveles de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y de la peroxidación lipídica en los espermatozoides del epidídimo de ratas, de forma dependiente de la dosis. Si los espermatozoides no están provistos de sistemas de defensa antioxidante, las células no son capaces de eliminar los radicales libres, lo que genera estrés oxidativo en ellas y, por consiguiente, daño en el ADN espermático. El BPA puede inducir estrés oxidativo en las células relacionadas con la reproducción masculina independientemente de su interacción con los receptores de estrógenos clásicos (Yin et al., 2014), e incluso en ausencia de receptores de andrógenos (Koong y Watson, 2015). Además, el microambiente celular parece jugar un papel clave en las acciones del BPA, en células que ya experimentan estrés por falta de nutrientes o por coexposición a otros agentes genotóxicos que afectan a la supervivencia celular (Gassman et al., 2016). El aumento de la investigación sobre el BPA de los últimos 10 años ha dado lugar a más estudios que examinan los mecanismos moleculares que revelan los vínculos entre el estrés oxidativo inducido por BPA y la enfermedad humana, demostrando que la inducción de estrés oxidativo por el BPA, ya sea en concierto o independientemente de la disrupción endocrina que produce, puede activar una serie de efectos pleiotrópicos que pueden influir profundamente en el desarrollo de alteraciones reproductivas y cáncer (Gassman, 2017).

Mecanismos epigenéticos y bisfenol A

También se han realizado estudios sobre BPA y los mecanismos epigenéticos que podría generar. El objetivo de Doshi et al. (2011) fue estudiar la metilación del ADN de la región del promotor del receptor estrogénico y también la maquinaria de metilación en los testículos de ratas adultas expuestas a BPA en su periodo neonatal. Su estudio demostró que la exposición neonatal de ratas macho a BPA indujo la hipermetilación de la región promotora de $\text{ER}\alpha$ y β y causó alteraciones en la expresión de ADN metiltransferasa (Dnmts) a nivel testicular durante la edad adulta, lo que evidencia un efecto epigenético de BPA a través de la metilación aberrante del ADN. La epigenética se define como el estudio de los procesos que inducen cambios heredables en la expresión génica, pero sin cambios en la secuencia del ADN. Los cambios epigenéticos incluyen metilación del ADN, modificaciones en las histonas y ARN no codificantes, que regulan la expresión de genes sin afectar la secuencia del gen. Las modificaciones epigenéticas a través de la metilación del ADN son cambios permanentes que se transmiten a las siguientes generaciones. La región del gen promotor citosina fosfato guanina hipermetilada reprime la expresión de genes mientras que la hipometilación de dicha región incrementa la expresión. A su vez, la metilación del ADN es catalizada por Dnmts, principalmente Dnmts 1, Dnmts 3a y Dnmts 3b. El BPA tiene un rol emergente y controvertido como sustancia tóxica con efectos sobre la reproducción, capaz de inducir efectos a corto y largo plazo a través de la modulación de la expresión génica mediante la modificación epigenética (es decir, metilación de islas citosina fosfato guanina, modificaciones de histonas y producción de ARN no codificante), con efectos directos y transgeneracionales en organismos expuestos y sobre su descendencia, respectivamente. Sin embargo, más estudios epigenéticos son necesarios, ya que aún se desconocen los mecanismos moleculares exactos por los cuales podría llevar a cabo dicha modulación epigenética sobre la función reproductiva (Chianese et al., 2017).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Acconcia, F., Pallottini, V., Marino, M., 2015. *Molecular mechanisms of action of BPA*. Dose-Response 13, 1559325815610582.
- Al-Hiyasat, A.S., Darmani, H., Elbetieha, A.M., 2002. *Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility*. European Journal of Oral Sciences 110, 163–167.
- Alves, M.G., Rato, L., Carvalho, R.A., Moreira, P.I., Socorro, S., Oliveira, P.F., 2013. *Hormonal control of Sertoli cell metabolism regulates spermatogenesis*. Cellular and Molecular Life Sciences 70, 777–793.
- Chianese, R., Troisi, J., Richards, S., Scafuro, M., Fasano, S., Guida, M., et al., 2018. *Bisphenol A in reproduction: Epigenetic effects*. Current Medicinal Chemistry 25, 748–770.
- Chitra, K.C., Latchoumycandane, C., Mathur, P.P., 2003. *Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats*. Toxicology 185, 119–127.

- Dagklis, T., Ravanos, K., Makedou, K., Kourtis, A., Rouso, D., 2015. Common features and differences of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male and female. *Gynecological Endocrinology* 31, 14–17.
- Dohle, G.R., Colpi, G.M., Hargreave, T.B., Papp, G.K., Jungwirth, A., Weidner, W., EAU Working Group on Male Infertility, 2005. EAU guidelines on male infertility. *European Journal of Urology* 48, 703–711.
- Doshi, T., Mehta, S.S., Dighe, V., Balasrinor, N., Vanage, G., 2011. Hypermethylation of estrogen receptor promoter region in adult testis of rats exposed neonatally to bisphenol A. *Toxicology* 289, 74–82.
- Gómez, J.M., Penalba, R., Cardoso, N., Scacchi Bernasconi, P., Carbone, S., Ponzio, O., et al., 2015. Exposure to a low dose of bisphenol A impairs pituitary-ovarian axis in prepubertal rats: Effects on early folliculogenesis. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 39, 9–15.
- Gassman, N.R., 2017. Induction of oxidative stress by bisphenol A and its pleiotropic effects. *Environmental Mutagenesis and Genomics* 58, 60–71.
- Gassman, N.R., Coskun, E., Jaruga, P., Dizdaroglu, M., Wilson, S.H., 2016. Combined effects of high-dose bisphenol A and oxidizing agent (KBrO₃) on cellular microenvironment, gene expression, and chromatin structure of Ku70-deficient mouse embryonic fibroblasts. *Environmental Health Perspectives* 124, 1241–1252.
- Inhorn, M.C., Patrizio, P., 2014. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update* 21, 411–426.
- Jin, J.M., Yang, W.X., 2014. Molecular regulation of hypothalamus-pituitary-gonads axis in males. *Gene* 551, 15–25.
- Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., Diemer, T., Kopa, Z., Dohle, G., European Association of Urology Working Group on Male Infertility, 2012. European Association of Urology guidelines on male infertility: The 2012 update. *European Journal of Urology* 62, 324–332.
- Kazemi, S., Bahrnifard, N., Moghadamnia, A.A., Jorsarae, S.G., 2016. Detection of bisphenol A and nonylphenol in rat's blood serum, tissue and impact on reproductive system. *Electron Physician* 8, 2772–2780.
- Klenke, U., Constantin, S., Wray, S., 2016. BPA directly decreases GnRH neuronal activity via non-canonical pathway. *Endocrinology* 157, 1980–1990.
- Koong, L.Y., Watson, C.S., 2015. Rapid, nongenomic signaling effects of several xenoestrogens involved in early- vs. late-stage prostate cancer cell proliferation. *Endocrine Disruptors* 3, e995003.
- Le Maire, A., Bourguet, W., Balaguer, P., 2010. A structural view of nuclear hormone receptor: Endocrine disruptor interactions. *Cell Molecular Life Sciences* 67, 1219–1237.
- Li, J., Mao, R., Zhou, Q., Ding, L., Tao, J., Ran, M.M., et al., 2016. Exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of ERK signal pathway. *Toxicology Mechanisms and Methods* 26, 180–188.
- Li, L., Wang, Q., Zhang, Y., Niu, Y., Yao, X., Liu, H., 2015. The molecular mechanism of bisphenol A (BPA) as an endocrine disruptor by interacting with nuclear receptors: Insights from molecular dynamics (MD) simulations. *PLoS One* 10, e0120330e1203318.
- Liu, C., Duan, W., Li, R., Xu, S., Zhang, L., Chen, C., et al., 2013. Exposure to bisphenol A disrupts meiotic progression during spermatogenesis in adult rats through estrogen-like activity. *Cell Death and Disease* 4, e676.
- Maqbool, F., Mostafalou, S., Bahadar, H., Abdollahi, M., 2016. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. *Life Sciences* 145, 265–273.
- Marques-Pinto, A., Carvalho, D., 2013. Human infertility: Are endocrine disruptors to blame? *Endocrine Connections* 2, 15–29.
- Mikolajewska, K., Stragierowicz, J., Gromadzińska, J., 2015. Bisphenol A - Application, sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 28, 209–241.
- Mínguez-Alarcón, L., Hauser, R., Gaskins, A.J., 2016. Effects of bisphenol A on male and couple reproductive health: A review. *Fertility and Sterility* 106, 864–870.
- Pedram, A., Razandi, M., Levin, E.R., 2009. Nature of functional estrogen receptors at the plasma membrane. *Molecular Endocrinology* 20, 1996–2009.
- Prins, G.S., Ye, S.H., Birch, L., Ho, S.M., Kannan, K., 2011. Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague-Dawley rats. *Reproductive Toxicology* 31, 1–9.
- Rahman, M.S., Kwon, W.S., Ryu, D.Y., Khatun, A., Karmakar, P.C., Ryu, B.Y., et al., 2018. Functional and proteomic alterations of F1 capacitated spermatozoa of adult mice following gestational exposure to bisphenol A. *Journal of Proteome Research* 17, 524–535.
- Riu, A., le Maire, A., Grimaldi, M., Audebert, M., Hillenweck, A., Bourguet, W., et al., 2011. Characterization of novel ligands of ER α , ER β , and PPAR γ : The case of halogenated bisphenol A and their conjugated metabolites. *Toxicology Sciences* 122, 372–382.
- Salian, S., Doshi, T., Vanage, G., 2009. Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects fertility of male offspring. *Life Sciences* 85, 742–752.
- Salian-Mehta, S., Doshi, T., Vanage, G., 2014. Exposure of neonatal rats to the endocrine disrupter Bisphenol A affects ontogenic expression pattern of testicular steroid receptors and their coregulators. *Journal of Applied Toxicology* 34, 307–318.
- Sui, Y., Ai, N., Park, S.H., Rios-Pilier, J., Perkins, J.T., Welsh, W.J., et al., 2012. Bisphenol A and its analogues activate human pregnane X receptor. *Environmental Health Perspective* 120, 399–405.
- Takayanagi, S., Tokunaga, T., Liu, X., Okada, H., Matsushima, A., Shimohigashi, Y., 2006. Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related receptor gamma (ERRgamma) with high constitutive activity. *Toxicology Letters* 167, 95–105.
- Tiwari, D., Vanage, G., 2013. Mutagenic effect of Bisphenol A on adult rat male germ cells and their fertility. *Reproductive Toxicology* 40, 60–68.
- Vrooman, L.A., Oatley, J.M., Griswold, J.E., Hassold, T.J., Hunt, P.A., 2015. Estrogenic exposure alters the spermatogonial stem cells in the developing testis, permanently reducing crossover levels in the adult. *PLoS Genetics* 11, e1004949e10049520.
- Wang, C., Zhang, J., Li, Q., Zhang, T., Deng, Z., Lian, J., et al., 2017. Low concentration of BPA induces mice spermatocytes apoptosis via GPR30. *Oncotarget* 8, 49005–49015.
- WHO (World Health Organization), 2009. World Health Statistics 2009 [consultado 22 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/whosis/whostat/2009/en/>
- WHO/UNEP (World Health Organization/United Nations Environment Programme), 2013. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012. Bergman, A., Heindel, J.J., Jobling, S., Kidd, K.A., Zoeller, R.T. (Eds.), WHO Press, Geneva, Switzerland.
- Wisniewski, P., Romano, R.M., Kizys, M.M., Oliveira, K.C., Kasamatsu, T., Giannocco, G., et al., 2015. Adult exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Toxicology* 329, 1–9.
- Yin, R., Gu, L., Li, M., Jiang, C., Cao, T., Zhang, X., 2014. Gene expression profiling analysis of bisphenol A-induced perturbation in biological processes in ER-negative HEK293 cells. *PLoS One* 9, e98635.