Bisfenol A como factor de riesgo de cáncer de próstata

Andrea Gascón-Mora[1], Cristina Ruiz-Trescastro[2]

[1]Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada (UGR)

[2]Facultad de Medicina, Universidad de Granada (UGR)

Resumen

El cáncer de próstata es un problema de salud pública y supone la segunda causa de muerte por cáncer en varones (1–3). Su etiología no está clara, aunque está relacionado con la edad, etnia y factores genéticos (4). Su incidencia ha ido en aumento, no sólo por el diagnóstico precoz, también porque parece haber otros factores relacionados con su patogénesis, como agentes carcinógenos del propio medioambiente (5). Parte de los envases alimentarios que se encuentran hoy en día en el supermercado son de origen plástico. Existen controversias sobre el uso de estos materiales debido a los posibles efectos adversos que provocan en la salud los compuestos que los forman. Analizando en primer lugar el problema que presentan los plásticos para la salud humana, se encuentra la migración de ciertos compuestos que los forman. La migración consiste en la cesión de determinadas sustancias por parte del material al alimento que lo contiene. Entre estos compuestos se encuentra el bisfenol A (BPA). El BPA es un monómero utilizado en la producción de plásticos de origen carbonatado que ha sido catalogado como compuesto disruptor endocrino (EDCs). Además, se utiliza en el recubrimiento interno de otros tipos de envases, como las latas. Entre los posibles efectos adversos derivados de su exposición, existen datos que lo relacionan con la aparición de diversas patologías como la diabetes, síndrome del ovario poliquístico, síndrome metabólico, y obesidad, entre otros. Sin embargo, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), no considera este elemento como puesto de riesgo en el desarrollo de ningún tipo de cáncer. Por ello que se precisan de futuros estudios para evaluar correctamente el impacto negativo del Bisfenol A en el desarrollo de cáncer en humanos. En esta revisión, se pretende comprobar la relación entre este compuesto y el desarrollo del cáncer de próstata.

Palabras clave: bisfenol A, dieta, cáncer, próstata, disruptor, plástico.

1. Introducción

El bisfenol A (BPA), cuya molécula observamos en la figura 1 adaptada de (6) es un compuesto que se ha utilizado durante más de 50 años, principalmente como monómero en la producción de plásticos de policarbonato y como intermediario en la síntesis de resinas epoxi (7). Tiene propiedad de comportarse como un xenoestrógeno prototípico como el 17β-estradiol, y la exposición al mismo provoca diversos problemas para la salud. Su producción se encuentra en auge; se sabe que desde 1980 hasta 2015 su producción ha aumentado del millón métrico de toneladas a 7,7 millones de toneladas (8). Es por esto que ocupa unos de los volúmenes de químicos producidos más grandes del mundo (9). Debido a la resistencia que provoca en el material plástico, hace que este compuesto se haya destinado en gran parte para la elaboración de envases de origen alimentario.

Se utiliza como componente en resinas de poliéster, resinas de polisulfona y resinas de poli acrilato. Estas resinas se usan para hacer recipientes de alimentos, como biberones retornables, biberones para bebés (bebés), vajillas (platos y tazas) y recipientes de almacenamiento, este compuesto puede migrar a los alimentos.

El BPA es metabolizado en el hígado. Una parte se transforma en BPA-glucurónido, un metabolito muy soluble, y otra en menor cantidad, en un metabolito llamado BPA-sulfato al reaccionar con sulfato (10). Una vez el BPA está conjugado, se inactiva su actividad estrogénica, de manera que es una pequeña parte del BPA ingerido el que produce alteraciones a nivel hormonal y otros tipos de efectos adversos (11). Cuando el BPA es metabolizado, este es eliminado del organismo a través de la orina. Sin embargo, aunque el proceso de desintoxicación se produce de manera exitosa pocas horas después de su ingesta, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) decidió en 2006 que, debido a su toxicidad, la IDR disminuía de 50 a 4 µg/kg bw/día. La EFSA es la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, cuya función principal es ofrecer asesoramiento científico y comunicar los riesgos existentes y emergentes asociados a la cadena alimentaria. Esta autoridad fue instaurada en 2002 con sede en Palma (Italia). Además de los miembros, el director ejecutivo y el Foro Consultivo el Comité Científico y sus diez grupos especiales son los encargados de la labor científica. Cabe recalcar que entre las competencias de la EFSA se encuentra la seguridad de alimentos y piensos, nutrición, salud y bienestar de los animales, protección de las plantas y fitosanidad (12).

El principal problema a su exposición en productos de origen alimentario radica en que, en su polimerización, el BPA deja algunos monómeros sin unir y migra una cantidad de estos a los alimentos. Este proceso de lixiviación aumenta si además el envase se almacena en contacto con alimentos ácidos o básicos y también si se produce un incremento en la temperatura (8).

Son muchas las evidencias que han llevado a clasificar al BPA como compuesto estrogénico muy débil y un disruptor endocrino. Sin embargo, además de producir efectos adversos en las hormonas tiroideas, estudios han demostrado su relación con diabetes (13), obesidad (14), síndrome metabólico (15) efectos en el aparato reproductor en estudios probado con animales (13, 16) y diversos tipos de cáncer como el de hígado (15), próstata (17, 18), pecho (19), ovarios (20), útero (21) testículos (22) y colon (23).

En esta revisión, vamos a analizar la relación entre la exposición humana a BPA debido a la dieta y el cáncer de próstata.

2. BPA y dieta

La exposición a BPA puede producirse tanto a través de factores ambientales como mediante la dieta. Según la EFSA, la principal fuente de exposición del BPA en humanos es a través de los alimentos. Se han llegado a encontrar cantidades alarmantes (superiores a 1 mg/kg)(24) de este compuesto en alimentos Diversos estudios (34) han cuantificado la cantidad de BPA emigrante desde algunos envases al alimento. Todos coinciden en que la mayor migración de estos se produce en latas y botellas de agua. Analizando otros grupos y subgrupos de alimentos, incluyendo alimentos frescos, numerosos estudios han hallado la presencia de BPA en todos ellos (25), y no únicamente en productos alimentarios de larga duración como los envasados en botellas de plástico (26–28), bricks (29) o latas (30–32). Para saber la cantidad de bisfenol A que llega a nuestro organismo, se realizó un el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Un estudio (33) impulsado por el National Center for Health Statistics of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a 2,517 participantes estadounidenses mayores de 6 años en 2003-2004, reveló que el 92,6 % de la población de EEUU presentaba BPA en orina. En este estudio donde se tuvo en cuenta edad, sexo y procedencia étnica de los participantes, se recogía una muestra de orina de una de las tres sesiones diarias de examen. La alta cantidad de participantes con concentraciones de BPA en orina, demostró la continua exposición de la población a este compuesto.

La genisteína (GEN) es un fitoestrógeno presente en la soja con efectos potencialmente protectores contra los cánceres dependientes de hormonas, incluyendo el cáncer de próstata. En un estudio (35), donde ratas embarazadas eran alimentadas a base de pienso con o sin soja, se les administró 250 mg / kg / día de BPA mediante sondas. En la descendencia de las camadas sin soja, se pudieron observar rápidamente cambios prostáticos significativos debido a la exposición a este xenoestrógeno. Por otro lado, la alimentación materna con GEN atenuó los efectos adversos del BPA. De esta manera se pudo ver una acción preventiva contra los efectos nocivos por la exposición al BPA mediante dieta a base de soja en animales de experimentación.

3. Cáncer de próstata y mecanismo fisiopatogénico

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en el varón, y el segundo en mortalidad a nivel mundial (1, 3). Se relaciona con muchos factores de riesgo de muy diversa naturaleza. Su incidencia se incrementa con la edad (36) , y en aquellos varones con antecedentes familiares de cáncer de próstata o incluso otros tipos de cáncer hereditarios como el de mama (4, 37). También es más frecuente en la raza negra (38, 39) y se ha relacionado con factores dietéticos (39). Aunque artículos relacionen el desarrollo de cáncer con disruptores endocrinos (30, 32), es cierto que aún su evidencia es incierta y que la investigación en humanos es todavía escasa (17, 40).

Esta neoplasia suele diagnosticarse en varones de edad avanzada y su progresión suele ser lenta, por lo que el beneficio del diagnóstico precoz es algo controvertido (1). El crecimiento normal de la próstata y su funcionalidad, está regulado principalmente por los andrógenos (24, 41). Las células tumorales de la próstata actúan a través de la activación del receptor de andrógenos (AR), lo que va a conllevar una activación o inhibición de distintas vías moleculares. Además de inhibirse el ciclo celular se producen cambios epigenéticos en proteínas reguladoras del mismo. En cánceres de próstata avanzados, se ha observado la sobreexpresión de la EGFR, glucoproteína transmembrana que supone una diana terapéutica en muchos cánceres (42). También se cree que esas modificaciones genéticas inciden sobre la proteína p53, denominada «guardián del genoma», y que podría tener un papel pronóstico, ya que su presencia conduce a un mayor riesgo de metástasis y además aparece en estadios avanzados (24, 43).

La mayoría de fármacos que se utilizan para el tratamiento del cáncer de próstata actúan sobre el receptor de andrógenos, como bloqueo, moduladores o reducción de la producción de la hormona. En un

principio, la terapia de deprivación de andrógenos (ADT) es efectiva, pero en un determinado momento pierde efectividad (3, 24). Los estrógenos (ER) tienen un papel fundamental en la secreción de la testosterona. Ello parece relacionarse con una posible malignización posterior de las células prostáticas (3), ya que se ha visto que los estrógenos pueden inducir proliferación celular en la glándula prostática y favorecer la carcinogénesis.

Se piensa, por tanto, que el BPA puede producir alteraciones a nivel de la glándula prostática al intervenir o modificar su regulación hormonal. Se ha comprobado en estudios con ratones la relación de éste con la aparición de hiperplasia benigna de próstata y también de cáncer de próstata (3). En estas investigaciones (17) el BPA actúa sobre el receptor de estrógenos alterando la proliferación celular. Hasta ahora las investigaciones han sido poco concluyentes en humanos, aunque se ha propuesto que el BPA puede incrementar el efecto carcinogénico que ya de por sí supone el envejecimiento sobre la glándula prostática (44). Además en los últimos años se ha estudiado que la exposición a BPA intraútero podría conllevar posteriormente una mayor susceptibilidad al desarrollo de lesiones neoplásicas en su vida adulta, y son muchos los disruptores endocrinos a los que está sometido el feto en la actualidad (3).

Una exposición temprana al bisfenol A puede llevar a modificaciones en las células prostáticas en edad adulta (1). En la figura 2, adaptada de (40) se muestra que la exposición al bisfenol A durante el desarrollo fetal, incrementa el efecto de carcinogénesis en el envejecimiento (41).

4. Acción BPA en la glándula prostática

La enzima 5α reductasa metaboliza la testosterona (T) en aquellos tejidos y órganos donde esta última es necesaria y en el cáncer de próstata ésta se encuentra sobreexpresada (3). Su función es sintetizar Dihidrotestosterona (DHT) a partir de la T circulante, sobre todo en próstata y testículos. La DHT tiene mayor afinidad que la T hacia el receptor AR.

El BPA actúa incrementando los niveles de DHT y de estradiol y activando diversas vías de señalización, como la de ERK, vía ER o AR, o incluso el EGFR de forma directa, como se comenta en apartado anterior. Esto lleva a la proliferación de la célula tumoral prostática. En la célula endotelial también conduce una respuesta inflamatoria y la producción de citoquinas y de diversos factores de crecimiento (24). La aromatasa participa en la síntesis de estrógenos.

En la figura 3 adaptada de (24) se plantea el posible efecto del BPA sobre el cáncer de próstata. Se resumen las vías más conocidas de actuación del mismo, que conducen a la proliferación celular y en la célula endotelial a una respuesta inflamatoria. Diferentes estudios apoyan la hipótesis de estos autores. Aunque no haya suficientes resultados concluyentes en humanos, parece existir una base suficiente sobre la que elaborar futuras publicaciones e investigaciones. La acción del bisfenol A sobre la glándula prostática y, concretamente sobre las células madre prostáticas, sí presenta evidencia científica, pero no es posible generalizar esto al desarrollo del cáncer en sí en humanos (3, 24, 44).

5. Otras acciones del BPA

Se ha relacionado el BPA con otros cánceres hormono dependientes, como el de mama u ovario. En relación al cáncer de mama el BPA interacciona con factores de crecimiento, como las proteínas BMPs y éstas inducen la proliferación del tumor o la metástasis a través de diversas vías. Además, y como también ocurría con el cáncer de próstata, podría generar resistencia a la quimioterapia, como se ha visto que ocurre con los inhibidores de tirosin quinasa EGFR (3, 24).

De los muchos efectos que algunos autores asocian al BPA (28) como un incremento del índice de masa grasa, obesidad o comportamientos depresivos y alteraciones de conducta durante la infancia entre otros, no hay evidencia suficiente que lo corrobore. Al igual que en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, endometriosis o aquellas con mayor dificultad para quedarse embarazada, en las que se han observado niveles altos de BPA (45, 46). Por el contrario, sí se manifiesta en algunos trabajos «cierta preocupación» por las consecuencias del BPA en cerebro, conducta y en la glándula prostática en fetos, lactantes y niños (28).

Recientes estudios (24) se centran en los efectos del BPA a nivel genómico sobre células prostáticas, concretamente sobre células epiteliales. Se ha visto un incremento de la transcripción de receptores hormonales en el núcleo de la célula, así como una mayor metilación.

6. Conclusiones

Cada vez hay más estudios que apoyan la relación entre desarrollo de cáncer de próstata y consumo de bisfenol A, aunque muchos de ellos de limitada evidencia en humanos. Por ello se precisa de futuros estudios ya que actualmente no disponemos de evidencia suficiente.

Dado que el cáncer de próstata es una neoplasia de progresión lenta y cuyo diagnóstico se realizará principalmente en las últimas décadas de vida (1), son necesarias investigaciones que no sólo expon-

gan a la célula prostática a distintas concentraciones de BPA (47), sino también que valoren la evolución en el tiempo de esos efectos.

Por último, serían útiles estudios nutricionales para estimar el impacto positivo que tendría una buena alimentación contra este xenoestrógeno.

Declaraciones

Agradecimientos

Este trabajo forma parte del Proyecto de Innovación Docente coordinado entre la Facultad de Medicina y la Facultad de Traducción e Interpretación de la Universidad de Granada (UGR), bajo el marco del Plan FIDO 2018-2020 de la UGR (código 563).

Consideraciones éticas

Este estudio no requirió la aprobación de ningún comité ético.

Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran no presentar ningún tipo de conflicto de interés.

Financiación

No se ha recibido ningún tipo de financiación para la producción de este artículo.

Bibliografía

1. Ma S, Shi W, Wang X, Song P, Zhong X. Bisphenol A Exposure during Pregnancy Alters the Mortality and Levels of Reproductive Hormones and Genes in Offspring Mice. BioMed Res Int. 2017;2017:3585809.
2. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado: 25 marzo 2020]. Disponible en: http://gco.iarc.fr/
3. The Endocrine Disruptor Bisphenol A (BPA) Exerts a Wide Range of Effects in Carcinogenesis and Response to Therapy. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado: 9 marzo 2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30848227
4. Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. Clin Cancer Res. 2018;24(23):5910-7.
5. Bleyer A, Spreafico F, Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge. Cancer. 2020;126(1):46-57.
6. Bisphenol A | C15H16O2 - PubChem [Internet]. [citado: 25 marzo 2020]. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bisphenol-A
7. Acconcia F, Pallottini V, Marino M. Molecular Mechanisms of Action of BPA. Dose-Response [Internet]. 2015 [citado: 4 marzo 2020];13(4). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4679188/
8. Ben-Jonathan N. Endocrine Disrupting Chemicals and Breast Cancer: The Saga of Bisphenol A. En: Zhang X, editor. Estrogen Receptor and Breast Cancer [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado: 19 marzo 2020]. p. 343-77. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99350-8_13
9. Gao H, Yang B-J, Li N, Feng L-M, Shi X-Y, Zhao W-H, et al. Bisphenol A and Hormone-Associated Cancers: Current Progress and Perspectives. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2015 [citado: 4 marzo 2020];94(1). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602822/
10. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. Chem Res Toxicol. 2002;15(10):1281-7.
11. Mileva G, Baker SL, Konkle ATM, Bielajew C. Bisphenol-A: Epigenetic Reprogramming and Effects on Reproduction and Behavior. Int J Environ Res Public Health. 2014;11(7):7537-61.
12. Anonymous. European Food Safety Authority (EFSA) [Internet]. Unión Europea. 2016 [citado: 21 marzo 2020]. Disponible en: https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/efsa_en
13. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. Environ Res. 2011;111(6):825-30.
14. Teppala S, Madhavan S, Shankar A. Bisphenol A and Metabolic Syndrome: Results from NHANES. Int J Endocrinol. 2012;2012:598180.
15. Weinhouse C, Anderson OS, Bergin IL, Vandenbergh DJ, Gyekis JP, Dingman MA, et al. Dose-dependent incidence of hepatic tumors in adult mice following perinatal exposure to bisphenol A. Environ Health Perspect. 2014;122(5):485-91.
16. Shankar A, Teppala S. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(12):3822-6.
17. Prins GS, Hu W-Y, Shi G-B, Hu D-P, Majumdar S, Li G, et al. Bisphenol A Promotes Human Prostate Stem-Progenitor Cell Self-Renewal and Increases In Vivo Carcinogenesis in Human Prostate Epithelium. Endocrinology. 2014;155(3):805-17.
18. Facina CH, Campos SGP, Gonçalves BF, Góes RM, Vilamaior PSL, Taboga SR. Long-term oral exposure to safe dose of bisphenol A in association with high-fat diet stimulate the prostatic lesions in a rodent model for prostate cancer. The Prostate. 2018;78(2):152-63.
19. Betancourt AM, Eltoum IA, Desmond RA, Russo J, Lamartiniere CA. In utero exposure to bisphenol A shifts the window of susceptibility for mammary carcinogenesis in the rat. Environ Health Perspect. 2010;118(11):1614-9.
20. Hoffmann M, Fiedor E, Ptak A. Bisphenol A and its derivatives tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A induce apelin expression and secretion in ovarian cancer cells through a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. Toxicol Lett. 2017;269:15-22.
21. Othman ER, Al-Adly DMM, Elgamal DA, Ghandour N, El-Sharkawy S. Bisphenol A Concentrates Preferentially in Human Uterine Leiomyoma and Induces Proliferation in Rat Myometrium. Reprod Sci. 2016;23(4):508-14.
22. Nava-Castro KE, Ramírez-Nieto R, Méndez-García LA, Girón-Pérez MI, Segovia-Mendoza M, Navidad-Murrieta MS, et al. Environmental Pollution as a Risk Factor in Testicular Tumour Development: Focus on the Interaction between Bisphenol A and the Associated Immune Response. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(21):4113.
23. Chen Z-J, Yang X-L, Liu H, Wei W, Zhang K-S, Huang H-B, et al. Bisphenol A modulates colorectal cancer protein profile and promotes the metastasis via induction of epithelial to mesenchymal transitions. Arch Toxicol. 2015;89(8):1371-81.
24. Di Donato M, Cernera G, Giovannelli P, Galasso G, Bilancio A, Migliaccio A, et al. Recent advances on bisphenol-A and endocrine disruptor effects on human prostate cancer. Mol Cell Endocrinol. 2017;457:35-42.
25. Bemrah N, Jean J, Rivière G, Sanaa M, Leconte S, Bachelot M, et al. Assessment of dietary exposure to bisphenol A in the French population with a special focus on risk characterisation for pregnant French women. Food Chem Toxicol. 2014;72:90-7.
26. Alkylphenols and phthalates in bottled waters - ScienceDirect [Internet]. [citado: 14 marzo 2020]. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304389410011908?via%3Dihub
27. Welle F, Franz R. Microplastic in bottled natural mineral water – literature review and considerations on exposure and risk assessment. Food Addit Contam Part A. 2 de diciembre de 2018;35(12):2482-92.
28. Beszterda M, Frański R. Endocrine disruptor compounds in environment: As a danger for children health. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2018;24(2):88-95.
29. Molina-García L, Fernández-de Córdova ML, Ruiz-Medina A. Analysis of Bisphenol A in milk by using a multicommuted fluorimetric sensor. Talanta. 2012;96:195-201.
30. Mariscal-Arcas M, Rivas A, Granada A, Monteagudo C, Murcia MA, Olea-Serrano F. Dietary exposure assessment of pregnant women to bisphenol-A from cans and microwave containers in Southern Spain. Food Chem Toxicol. 2009;47(2):506-10.
31. Bisphenol A – Application, sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women [Internet]. [citado: 14 marzo 2020]. Disponible en: http://ijomeh.eu/Bisphenol-a-application-sources-of-exposure-and-potential-risks-in-infants-children-and-pregnant-women,1991,0,2.html
32. Geens T, Apelbaum TZ, Goeyens L, Neels H, Covaci A. Intake of bisphenol A from canned beverages and foods on the Belgian market. Food Addit Contam Part A. 2010;27(11):1627-37.

33. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003–2004. Environ Health Perspect. 2008;116(1):39-44.
34. Tzatzarakis MN, Karzi V, Vakonaki E, Goumenou M, Kavvalakis M, Stivaktakis P, et al. Bisphenol A in soft drinks and canned foods and data evaluation. Food Addit Contam Part B. 2017;10(2):85-90.
35. Bernardo BD, Brandt JZ, Grassi TF, Silveira LTR, Scarano WR, Barbisan LF. Genistein reduces the noxious effects of in utero bisphenol A exposure on the rat prostate gland at weaning and in adulthood. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. 2015;84:64-73.
36. Delongchamps, N. B., Singh, A., & Haas, G. P. The Role of Prevalence in the Diagnosis of Prostate Cancer. Cancer Control, 13(3), 158–168 | 10.1177/107327480601300302.
37. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. J Natl Cancer Inst. 2016;108(10):djw110.
38. Schulman CC, Ekane S, Zlotta AR. Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion? Urology. 2001;58(3):318-34.
39. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of Diet in Prostate Cancer Development and Progression. J Clin Oncol. 2005;23(32):8152-60.
40. Lobaccaro J-MA, Trousson A. Environmental Estrogen Exposure During Fetal Life: A Time Bomb for Prostate Cancer. Endocrinology. 2014;155(3):656-8.
41. Hass U, Christiansen S, Boberg J, Rasmussen MG, Mandrup K, Axelstad M. Low-dose effect of developmental bisphenol A exposure on sperm count and behaviour in rats. Andrology. 2016;4(4):594-607.
42. Schlomm T, Kirstein P, Iwers L, Daniel B, Steuber T, Walz J, et al. Clinical Significance of Epidermal Growth Factor Receptor Protein Overexpression and Gene Copy Number Gains in Prostate Cancer. Clin Cancer Res. 2007;13(22):6579-84.
43. Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Takahashi S, Inoue S. Association of USP10 with G3BP2 Inhibits p53 Signaling and Contributes to Poor Outcome in Prostate Cancer. Mol Cancer Res. 2018;16(5):846-56.
44. Prins GS, Hu W-Y, Xie L, Shi G-B, Hu D-P, Birch L, et al. Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA Consortium Study. Environ Health Perspect. 2018;126(11):117001.
45. Beausoleil C, Emond C, Cravedi J-P, Antignac J-P, Applanat M, Appenzeller BR, et al. Regulatory identification of BPA as an endocrine disruptor: Context and methodology. Mol Cell Endocrinol. 2018;475:4-9.
46. Ziv-Gal A, Flaws JA. Evidence for bisphenol A-induced female infertility: a review (2007–2016). Fertil Steril. 2016;106(4):827-56.
47. Cheong A, Zhang X, Cheung Y-Y, Tang W-Y, Chen J, Ye S-H, et al. DNA methylome changes by estradiol benzoate and bisphenol A links early-life environmental exposures to prostate cancer risk. Epigenetics. 2016;11(9):674-89.

Anexo I: Figuras

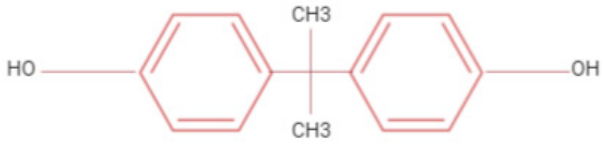

Figura 1. Molécula de Bisfenol A. Adaptada de (6).

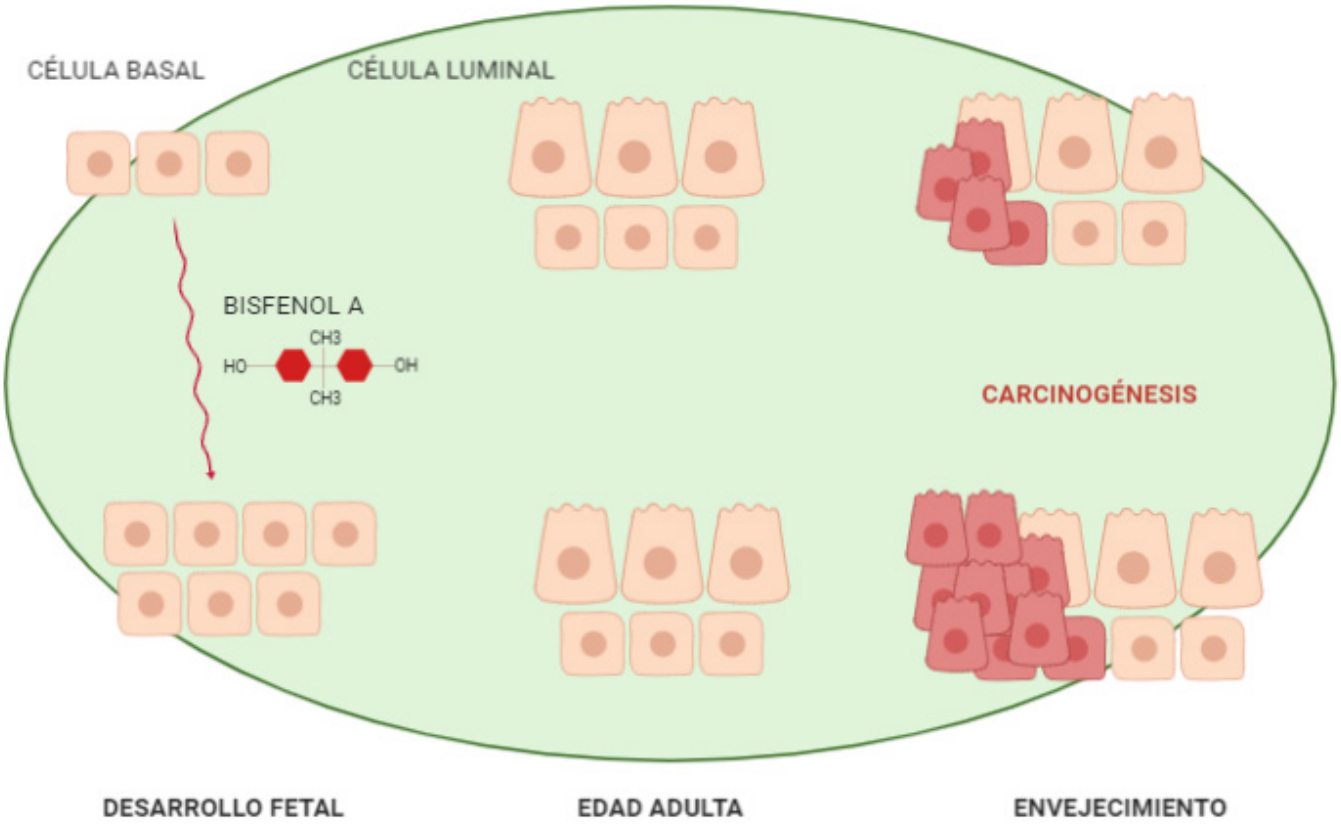

Figura 2. Efecto del Bisphenol A en el destino de las células madre. Adaptada y autorizada de (40). La exposición de las células prostáticas a EDCs, puede producir un efecto anormal en su crecimiento, derivando a cáncer.

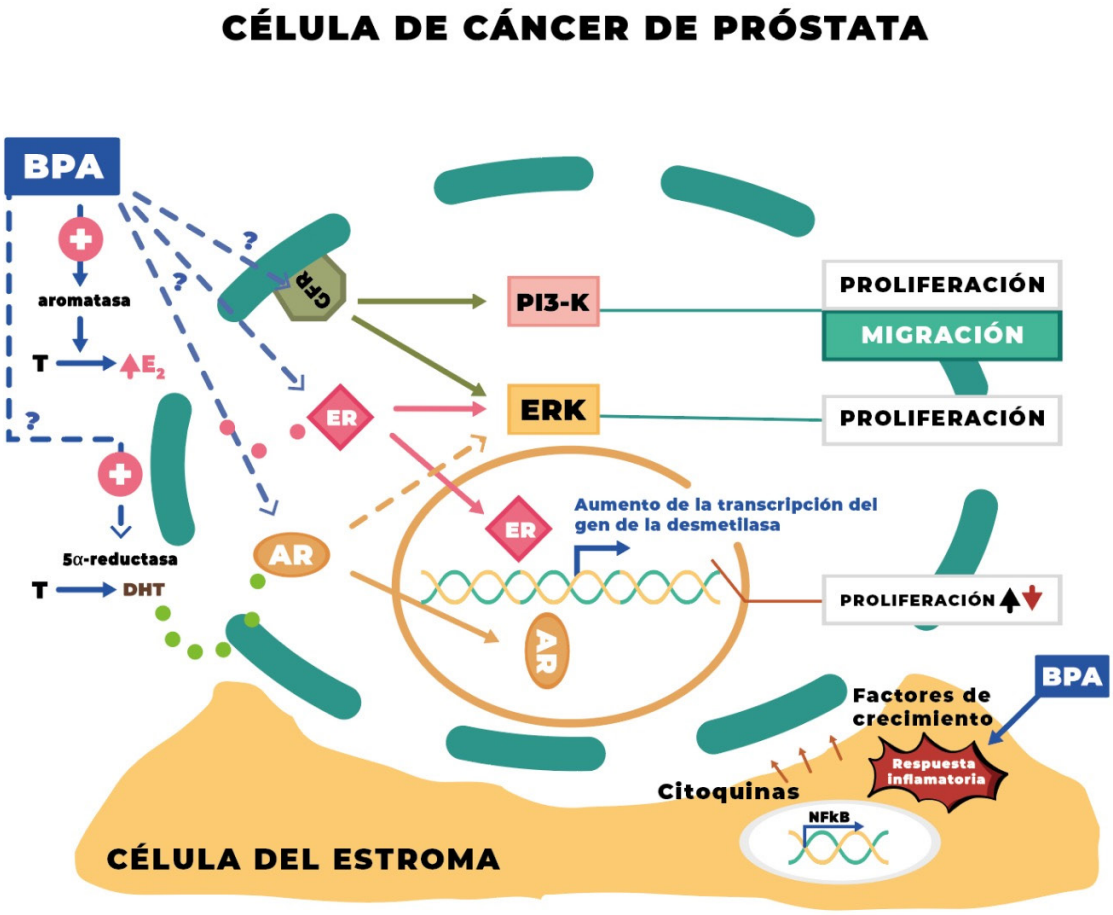

Figura 3. Posibles mecanismos de acción del BPA sobre la célula en cáncer de próstata. Adaptada y autorizada de (24). Actuaría estimulando los receptores AR, ER y GFR de la célula, lo que activaría distintas vías de señalización molecular que conllevarían a la proliferación celular. También a través del receptor de estrógenos tendría efectos epigenéticos modificando la transcripción de genes en el núcleo, que amplificarían ese efecto proliferativo.