

Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) LII REUNION CIENTIFICA ANUAL.
Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) LII REUNION CIENTIFICA ANUAL
Sociedad Argentina de Inmunología (SAI) LV REUNION CIENTIFICA ANUAL Sociedad
Argentina de Fisiología (SAFIS), Hotel 13 de Julio - Mar del Plata, 2007.

EL TRATAMIENTO NEONATAL CON BISFENOL A ALTERA PATRONES REPRODUCTIVOS EN LA RATA HEMBRA PRE Y POSTPUBERAL.

MO Fernandez, Zubeldia Brenner L, VAR Lux
Lantos y C Libertun.

Cita:

MO Fernandez, Zubeldia Brenner L, VAR Lux Lantos y C Libertun (2007).
*EL TRATAMIENTO NEONATAL CON BISFENOL A ALTERA PATRONES
REPRODUCTIVOS EN LA RATA HEMBRA PRE Y POSTPUBERAL. Sociedad
Argentina de Investigación Clínica (SAIC) LII REUNION CIENTIFICA
ANUAL. Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) LII REUNION
CIENTIFICA ANUAL Sociedad Argentina de Inmunología (SAI) LV
REUNION CIENTIFICA ANUAL Sociedad Argentina de Fisiología (SAFIS),
Hotel 13 de Julio - Mar del Plata.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/lautaro.zubeldia.brenner/10>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/ptoZ/W0s>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons.
Para ver una copia de esta licencia, visite
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>.

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

El tratamiento neonatal con Bisfenol A altera patrones reproductivos en la rata hembra pre y postpuberal

Marina Fernandez ^(1,2), Lautaro Zubeldía Brenner ⁽¹⁾, Victoria Lux-Lantos ⁽¹⁾, Carlos Libertun ^(1,2),
mfernandez@dna.uba.ar
Instituto de Biología y Medicina Experimental - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas ⁽¹⁾ y
Facultad de Medicina, UBA ⁽²⁾, Obligado 2490, 1428 Bs. As., Argentina



Los xenoestrógenos son compuestos que se encuentran en el medio ambiente y simulan la acción de los estrógenos. El Bisfenol A (BPA), uno de ellos, es un monómero de plásticos de policarbonato y un constituyente de resinas epoxy y de poliestireno. Las uniones del polímero pueden hidrolizarse a altas temperaturas y liberar BPA, y ciertos niveles podrían ser ingeridos por los seres humanos.

Se encontraron pronunciados efectos *in vivo*: hiperprolactinemia transiente y una hiperplasia e hipertrofia en útero y vagina en ratas Fisher 344 (que tienen una particular sensibilidad al E₂) adultas tratadas con dosis bajas de BPA. Tratamientos cortos en los primeros días de vida (entre los días 1 y 2 postnatales) indujeron alteraciones en la diferenciación sexual de neuronas hipotálamicas en ratas Sprague-Dawley. También se ha reportado que la exposición prenatal produce alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en ratas macho Wistar, y lesiones preneoplásicas en glándula mamaria en hembras.

Previamente observamos que el tratamiento crónico neonatal con BPA produce una disminución en la liberación basal o estimulada de LH, y aumenta la liberación de PRL en cultivos de adenohipofisis de ratas hembra de 13 días de edad. Además, disminuye los niveles séricos de LH tanto basales como luego de un pulso de GnRH en animales de la misma edad.

Objetivos

Evaluar los efectos de un tratamiento crónico con BPA desde el día 1 hasta el 10 postnatales sobre:

- 1) La apertura vaginal como índice de eclosión puberal.
- 2) La ciclicidad.
- 3) La respuesta hipofisaria a GnRH, tanto *in vitro* como *in vivo*. Posible participación de las MAPK.

Materiales y Métodos

Hembras Sprague-Dawley inyectadas desde el día 1 al 10 postnatales con BPA (500µg/50 µl de aceite, "BPA500" o 50 µg/50 µl, "BPA50") o con vehículo:

1. Evaluación de la apertura vaginal.
 2. Patrones de ciclicidad a partir del segundo mes de vida. Observación diaria de los extendidos vaginales.
 3. Evaluación, a partir de los cuatro meses de vida, de la respuesta hipofisaria a GnRH *in vivo* e *in vitro*.
- a) *In vivo*: se anestesió a los animales utilizando una solución de ketamina (60 mg/kg de peso corporal) y xilacina (10 mg/kg de peso corporal), luego de una muestra de sangre yugular, se inyectó GnRH (100 ng); nuevas muestras se tomaron a los 15 y 50 minutos. Se midió LH sérica por RIA.
- b) *In vitro*: Cultivos primarios de células adenohipofisarias obtenidas de hembras adultas tratadas y controles fueron incubadas por distintos tiempos con GnRH 1.10⁻⁷M. Se midió LH por RIA en el medio y se analizó la activación de MAPK por Western Blot, según nuestra publicación (*Endocrinology* 144: 2957-2966, 2003).

Análisis estadístico: se indican en las leyendas.

Resultados

Apertura vaginal (eclosión puberal)

Fig. 1 A: Edad promedio al momento de la apertura vaginal. ANOVA simple p<0.05, *≠distinto del control, a=distinto de BPA 50. B: Curva de pesos entre los 28 y 38 días de edad

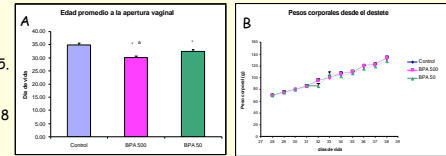
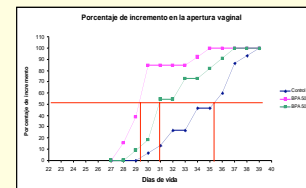
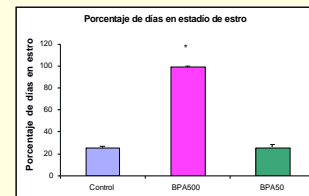


Fig. 2: Porcentaje de ratas que presentan apertura vaginal en función de la edad.



Ciclicidad

Fig. 3: Porcentaje de días en estro durante el tercer mes de vida. ANOVA simple: p<0.05, *≠distinto del Control, distinto de BPA50



In Vivo

Respuesta a GnRH

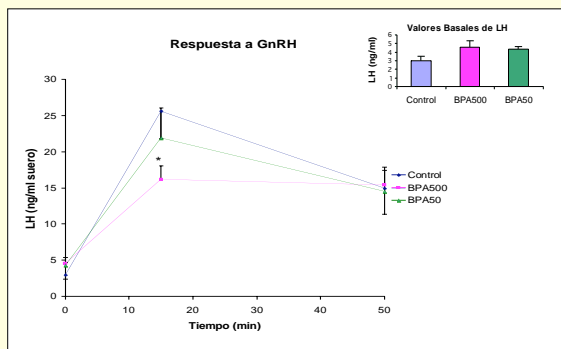


Fig. 4: Liberación de LH estimulada por GnRH en función del tiempo. Anova en dos sentidos: Interacción: p<0.05. * = BPA500_{15 min} es distinto de C_{15 min}. Inseto: Valores Basales.

In Vitro

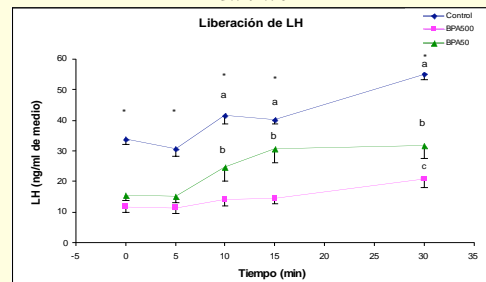


Fig. 5: Liberación de LH estimulada por GnRH en función del tiempo. Anova en dos sentidos: Interacción: p<0.05. * = distinto de BPA500, distinto de BPA50. a=distinto de tpo 0 (control), b=distinto de tpo 0 (BPA50), c=distinto de tpo 0 (BPA500)

Activación de MAPK estimulada por GnRH in vitro

Fig. 6: Activación de MAPK inducida por GnRH en función del tiempo para Control y BPA50.

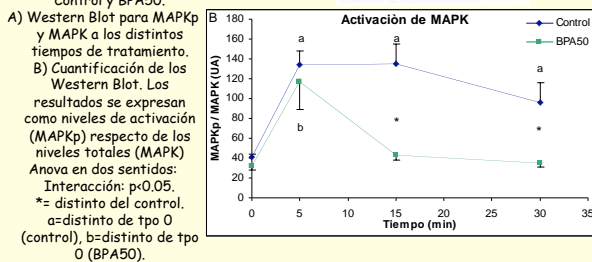
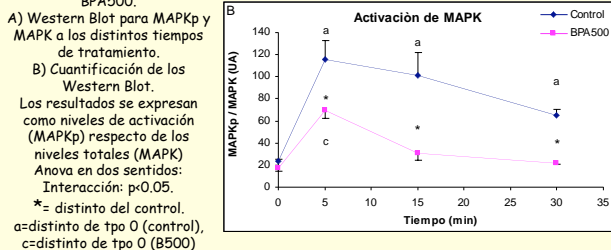


Fig. 7: Activación de MAPK inducida por GnRH en función del tiempo para Control y BPA500.



Conclusiones: El tratamiento neonatal con BPA altera, en forma dosis dependiente, distintos patrones reproductivos al ser administrado de manera neonatal a ratas hembra: apertura vaginal temprana (índice de pubertad precoz), ciclos estrales irregulares y menor capacidad de respuesta al GnRH en la adultez, tanto *in vivo* como *in vitro*, con alteraciones en la activación de la vía de MAPK.

Esto aporta nuevas evidencias del efecto disruptor del BPA sobre el control neuroendócrino de la función adenohipofiso-ovárica. (ANPCYT;CONICET;UBA).