

# Los sexoesteroides y la diferenciación sexual cerebral: ¿la contaminación de xenoestrógenos modificaría la estructura social humana?

Limei Zhang<sup>1\*†</sup>, Vivian Neme-Bechara<sup>1†</sup>, Alfonso Escobar<sup>2</sup> y Claudine Irlles<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina; <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

## Resumen

Los xenoestrógenos (XE), también llamados «químicos endocrinoperturbadores», son productos industriales que se unen a receptores endógenos de los sexoesteroides (SE), hormonas que, además de regular fundamentalmente la función reproductiva, influyen determinantemente en la estructura y la función del cerebro. Los XE, al actuar como agonistas estrogénicos débiles y/o antagonistas androgénicos, pueden alterar el dimorfismo sexual cerebral. En este artículo, revisaremos primero los conocimientos actuales sobre la influencia de los SE sobre el funcionamiento cerebral; posteriormente, examinaremos las evidencias científicas sobre los efectos conductuales de los XE en mamíferos; finalmente, analizaremos los posibles impactos de esta contaminación industrial sobre la estructura de la sociedad humana.

**PALABRAS CLAVE:** Estrógenos. Andrógenos. Bisfenol A. Parabenos. Químicos endocrinoperturbadores. Endocrine-disrupting chemicals.

## Abstract

Xeniestrogens (XE), also called “endocrine-disrupting chemicals”, are industrial products that bind to sex-steroid (SE) receptors as weak estrogen agonists and/or androgen antagonists. It is well known that SE not only regulate reproductive function, but they also exert crucial influence on brain function and behavior. In this paper, we first revise the current knowledge on the SE influence on brain structure and function; then, we examine the scientific evidence on the behavioral effects of XE in mammals, and finally we analyze the possible impact of this industrial pollution on the structure of our society.

**KEY WORDS:** Endocrine disruptive chemical. Bisphenol A. Parabens. Sexual dimorphism. Winner effect.

## Correspondencia:

\*Limei Zhang

\*Claudine Irlles

Departamento de Fisiología

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Avda. Universidad, 3000

Ciudad Universitaria, C.P. 04510, México, D.F.

E-mail: limei@unam.mx

cloirles@gmail.com

†Autoras con contribuciones iguales.

Fecha de recepción en versión modificada: 15-03-2013

Fecha de aceptación: 15-03-2013

## Introducción

### Origen biológico de las diferencias sexuales cerebrales

Visitando el Museo de Ciencias Londinense, uno puede someterse a una prueba llamada «¿De qué sexo es tu cerebro?». Sorprendentemente, al seleccionar las respuestas después de ver una serie de figuras abstractas, la máquina casi unívocamente «adivina» el «sexo» del cerebro del participante (Exposición: “*Who am I?*”, *Science Museum*, Londres, Reino Unido). Científicamente hablando, la prueba se diseñó con base en las diferencias cognoscitivas entre los dos géneros, tales como las habilidades de distinguir detalles, sugerencias sutiles y tener mejor memoria visual en las mujeres, o visualizar mejor objetos en tres dimensiones e imaginar mejor cómo rotan las cosas en el espacio en los hombres.

Además de ejercer funciones reproductoras, las gónadas (ovarios y testículos) producen SE (estrógenos, progesterona y andrógenos) que modulan funciones del sistema nervioso central (SNC). Los SE influyen en el desarrollo de numerosas regiones del cerebro y la médula espinal, afectan a la supervivencia y la diferenciación de poblaciones específicas de neuronas y glía, así como la sinaptogénesis. Las acciones de los SE resultan en cambios permanentes tanto en la estructura como en la función del SNC, que son la base de las diferencias en la regulación neuroendocrina y el comportamiento. Además, los SE modulan la plasticidad neural a lo largo de la vida adulta, ya que ejercen potentes acciones neuroprotectoras. Asimismo, los SE participan importantemente en la producción del fenómeno cerebral llamado «el efecto ganador»<sup>1</sup>, una respuesta fisiológica que resulta de ganar una lucha, en sentido general. Esta respuesta, a su vez, promueve las emociones positivas, las cuales aumentan la adaptabilidad del individuo en un futuro inmediato. Estas diferencias morfológicas, fisiológicas y de comportamiento que caracterizan a los dos sexos son referidas como dimorfismo sexual.

Las hormonas esteroideas determinan las diferencias sexuales en el cerebro durante el desarrollo neonatal<sup>2</sup>. Los cromosomas determinan el sexo de las gónadas y estas, a su vez, determinan el sexo del cerebro. El sexo está determinado por dos cromosomas: los hombres poseen un cromosoma X y uno Y, mientras que las mujeres poseen dos cromosomas X. El cromosoma Y contiene el gen de la región de Y sexodeterminante

(SRY) responsable de promover las diferencias fenotípicas sexuales<sup>3</sup>. En el periodo embrionario, la expresión de SRY inicia la activación de factores de transcripción (SOX9 y FGF9) que aumentan la expresión de genes involucrados en la proliferación y diferenciación del testículo primordial desde la gónada primitiva bipotencial para la producción de testosterona. Sin embargo, esta testosterona también modula la arquitectura del cerebro, lo cual resulta en circuitos sexualmente dimórficos.

Tradicionalmente, se entiende que la masculinización es debida a la presencia de andrógenos secretados por el testículo primordial: la hormona antimülleriana, una proteína que inhibe el desarrollo del tracto reproductivo femenino, y la testosterona, un esteroide que promueve el desarrollo del tracto reproductor masculino<sup>4</sup>. La testosterona es convertida en estrógeno (estradiol, E2) en el cerebro por la enzima p450 aromatasas<sup>5</sup>. Esta enzima está distribuida ampliamente en el cerebro de las ratas<sup>6</sup> y humanos<sup>7</sup>, encontrándose activa durante el pico de andrógenos que ocurre durante el desarrollo fetal (durante el 2.º trimestre de embarazo) y luego del nacimiento, con una duración de 10 semanas o más<sup>8</sup>.

En el cerebro de la rata, la diferenciación sexual involucra tres procesos: la masculinización (comportamiento sexual de macho), la desfeminización (incapacidad de tener un comportamiento sexual de hembra), que son iniciados por estrógenos en el cerebro de los machos, y la feminización (comportamiento sexual de hembra), que es un proceso que ocurre en ausencia del efecto de SE<sup>6,9,10</sup>. Además, se ha sugerido que el cerebro femenino está prenatalmente protegido de los estrógenos de origen materno por la  $\alpha$ -fetoproteína, que secuestra y previene el paso de las hormonas gonadales a través de la barrera hematoencefálica de la rata<sup>6</sup>. Se ha demostrado que la expresión y actividad de aromatasas, inducidas por andrógenos, son prerrequisitos para la masculinización del cerebro de roedores. En particular, inhibidores de la actividad de aromatasas administrados durante el pico de producción prenatal y neonatal de testosterona (que llamaremos periodo sensible a SE) son capaces de feminizar parcialmente el comportamiento sexual de los machos y al mismo tiempo no lo desmasculinizan por completo<sup>11-13</sup>. Es decir, los machos presentan comportamientos sexuales masculinos disminuidos<sup>14</sup>, mientras que las hembras son menos atractivas para los machos, sugiriendo que la feminización requiere de la presencia prenatal de estrógenos<sup>15</sup>. Es importante mencionar que los estrógenos

también pueden ser sintetizados directamente en el cerebro a partir de colesterol<sup>16-19</sup>.

### **Diferencias sexuales a nivel neuronal**

El dimorfismo sexual generalmente se refiere a las diferencias (macroscópicamente) observables entre machos y hembras. Sin embargo, la estructura microscópica del cerebro también presenta estas diferencias. Por ejemplo, una de las regiones que regula comportamientos reproductivos y sexuales, el hipotálamo, presenta una diferencia en cuanto al número de células y el volumen entre los géneros. Estas diferencias son más prominentes en los núcleos dimórfico del área preóptica (SDN-POA)<sup>20</sup> y anteroventral periventricular (AVPV)<sup>21</sup>. Estos cambios son regulados por la exposición prenatal a estrógeno<sup>6</sup>. La castración neonatal de los machos produce una feminización de esta morfología (número de células y sinapsis), mientras que el tratamiento con estradiol masculiniza estas características morfológicas<sup>22-24</sup>.

Los SE también participan en funciones cerebrales superiores tales como el estado de ánimo, memoria y cognición, donde el hipocampo es un mediador crítico. Se ha demostrado que el número de células en el hipocampo varía entre machos y hembras, en particular en la región del giro dentado<sup>25</sup>. Esto se puede ver reflejado en el ser humano en cómo ciertas patologías neurológicas y psiquiátricas son más frecuentes en un sexo que en otro. En particular, la esclerosis múltiple, la depresión y los defectos del tubo neural se presentan en mayor número en las mujeres, mientras que en los hombres son la enfermedad de Tourette, el desorden de hiperactividad, el déficit de atención y la enfermedad de Parkinson<sup>26</sup>.

En cuanto a los mecanismos que subyacen los fenómenos antes mencionados, se ha propuesto una regulación de la expresión de genes (epigenética: la accesibilidad de los genes). Durante el periodo sensible a SE, el estradiol se une a su receptor de estrógeno (RE), lo cual permite aumentar el nivel de acetilación de proteínas asociadas a los sitios promotores de genes (llamadas histonas), causando una mayor transcripción de estos. Dos ejemplos de estos genes son los de aromatasa y RE- $\alpha$ , cuya expresión se encuentra aumentada en los machos y no así en las hembras debido al bajo nivel de la conversión de testosterona a estradiol<sup>27</sup>. La testosterona también regula esta masculinización independientemente de la aromatización a través del receptor de andrógenos (RA)<sup>28</sup>. En efecto, una mutación en el gen de RA resulta en una proteína

no funcional, provocando una masculinización parcial en ratones que son genéticamente machos pero fenotípicamente hembras. De manera análoga, en humanos cuyo RA tampoco es funcional (síndrome de insensibilidad completa de andrógenos [CAIS]), los pacientes hombres (con un cariotipo de 46 XY) tienen un fenotipo femenino<sup>28</sup>. Otro de los mecanismos importantes involucra eventos de muerte celular programada que ocurren durante el desarrollo y alteran el volumen y/o el número de células en esa región cerebral<sup>29</sup>. Por ejemplo, en el SDN-POA del hipotálamo, las ratas hembras tienen un mayor nivel de apoptosis en la etapa neonatal, correlacionándose con un volumen menor de este núcleo en la edad adulta en comparación con los machos<sup>3</sup>. Como ya hemos mencionado, esta región es importante para el comportamiento reproductivo del macho, y el tratamiento perinatal de hembras con testosterona lleva a un núcleo de igual tamaño que la de los machos<sup>3</sup>.

### **El estrógeno y la neuroplasticidad**

La unión de estrógeno a sus RE (intracelulares o unidos a la membrana celular) modifica la plasticidad sináptica, que es un cambio en la excitabilidad de las neuronas dependiendo de la actividad. En general, el estradiol promueve crecimiento neurítico, así como cambios en la formación de sinapsis y de espinas dendríticas en varias regiones del SNC. En particular, las sinapsis y aferencias hacia el hipotálamo (núcleo arcuato) son reguladas por estradiol: cuando se extirpan los ovarios (ovarectomía) estas disminuyen, y al suministrar estradiol estas se restablecen<sup>30</sup>. Recordemos que este núcleo libera hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), responsable a su vez de la secreción de las gonadotropinas (hormona foliculoestimulante [FSH] y hormona luteinizante [LH]), que controlan a su vez la liberación de SE por las gónadas. Otro ejemplo es que el estradiol también provoca un incremento del tamaño del cuerpo celular y del volumen del núcleo ventromedial hipotalámico (VMH)<sup>31,32</sup>, así como de la densidad de sinapsis en esta región<sup>31</sup>. Además, la organización membranal en estas neuronas también es sexualmente dimórfica, y la administración prenatal de altas dosis de estradiol en ratas hembras borra irreversiblemente esta diferencia sexual<sup>33</sup>.

### **Los andrógenos y el «efecto ganador»**

Las experiencias sociales que un individuo ha tenido a lo largo de su vida pueden modificar tanto la morfología

como el ambiente interno hormonal. Estos cambios favorecen el ajuste del comportamiento social, y se ha observado que involucran zonas del cerebro que controlan estados afectivos, alerta y motivación. Ganar una disputa agresiva, o una competencia, puede incrementar la habilidad y probabilidad de ganar luchas en el futuro. El sistema neuroendocrino responde a los retos sociales, y ha sido demostrado que medía este efecto ganador. En efecto, ganar una lucha (tanto en machos como en hembras) se acompaña, en muchas especies, con la elevación transitoria de testosterona, y se asocia con una mayor probabilidad de ganar la siguiente lucha<sup>34-36</sup>. Por otro lado, el uso de antiandrógenos bloquea este efecto<sup>37</sup>. Estas evidencias demuestran que es la acción de los andrógenos la responsable de generar el efecto ganador. Más aun, se ha demostrado que ratones que ganan las peleas incrementan la expresión de RA en una región del cerebro, *bed nucleus of stria terminalis* (BNST), región que está importantemente involucrada en la agresión social<sup>38</sup>, por lo que se ha propuesto que este aumento de RA sería el responsable de modificar la agresión. Así mismo, los RA también se incrementan en regiones que median la gratificación (recompensa), tales como el núcleo *accumbens* (NAcc) y el área tegmental ventral (VTA), regiones que refuerzan la motivación de ganar las luchas. Este descubrimiento importante implica que la experiencia ganadora puede cambiar el fenotipo cerebral de una manera que probablemente promueve las victorias futuras y modifica los circuitos neurales que facilitan, motivan y/o gratifican al individuo a luchar<sup>35</sup>.

Las evidencias arriba mencionadas son solamente algunas representativas, a juicio de los autores, dentro de una vasta literatura científica referente a los efectos de los SE sobre el sistema nervioso y, por lo tanto, el comportamiento. Para mayor información se pueden consultar las referencias<sup>39-42</sup>.

### Los xenoestrógenos

El término «xenoestrógeno» literalmente significa «estrógeno extraño»; en general, se refiere a compuestos derivados de la industria. Los XE pertenecen al grupo llamado «químicos endocrinoperturbadores», ya que, aunque estructuralmente carecen del anillo de ciclopentano perhidrofenantreno (estructura común de todos los SE naturales y sintéticos), tienen efectos estrogénicos débiles y algunos de ellos funcionan como antagonistas androgénicos. Existe una gran variedad de XE reportados en la literatura que incluyen

pesticidas, detergentes, plásticos (tales como lacas para recubrimiento de latas de alimentos, envases y botellas de plástico), así como envolturas de alimentos y cosméticos. De acuerdo con la importancia con respecto al contacto con el ser humano, aquí prestamos atención especial a dos tipos de XE: el BPA y los parabenos.

### El bisfenol A

El BPA (2,2-bis (4-hidroxifenil) propano) es un compuesto orgánico empleado en la fabricación de distintos tipos de policarbonatos de plástico, que también se encuentra en resinas epóxicas, formando la cubierta protectora de latas metálicas de comida y bebidas<sup>43</sup>. Desde 1950, el BPA se ha utilizado en la manufactura de plásticos con una gran gama de usos, como prótesis dentarias, selladores, resinas de productos dentales, botellas de agua, biberones para bebés, papel térmico utilizado para recibos, entre otros<sup>44</sup>.

Varios grupos de investigación han confirmado una exposición cotidiana al BPA. Alrededor de 95% de muestras de orina en diversos estudios, tanto en Norteamérica como en siete países asiáticos (China, India, Japón, Korea, Kuwait, Malasia y Vietnam), contienen BPA<sup>45,46</sup> (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404685/pdf/ehp.1205408.pdf>). También se ha reportado la presencia de BPA en orina de neonatos de las unidades de cuidado intensivo de EE.UU. que fueron expuestos al BPA por vía intravenosa<sup>47</sup>. En general, la exposición al BPA es debida a la hidrólisis del enlace éster en condiciones de pH ácido o básico, así como a temperaturas altas (como uso de los hornos de microondas)<sup>44</sup>. La hidrólisis de BPA facilitaría su ingesta tanto por agua como por alimentos acuosos, pero también se ha demostrado una exposición de BPA a nivel dérmico<sup>47</sup>. Más aun, un estudio reciente encontró niveles de BPA por arriba de los valores establecidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) en alimentos que no tuvieron contacto con envases de plástico (alimentos «orgánicos»), demostrando que el BPA es ya un contaminante que proviene de la cadena de producción alimentaria<sup>48</sup>. También es importante mencionar que se ha encontrado BPA en líquido folicular, suero fetal y líquido amniótico, comprobando el paso de esta molécula por la placenta<sup>49</sup>. Es probable que esta acumulación se deba a una inhabilidad del feto en metabolizar al BPA<sup>50</sup>. Más aun, se ha observado en modelos murinos que el metabolito inactivo de BPA conjugado (BPA-glucurónido) puede ser desconjugado dentro del cuerpo materno y,

subsecuentemente, ser reactivado en el feto<sup>51</sup>. Otro ejemplo es la correlación de los niveles de BPA en orina de mujeres en el tercer trimestre de embarazo y el riesgo de parto prematuro<sup>52</sup>.

El mecanismo de acción del BPA es complejo, involucra cambios rápidos y lentos de expresión de proteínas así como alteraciones en la regulación de genes dependientes de RE y RA. En particular, el BPA se une con baja afinidad a los receptores nucleares RE- $\alpha$  y RE- $\beta$ <sup>44</sup>, pero lo hace con gran afinidad a receptores membranales estrogénicos<sup>51</sup> así como a receptores androgénicos (agonista parcial y/o antagonista competitivo)<sup>51</sup>. Los XE también pueden reducir la actividad enzimática y la expresión de la aromatasas, disminuyendo la síntesis de testosterona y de estradiol<sup>51</sup>.

Otra acción importante del BPA es modificar la metilación del ADN, un proceso que induce cambios permanentes en la actividad de los genes durante el desarrollo que se transmiten de una generación a otra, y persisten en la edad adulta: epigenética. Por ejemplo, la exposición perinatal al BPA altera la expresión de genes de enzimas responsables de la metilación del ADN (metiltransferasas), eliminando las diferencias entre machos y hembras que existen normalmente<sup>51</sup>. Más aun, un estudio reciente demostró que estos cambios epigenéticos promueven variaciones en la expresión de proteínas clave para el desarrollo neuronal<sup>53</sup>. En efecto, en cultivos primarios de neuronas en desarrollo de roedores y humanos tratados con BPA se observó una disminución en la expresión de canales de cloro afectando la migración neuronal así como la maduración de las sinapsis y espinas<sup>53</sup>. Para mayor información sobre los efectos inducidos por el BPA en el epigenoma de modelos animales, se puede consultar<sup>54</sup>.

La exposición prenatal también afecta al comportamiento, provocando una hiperactividad y agresividad, un aprendizaje disminuido, así como cambios en la diferenciación sexual cerebral que tienen repercusión en el comportamiento, y de los cuales daremos algunos ejemplos solamente. En cuanto a la diferenciación sexual cerebral, la exposición a bajos niveles de BPA durante la gestación y lactancia altera el desarrollo del SNC, y tiene repercusiones en la edad adulta. Por ejemplo, la exposición prenatal al BPA provoca que en la etapa prepuberal haya una disminución del número de neuronas en una región del hipotálamo involucrada en la regulación del ciclo estral (AVPV)<sup>55</sup>. Estos cambios anatómicos correlacionan con cambios en comportamientos sexualmente dimórficos, como es la disminución de las diferencias entre machos y hembras

en la prueba de campo abierto (OFT)<sup>55</sup>. En particular, un estudio reciente demostró que la exposición al BPA produce una disminución transgeneracional (desde la 1.<sup>a</sup> generación hasta la 4.<sup>a</sup>) en las interacciones sociales en ratones, así como una expresión disminuida de neuropéptidos involucrados en la modulación de comportamientos sociales, como son la vasopresina y la oxitocina<sup>56</sup>.

Por otro lado, la exposición al BPA aumenta comportamientos sexuales (frecuencia de lordosis y de la motivación sexual) en ratas hembras, mientras que en los machos la frecuencia copulatoria se vio enlentecida y se observó un empeoramiento en el desempeño sexual<sup>57</sup>. Además, esta exposición modificó el número de receptores RE- $\alpha$  en el cerebro de ratas hembras, lo que probaría un efecto directo sobre el SNC<sup>57</sup>. Otro ejemplo es el de ratones machos expuestos a BPA a través de la dieta materna, que mostraron una capacidad disminuida de aprendizaje espacial, lo cual perturba el comportamiento exploratorio necesario para la búsqueda de hembras dispersas, evento crítico para la reproducción de esta especie<sup>58,59</sup>. Estas evidencias sugieren un comportamiento sexual y una preferencia social disminuidos en los machos tratados con BPA en la etapa prenatal. Este efecto potencial del BPA ya ha sido propuesto por varios trabajos de revisión así como por revistas de divulgación científica (*"BPA makes male mice less macho: exposures in the womb or during adolescence can erase some masculine behavior"* [http://www.sciencenews.org/view/generic/id/331937/title/BPA\\_makes\\_male\\_mice\\_less\\_macho](http://www.sciencenews.org/view/generic/id/331937/title/BPA_makes_male_mice_less_macho)). Para mayor información sobre los efectos inducidos por el BPA en modelos animales se puede consultar la extensa literatura en el sitio web: Endocrine Disruptors Group 2005 (<http://endocrinedisruptors.missouri.edu/pdfarticles/pdflist.html>), así como las referencias<sup>60-64</sup>. Dado la acción antagonista del BPA sobre el RA, así como su capacidad de reducir la expresión y actividad de la enzima aromatasas, es factible que el comportamiento sexual disminuido en roedores machos tratados con BPA sea resultado de una disminución de la vía de señalización a través de estos receptores o de su ligando, en el periodo crítico de desarrollo. En cuanto al ser humano, existen pocas evidencias en cuanto al comportamiento, pero se ha observado que la exposición prenatal al BPA aumenta la agresividad. En este sentido, se ha observado un comportamiento agresivo mayor en niñas que en niños a los 2 años de edad, correlacionado con una mayor concentración urinaria de BPA durante el embarazo, usando una prueba de conducta llamada BASC-2<sup>65</sup>. Por otro lado,

la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó un artículo "*Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health*" en 2005 sobre los efectos de estos compuestos en el desarrollo de los seres humanos, destacando un inicio más temprano de la pubertad en las niñas (para mayor información: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75342/1/9789241503761\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75342/1/9789241503761_eng.pdf)).

## Los parabenos

Metil-, etil-, propil-, butil- y benzil- parabenos son ésteres del ácido 4-hidroxibenzoico, y han sido ampliamente utilizados como antimicrobianos en cosméticos, antitranspirantes, medicinas, alimentos y bebidas debido a su bajo costo y «baja» toxicidad. Una vez en el torrente sanguíneo, pueden ser conjugados en el hígado para ser excretados por orina, pero por su estructura lipofílica también pueden ser absorbidos a través de la piel y encontrarse intactos en tejidos. Debido a que muchos de los productos que contienen parabenos son de aplicación cutánea, se han encontrado en la piel, y existen evidencias de la presencia de estos compuestos en tejido canceroso mamario<sup>66,67</sup>.

Se ha probado que los parabenos ejercen efectos estrogénicos *in vitro* e *in vivo*<sup>68</sup>, ya que se unen a RE- $\alpha$  y al receptor de progesterona (RP), modificando la expresión de genes dependientes de estrógeno<sup>69</sup>. Otra vía alternativa por la cual los parabenos pueden afectar indirectamente a los niveles de estrógenos es inhibiendo la actividad de la sulfotransferasa en el citoplasma de células de piel humana. Al bloquear las sulfotransferasas, los niveles de estrógenos pueden permanecer más altos de lo normal<sup>66</sup>.

Existe una gran variedad de estudios sobre parabenos contenidos en antitranspirantes y el desarrollo de cáncer mamario<sup>70-72</sup>. En cuanto a los efectos de la exposición a parabenos en el comportamiento, se han estudiado poco. Sin embargo, daremos algunos ejemplos a continuación. Se ha estudiado que el propilparabeno en peces cebra influencia el proceso de diferenciación sexual. La exposición a este compuesto a través de la alimentación demostró una mayor diferenciación hacia el sexo femenino<sup>73</sup>. Por otro lado, el tratamiento perinatal con isobutilparabeno altera el comportamiento emocional (prueba del laberinto elevado) y el rendimiento en el aprendizaje en ratas adultas hembras y machos, presentando los machos un mayor nivel de ansiedad<sup>74</sup>. Estos efectos también disminuyen el comportamiento de reconocimiento social en ratas ovariectomizadas adultas<sup>75</sup>.

En cuanto al ser humano, es importante mencionar primero que en EE.UU. se ha encontrado metilparabeno en un 100% y propilparabeno en un 92% de muestras de orina, mostrando que la exposición a estos dos tipos de parabenos es omnipresente<sup>76</sup>. Sin embargo, no se encontró relación entre los parabenos y algunos marcadores de calidad del semen, pero sí una relación positiva entre parabenos y daño al ADN del espermatozoide. Los parabenos son capaces de inhibir la motilidad espermática<sup>77,78</sup> y, recientemente, se ha demostrado que son potentes inhibidores del funcionamiento mitocondrial, haciéndolos posibles potentes xenobióticos. En este sentido, y aun cuando no existen datos experimentales sobre la interacción entre parabenos y el funcionamiento mitocondrial en los testículos, se ha sugerido que podría ser la clave para explicar la contribución de los parabenos en la disminución del potencial reproductivo, es decir, la infertilidad<sup>78</sup>.

## ¿La contaminación de xenoestrógenos modificaría la estructura social?

Todos nos hemos preguntado, desde nuestra infancia, ¿por qué a algunos niños les gusta jugar con muñecas y a otras niñas con pistolas? ¿Por qué la gente varía en sus orientaciones sexuales? ¿Por qué algunos(as) son más agresivos(as) que otros(as)? En este artículo intentamos dar una explicación biológica, dejando de lado los aspectos socioculturales y los cambios de estilos de vida, basándonos en conocimiento neurobiológico y evidencias experimentales sobre la influencia hormonal en la etapa del desarrollo perinatal. Sin embargo, como se puede ver, la evidencia que presentamos en esta revisión está principalmente basada en estudios en modelos animales. ¿Qué tan aplicable es en humanos? Esta incertidumbre es todavía un tema de un intenso debate.

Una duda/preocupación legítima probablemente ya ha surgido en la mente del lector: ¿La contaminación ambiental prácticamente omnipresente de XE habría modificado o sería capaz de modificar la estructura social humana? Hemos testificado que, desde hace más de 20 años, los roles masculino y femenino han cambiado dramáticamente. Hablando en general, la mujer, que asumía un papel menos protagónico, ahora ha pasado a ser, en muchos casos en la sociedad moderna, el sostén de la familia, desempeñando muchas actividades comerciales o profesionales. Sin mencionar en detalle, la presencia de las protagonistas femeninas en el mundo político, financiero, científico e incluso altos comandos militares o estrategias

bélicas, hoy en día ya no es nada fuera de lo común. Es más, un nuevo término ha sido acuñado en el mundo mediático occidental para esta era moderna, “*the women empowerment*” («potenciación de mujeres»). Como investigadores neuroendocrinos que buscan las bases biológicas del comportamiento, nos preguntamos: ¿es este solo un genuino producto de los movimientos de derechos civiles feministas?

En contraste, los hombres han pasado de ser el símbolo de la fortaleza y liderazgo, a ser en algunos casos, retraídos, excluidos socialmente, pasando tiempo en videojuegos, «hablando» con «amigos(as)» virtuales y quedándose con los padres hasta edad adulta tardía. ¿Es posible que la preferencia sexual y el comportamiento dirigido a la propagación de la línea genética hubieran sido modificados en grandes magnitudes? Nuestra profunda preocupación nos ha llevado a querer romper los tabúes sociopolíticos actuales sobre la supuesta evolución social e invitar a los lectores a reflexionar: ¿la masiva producción industrial de XE, ligada a grandes intereses económicos, podría cambiar nuestra estructura social humana? ¿Sería este cambio benéfico o destructor a la propagación de nuestra especie biológica? ¿Será la humanidad suficientemente inteligente y capaz para comportarnos responsablemente hacia nuestro hábitat y nuestra propia propagación de la especie? Al respecto, es interesante mencionar que un estudio reciente realizado en roedores mostró que la exposición prenatal al BPA (en niveles similares a los encontrados en mujeres embarazadas) causa una reducción inusual del comportamiento social que no solo afecta a los jóvenes sino que se pasa a generaciones futuras<sup>56</sup>.

El intenso debate sobre los posibles efectos dañinos de los XE hacia los seres vivos en el planeta Tierra, especialmente a la humanidad, se han cuestionado desde la década de 1990 entre la comunidad científica y las agencias gubernamentales que regulan la producción industrial. En 1996, un grupo grande de investigadores de Dinamarca, Finlandia, Francia, Reino Unido y EE.UU. publicaron un metaestudio sobre la salud reproductiva masculina y los XE ambientales donde presentaron sólidas evidencias de daños a la función reproductiva por parte de estos compuestos a los machos de varias especies de animales, incluyendo los seres humanos<sup>79</sup>. Sin embargo, el uso del plástico de policarbonato y de resina epóxica en productos de contacto humano, sobre todo en la industria alimenticia, seguía y continúa siendo reconocido como «seguro» por agencias regulatorias gubernamentales. Por otro lado, todavía algunos comités de sociedades de

toxicología argumentan que no existe riesgo para la salud de la población humana a la exposición de BPA<sup>80</sup>, ya que los trabajos de investigación sobre los efectos de BPA en animales se han basado en general en dosis muy elevadas en comparación con el medio ambiente, para predecir la posibilidad de efectos tóxicos para el ser humano. Sin embargo, la dosis de BPA (50 µg/kg), utilizada por varias instituciones regulatorias como una dosis segura, no ha sido probada experimentalmente como una exposición segura<sup>64</sup>. Las nuevas líneas de investigación ahora se concentran en dosis menores para cuantificar directamente los efectos de BPA<sup>61</sup>. Un fenómeno que llama la atención, reportado en la revisión realizada por Michaels<sup>81</sup>, es que la fuente de financiamiento de un número significativo de los estudios sobre el no efecto de BPA en humanos proviene de corporativos que portan directamente conflictos de interés con este producto químico. Asimismo, en el año 2007, un grupo de 38 investigadores expertos en BPA advirtió de los posibles efectos dañinos de este XE para la salud humana, debido a que el nivel promedio del BPA en humanos es superior al que causa daño en animales<sup>60</sup>. El 17 de julio de 2012, la FDA anunció la primera decisión de prohibir el uso de BPA en biberones para bebés. Este podría ser indicio de que más medidas gubernamentales serán impuestas a la producción industrial de BPA. Queda un gran campo para la investigación con preguntas que todavía no se resuelven, y no solo para la investigación, sino también para los medios de difusión, para que estos efectos y sus implicaciones sean conocidos por toda la sociedad.

## Agradecimientos

Investigación apoyada por los donativos CONACYT 127777, 179616, PAPIIT/DGAPA/UNAM 218111. Agradecemos a Rafael Luján (Universidad Castilla-La Mancha, España) Vito S. Hernández (FM, UNAM) y Erika Vázquez (FM, UNAM), por la revisión crítica y minuciosa del presente manuscrito.

## Bibliografía

1. Dugatkin LA, Dugatkin AD. Extrinsic effects, estimating opponents' RHP, and the structure of dominance hierarchies. *Biol Lett.* 2007;3(6): 614-6.
2. Arnold AP. The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. *Horm Behav.* 2009;55:570-8.
3. Morris JA, Jordan CL, Breedlove SM. Sexual differentiation of the vertebrate nervous system. *Nat Neurosci.* 2004;7(10):1034-9.
4. Jost A. Problems of fetal endocrinology: the adrenal glands. *Recent Prog Horm Res.* 1966;22:541-74.

5. Naftolin F, Ryan KJ, Davies IJ, et al. The formation of estrogens by central neuroendocrine tissues. *Recent Prog Horm Res.* 1975;31:295-319.
6. Lenz KM, Nugent BM, McCarthy MM. Sexual differentiation of the rodent brain: dogma and beyond. *Front Neurosci.* 2012;6:26.
7. Montelli S, Peruffo A, Zambenedetti P, et al. Expression of aromatase P450 (AROM) in the human fetal and early postnatal cerebral cortex. *Brain Res.* 2012;1475:11-8.
8. Hall E, John GCA. *Tratado de fisiología médica.* 12.<sup>a</sup> ed. Elsevier España; 2011.
9. McCarthy MM. Estradiol and the developing brain. *Physiol Rev.* 2008;88(1):91-124.
10. McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci.* 14(6):677-83.
11. Morali G, Larsson K, Beyer C. Inhibition of testosterone-induced sexual behavior in the castrated male rat by aromatase blockers. *Horm Behav.* 1977;9(3):203-13.
12. Sodersten P, Eneroth P, Hansson T, et al. Activation of sexual behaviour in castrated rats: the role of oestradiol. *J Endocrinol.* 1986; 111(3):455-62.
13. Balthazart J, Baillien M, Cornil CA, Ball GF. Preoptic aromatase modulates male sexual behavior: slow and fast mechanisms of action. *Physiol Behav.* 2004;83(2):247-70.
14. Gerardin DC, Piffer RC, García PC, Moreira EG, Pereira OC. Effects of maternal exposure to an aromatase inhibitor on sexual behaviour and neurochemical and endocrine aspects of adult male rat. *Reprod Fertil Dev.* 2008;20(5):557-62.
15. Northcutt KV, Lonstein JS. Sex differences and effects of neonatal aromatase inhibition on masculine and feminine copulatory potentials in prairie voles. *Horm Behav.* 2008;54(1):160-9.
16. Hu ZY, Bourreau E, Jung-Testas I, Robel P, Baulieu EE. Neurosteroids: oligodendrocyte mitochondria convert cholesterol to pregnenolone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(23):8215-9.
17. Weidenfeld J, Siegel RA, Chowder I. *In vitro* conversion of pregnenolone to progesterone by discrete brain areas of the male rat. *J Steroid Biochem.* 1980;13(8):961-3.
18. Guennoun R, Fiddes RJ, Gouezou M, Lombes M, Baulieu EE. A key enzyme in the biosynthesis of neurosteroids, 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase (3 beta-HSD), is expressed in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1995;30(2):287-300.
19. Konkle AT, McCarthy MM. Developmental time course of estradiol, testosterone, and dihydrotestosterone levels in discrete regions of male and female rat brain. *Endocrinology.* 2011;152(1):223-35.
20. Gorski RA, Gordon JH, Shryne JE, Southam AM. Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Research.* 1978;148(2):333-46.
21. Arai Y, Sekine Y, Murakami S. Estrogen and apoptosis in the developing sexually dimorphic preoptic area in female rats. *Neuroscience Research.* 1996;25:403-7.
22. Mong JA, Glaser E, McCarthy MM. Gonadal steroids promote glial differentiation and alter neuronal morphology in the developing hypothalamus in a regionally specific manner. *J Neurosci.* 1999;19(4): 1464-72.
23. Mong JA, McCarthy MM. Steroid-induced developmental plasticity in hypothalamic astrocytes: implications for synaptic patterning. *J Neurobiol.* 1999;40(4):602-19.
24. Mong JA, Roberts RC, Kelly JJ, McCarthy MM. Gonadal steroids reduce the density of axospinous synapses in the developing rat arcuate nucleus: an electron microscopy analysis. *J Comp Neurol.* 2001;432(2): 259-67.
25. Hajszan T, Milner TA, Leran C. Sex steroids and the dentate gyrus. *Prog Brain Res.* 2007;163:399-415.
26. Arnold AP, Xu J, Grisham W, Chen X, Kim YH, Itoh Y. Minireview: sex chromosomes and brain sexual differentiation. *Endocrinology.* 2004;145(3):1057-62.
27. Matsuda KI, Mori H, Kawata M. Epigenetic mechanisms are involved in sexual differentiation of the brain. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(3):163-71.
28. Zuloaga DG, Puts DA, Jordan CL, Breedlove SM. The role of androgen receptors in the masculinization of brain and behavior: what we've learned from the testicular feminization mutation. *Horm Behav.* 2008;53(5):613-26.
29. Wright CL, Schwarz JS, Dean SL, McCarthy MM. Cellular mechanisms of estradiol-mediated sexual differentiation of the brain. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(9):553-61.
30. Matsumoto A, Arai Y. Synaptogenic effect of estrogen on the hypothalamic arcuate nucleus of the adult female rat. *Cell Tissue Res.* 1979;198(3):427-33.
31. Carrer HF, Aoki A. Ultrastructural changes in the hypothalamic ventromedial nucleus of ovariectomized rats after estrogen treatment. *Brain Res.* 1982;240(2):221-33.
32. Cohen RS, Pfaff DW. Ultrastructure of neurons in the ventromedial nucleus or the hypothalamus in ovariectomized rats with or without estrogen treatment. *Cell Tissue Res.* 1981;217(3):451-70.
33. García-Segura LM, Pérez J, Jones E, Naftolin F. Loss of sexual dimorphism in rat arcuate nucleus neuronal membranes with reproductive aging. *Exp Neurol.* 1991;112(1):125-8.
34. Gleason ED, Fuxjager MJ, Oyegbile TO, Marler CA. Testosterone release and social context: when it occurs and why. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(4):460-9.
35. Fuxjager MJ, Forbes-Lorman RM, Coss DJ, Auger CJ, Auger AP, Marler CA. Winning territorial disputes selectively enhances androgen sensitivity in neural pathways related to motivation and social aggression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(27):12393-8.
36. Fuxjager MJ, Montgomery JL, Marler CA. Species differences in the winner effect disappear in response to post-victory testosterone manipulations. *Proc Biol Sci.* 2011;278(1724):3497-503.
37. Oliveira RF, Silva A, Canario AV. Why do winners keep winning? Androgen mediation of winner but not loser effects in cichlid fish. *Proc Biol Sci.* 2009;276(1665):2249-56.
38. Sperry TS, Wacker DW, Wingfield JC. The role of androgen receptors in regulating territorial aggression in male song sparrows. *Horm Behav.* 2010;57(1):86-95.
39. García-Segura LM, Balthazart J. Steroids and neuroprotection: new advances. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(2):v-ix.
40. Woolley CS. Acute effects of estrogen on neuronal physiology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:657-80.
41. García-Segura LM. *Hormone and brain plasticity.* Oxford series in behavioral neuroendocrinology. 1<sup>st</sup> ed. Oxford: Oxford University Press, Inc; 2009.
42. McCarthy MM. The two faces of estradiol: effects on the developing brain. *Neuroscientist.* 2009;15(6):599-610.
43. Administration FUSFaD. Bisphenol A (BPA): use in food contact application. 2012 March 30. Available from: <http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm064437.htm>.
44. Leran C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(37):14187-91.
45. Zhang Z, Alomirah H, Cho HS, et al. Urinary bisphenol A concentrations and their implications for human exposure in several Asian countries. *Environ Sci Technol.* 2011;45(16):7044-50.
46. Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Eklund J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect.* 2005;113(4):391-5.
47. Calafat AM, Weuve J, Ye X, et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect.* 2009;117(4):639-44.
48. Sathyanarayana S, Alcedo G, Saelens BE, et al. Unexpected results in a randomized dietary trial to reduce phthalate and bisphenol A exposures. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2013.
49. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod.* 2002;17(11):2839-41.
50. Taylor JA, Welshons WV, Vom Saal FS. No effect of route of exposure (oral; subcutaneous injection) on plasma bisphenol A throughout 24 h after administration in neonatal female mice. *Reprod Toxicol.* 2008;25(2):169-76.
51. Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ. The role of bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav.* 2011;59(3): 296-305.
52. Cantonwine D, Meeker JD, Hu H, et al. Bisphenol A exposure in Mexico City and risk of prematurity: a pilot nested case control study. *Environ Health.* 2010;9:62.
53. Yeo M, Berglund K, Hanna M, et al. Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013.
54. Kundakovic M, Champagne FA. Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain Behav Immun.* 2011;25(6):1084-93.
55. Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronsheim PM, Soto AM. Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinology.* 2006;147(8):3681-91.
56. Wolstenholme JT, Edwards M, Shetty SR, et al. Gestational exposure to bisphenol A produces transgenerational changes in behaviors and gene expression. *Endocrinology.* 2012;153(8):3828-38.
57. Farabolini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessi-Fulgheri F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. *Environ Health Perspect.* 2002;110 Suppl 3:409-14.
58. Jasarevic E, Sieli PT, Twellman EE, et al. Disruption of adult expression of sexually selected traits by developmental exposure to bisphenol A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(28):11715-20.
59. Rosenfeld CS. Effects of maternal diet and exposure to bisphenol A on sexually dimorphic responses in conceptuses and offspring. *Reprod Domest Anim.* 2012;47 Suppl 4:23-30.
60. Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects



- in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):131-8.
61. Vom Saal FS, Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):926-33.
  62. Vom Saal FS, Welshons WV. Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. *Environ Res.* 2006;100(1):50-76.
  63. Welshons WV, Nagel SC, Vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology.* 2006;147 Suppl 6:56-69.
  64. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, Vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect.* 2003;111(8):994-1006.
  65. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect.* 2009;117(12):1945-52.
  66. Crinnion WJ. Toxic effects of the easily avoidable phthalates and parabens. *Altern Med Rev.* 2010;15(3):190-6.
  67. López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, et al. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ Health Perspect.* 2010;118(4):539-44.
  68. Harvey PW, Darbre P. Endocrine disrupters and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? *J Appl Toxicol.* 2004;24(3):167-76.
  69. Vo TT, Jeung EB. An evaluation of estrogenic activity of parabens using uterine calbindin-d9k gene in an immature rat model. *Toxicol Sci.* 2009;112(1):68-77.
  70. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol.* 2004;24(1):5-13.
  71. Barr L, Metaxas G, Harbach CA, Savoy LA, Darbre PD. Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. *J Appl Toxicol.* 2012;32(3):219-32.
  72. Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol.* 2008;28(5):561-78.
  73. Mikula P, Kružíková K, Dobšíková R, Haruštiaková D, Svobodová Z. Influence of propylparaben on vitellogenesis and sex ratio in juvenile zebrafish (*Danio rerio*). *J University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences in Brno, Czech Republic. Acta Vet Brno.* 2009;78:319-26.
  74. Kawaguchi M, Irie K, Morohoshi K, et al. Maternal isobutyl-paraben exposure alters anxiety and passive avoidance test performance in adult male rats. *Neurosci Res.* 2009;65(2):136-40.
  75. Kawaguchi M, Morohoshi K, Imai H, Morita M, Kato N, Himi T. Maternal exposure to isobutyl-paraben impairs social recognition in adult female rats. *Exp Anim.* 2010;59(5):631-5.
  76. Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 2011;119(2):252-7.
  77. Glander HG, Rytter M, Schonborn C. Studies on the mycotic and bacterial risk of contamination and the use of nipagin in the artificial insemination of cryosperm. *Zentralbl Gynakol.* 1984;106(9):573-84.
  78. Tavares RS, Martins FC, Oliveira PJ, Ramalho-Santos J, Peixoto FP. Parabens in male infertility – Is there a mitochondrial connection? *Reprod Toxicol.* 2009;27(1):1-7.
  79. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 4:741-803.
  80. Hengstler JG, Foth H, Gebel T, et al. Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A. *Crit Rev Toxicol.* 2011;41(4):263-91.
  81. Michaels D. Doubt is their product. *Scientific American.* 2005;292:96-101.