

MI PROYECTO DE TESIS

Transmisión de la toxicidad del bisfenol A por vía paterna: alteraciones espermáticas y fallos en el desarrollo embrionario

Marta Lombó Alonso

Departamento de Biología Molecular, Área de Biología Celular. Facultad de CC. Biológicas y Ambientales. Universidad de León.

El imparable avance de la industria y la tecnología, así como el aumento exponencial de la población en los últimos siglos, ha dado lugar a cambios medioambientales sin precedentes en la historia. Estas perturbaciones son, en parte, consecuencia de la producción de enormes cantidades de determinadas sustancias químicas y contaminantes de otra naturaleza que ponen en riesgo tanto el ecosistema como la salud de los seres vivos (Petrie *et al.*, 2014). Uno de los contaminantes que mayor interés ha despertado tanto para las agencias internacionales de seguridad como para numerosos estudios científicos es el bisfenol A (BPA; 2,2-bis(4-hidroxifenil)propano) (Erlar y Novak, 2010). Este compuesto se usa principalmente para la producción de resinas epoxi y de plásticos de policarbonato, por lo que es comúnmente utilizado para la fabricación de productos de uso diario como las latas de bebida y comida, los tupperware, el papel térmico de los tickets de compra, las lentillas, los selladores dentales, los dispositivos electrónicos y el material quirúrgico (Vandenberg *et al.*, 2007). Por este motivo, tanto los animales salvajes como domésticos, así como los seres humanos, están cada vez más expuestos al BPA por vía oral, contacto dérmico o inhalación (Qiu *et al.*, 2016; MacKay y Abizaid, 2018).

El BPA fue descrito como disruptor endocrino por primera vez en los años 30 al demostrarse su actividad estrogénica (Dodds y Lawson, 1936). Asimismo, se considera un agente genotóxico al producir estrés oxidativo, activando varias proteínas involucradas en la respuesta al daño en el ADN (Ciccia y Elledge, 2010). Más recientemente se ha descrito que el BPA puede promover cambios en la expresión génica, heredables tanto mitóticamente como meióticamente, sin afectar a la secuencia de ADN, por lo que también es considerado como agente epigenotóxico (Feil y Fraga, 2012).

Forma de mencionar este artículo: Lombó Alonso, M. 2020, Transmisión de la toxicidad del bisfenol A por vía paterna: alteraciones espermáticas y fallos en el desarrollo embrionario. AmbioCiencias, 18, 102-105. ISBN: 1998-3021 (edición digital), 2147-8942 (edición impresa). Depósito legal: LE-903-07.

Teniendo en cuenta que la espermatogénesis es dependiente de hormonas y que, durante su trascurso, la cromatina sufre grandes cambios estructurales, resulta evidente que este proceso puede ser especialmente sensible al BPA. Efectivamente, varias investigaciones han confirmado que este tóxico puede alterar la capacidad reproductora masculina (Rochester, 2013; Manfo *et al.*, 2014). Sin embargo, ante la ausencia de evidencias científicas sobre las consecuencias de la exposición paterna a BPA en las generaciones futuras, este proyecto de Tesis se basó en: i) analizar el impacto de la exposición paterna a BPA en el desarrollo embrionario, y ii) establecer los mecanismos moleculares por los cuales la exposición directa o paterna a BPA es capaz de alterar el desarrollo embrionario.

A lo largo del presente trabajo se ha utilizado el pez cebra como especie modelo (**Fig. 1**), si bien una parte de los experimentos se realizaron en células cardíacas de mamífero en proceso de diferenciación. Los resultados obtenidos han demostrado que el factor paterno resulta clave en el desarrollo embrionario. Por un lado, el elevado daño en el ADN espermático inducido por la exposición a BPA ha sido relacionado con la incapacidad de los embriones de la F1 de progresar con su desarrollo; y por otro, tanto la reducción de ciertos transcritos del espermatozoide, como las epimutaciones producidas en estas células, han sido asociadas con fallos en el proceso de cardiogénesis de la descendencia. De igual forma, se ha establecido que la severidad de los efectos mencionados anteriormente depende de la ventana de exposición al tóxico, siendo la exposición a

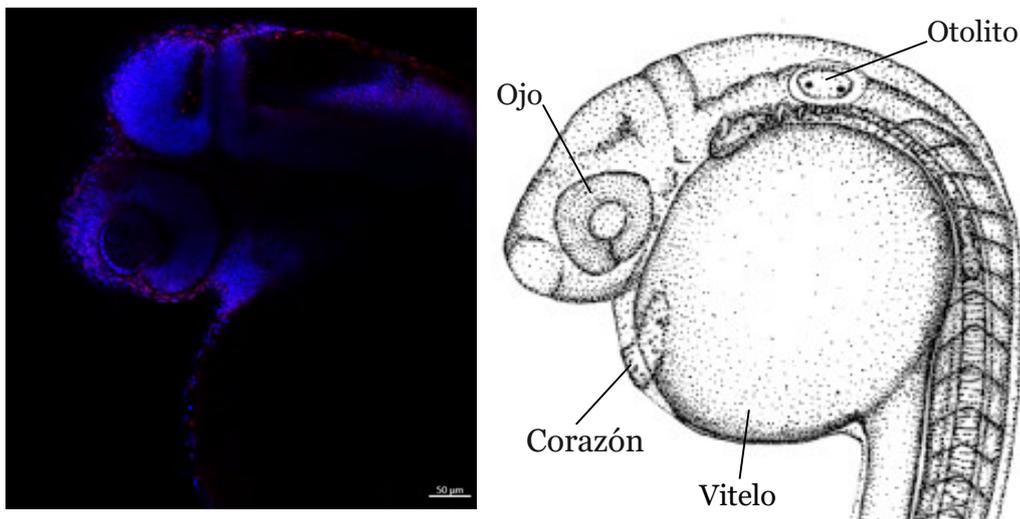


Figura 1. Imagen de la parte anterior de una larva de pez cebra al microscopio confocal (barra de escala= 50 μm) y dibujo correspondiente rotulado a la izquierda (modificado de Kimmel *et al.* (1995). En azul se muestran los núcleos teñidos con DAPI y en naranja la histona 3 acetilada en la lisina 27, una marca epigenética fundamental durante el desarrollo embrionario.

BPA durante el período de migración de las células primordiales germinales (vida embrionaria) mucho menos perjudicial que la exposición durante la espermatogénesis (vida adulta), especialmente si los procesos de meiosis y espermiogénesis resultan afectados.

Por último, se ha propuesto el uso del epigallocatequín galato (EGCG), un compuesto del té verde, como sustancia capaz de revertir los efectos nocivos derivados de la exposición embrionaria y paterna a BPA, al ejercer su actividad anti-estrogénica y al revertir ciertas epimutaciones, respectivamente.

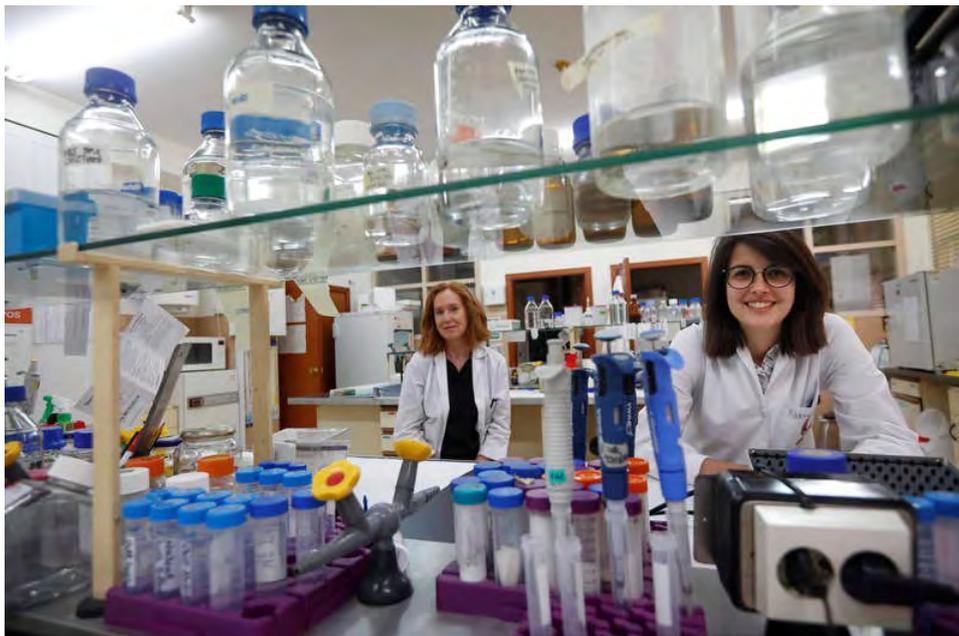


Imagen de la Dra. Marta Lombó a la derecha junto a su directora de Tesis, la Dra. Paz Herráez, a la izquierda.

Bibliografía

- Ciccia, A. y Elledge, S.J. 2010. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Molecular Cell* 40:179-204
- Dodds, E.C. y Lawson, W. 1936. Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 137: 996
- Erler, C. y Novak, J. 2010. Bisphenol a exposure: Human risk and health policy. *Journal of Pediatric Nursing* 25:400-407
- Feil, R. y Fraga, M.F. 2012. Epigenetics and the environment: Emerging patterns and implications. *Nature Reviews Genetics* 13:97-109
- Kimmel, C.B., Ballard, W.W., Kimmel, S.R., Ullmann, B. y Schilling, T.F. 1995. Stages of embryonic development of the zebrafish. *Developmental Dynamics* 203:253-310



- MacKay, H. y Abizaid, A. 2018. A plurality of molecular targets: The receptor ecosystem for bisphenol-A (BPA). *Hormones and Behavior* 101:59-67
- Manfo, F.P.T., Jubendradass, R., Nantia, E.A., Moundipa, P.F. y Mathur, P. 2014. Adverse effects of bisphenol a on male reproductive function. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 228:57-82
- Petrie, B., Barden, R. y Kasprzyk-Hordern, B. 2014. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Research* 72:3-27
- Qiu, W., Zhao, Y., Yang, M., Farajzadeh, M., Pan, C. y Wayne, N.L. 2016. Actions of bisphenol A and bisphenol S on the reproductive neuroendocrine system during early development in zebrafish. *Endocrinology* 157:636-647
- Rochester, J.R. 2013. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology* 42:132-155
- Vandenberg, L.N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N. y Welshons, W. V. 2007. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology* 24:139-177