



**COMUNICACIONES PRESENTADAS EN LA VIII CONFERENCIA
NACIONAL DE DISRUPTORES ENDOCRINOS**

CC-1

Iniciativa para la eliminación del bisfenol-A en cualquier tipo de material en contacto con alimentos y bebidas en España

De Prada Redondo C

Fundación Vivo Sano. Madrid
carlosdeprada@hotmail.es

Centenares de investigaciones asocian el bisfenol-A a posibles efectos sanitarios diversos. Más del 90 % de los estudios con financiación pública concluyen que el bisfenol-A puede causar efectos a niveles bajos de concentración.

Desde la campaña Hogar sin Tóxicos hemos lanzado una iniciativa que exige a la Administración que se aplique el principio de precaución eliminando la principal vía de exposición humana al que es probablemente el más estudiado de los contaminantes hormonales.

Nos preocupa singularmente la exposición de las mujeres embarazadas, ya que se sabe que los efectos sobre el feto pueden ser mayores que sobre los niños. Y esa exposición solo puede prevenirse con la eliminación del bisfenol-A en todos los envases y recipientes de alimentos y bebidas con independencia de la edad de las personas a los que vayan destinados. Hemos elaborado un detallado informe-propuesta que hemos hecho llegar a los principales grupos políticos nacionales. Ya se han sustanciado algunas iniciativas parlamentarias.

Francia ya ha hecho lo que ahora pretendemos que haga España. En diciembre pasado la Asamblea Nacional francesa, por 348 votos a favor y solo dos en contra, resolvió eliminar la sustancia en todos los recipientes alimentarios (yendo más allá de la medida de eliminarlo solo en biberones infantiles que está en vigor en la UE desde 2011 y que es claramente insuficiente).

Lo que suceda con el bisfenol-A puede marcar lo que luego suceda con otros alteradores endocrinos. En este tema están en juego importantes temas como el reconocimiento oficial de que estos contaminantes pueden causar efectos a niveles muy bajos de concentración.

CC-2

Asociación positiva entre niveles séricos de testosterona y distancia anogenital en mujeres jóvenes

Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Roca M, Cutillas-Tolín A, Melgarejo M, López-Espín JJ, Torres-Cantero AM

División de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Murcia
mariapilarmiraescolano@yahoo.es

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Varios estudios en modelos animales han sugerido que la distancia anogenital (DAG) al nacer refleja los niveles de andrógenos durante el desarrollo intraútero y predice la DAG en el adulto. La DAG se ha mostrado como uno de los marcadores más sensibles de la exposición fetal a diferentes alteradores endocrinos ambientales, asociándose con una alteración del desarrollo y función ovárica. Sin embargo, poco se sabe acerca de la relación entre la DAG con los niveles de hormonas reproductivas en mujeres adultas, cuestión para el cual este estudio fue diseñado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en el que participaron 100 mujeres jóvenes universitarias voluntarias. Se llevó a cabo un examen físico y ginecológico en cada una de las participantes, incluyendo mediciones de DAG [horquilla vulvar-ano (DAG_{AF}) y el clítoris-ano (DAG_{AC})]. Además, las jóvenes completaron cuestionarios epidemiológicos sobre estilos de vida e historia ginecológica y se obtuvo una muestra sanguínea de cada una de ellas para la determinación de diferentes hormonas reproductivas (testosterona, hormona luteinizante, hormona folículo-estimulante, estradiol y prolactina). Se utilizó el análisis de regresión lineal múltiple para examinar la asociación entre las mediciones de DAG de las jóvenes participantes y los niveles séricos hormonales, ajustando por covariables como edad, índice de masa corporal, hábito tabáquico, estación del año, día del ciclo menstrual y hora del día en la que se obtuvo la muestra sanguínea.

RESULTADOS

Las participantes tenían entre 18 y 23 años. Ninguna de ellas informó de enfermedad ginecológica grave. El 10 % de las jóvenes presentaron diagnóstico de ovario poliquístico y el 65 % refirieron presencia de ciclos menstruales irregulares. En los análisis de regresión lineal múltiple, tanto la DAG_{AC} como DAG_{AF} se asociaron positivamente con los niveles de testosterona séricos de las participantes (ambos p-valores <0,05). No se

observó relación entre las DAGs y el resto de hormonas reproductivas.

CONCLUSIONES

En estudios toxicológicos, niveles séricos elevados de testosterona en adultos se han relacionado con un exceso de andrógenos durante el desarrollo intraútero. Nuestros resultados sugieren que un ambiente androgénico prenatal podría influir en la función y desarrollo del sistema reproductivo femenino, incluyendo la DAG.

FINANCIACIÓN

Financiado por Gestión Clínica Avanzada SLU y Fundación Séneca de Murcia.

CC-3

Riesgo de segundos cánceres tras cáncer primario de mama: estudio poblacional en Granada y metaanálisis

Molina-Montes E^{1,2}, Sánchez MJ^{1,2}

¹Escuela Andaluza de Salud Pública. Registro de Cáncer de Granada. ²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) mariajose.sanchez.easp@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el más frecuente en mujeres en países desarrollados. Las mujeres con CM pueden desarrollar un 2º cáncer, relacionado con efectos secundarios del tratamiento o con compartir factores etiológicos (genéticos, hormonales o medioambientales) con otros cánceres.

OBJETIVOS

1) Estimar el riesgo de desarrollar 2º cáncer en mujeres residentes en Granada diagnosticadas de CM en 1985 - 2007, y 2) Realizar un metaanálisis de estudios sobre riesgo de 2ºs cánceres tras 1º CM.

MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal poblacional y metaanálisis. Se incluyeron 5897 mujeres residentes en Granada diagnosticadas de cáncer 1º invasivo de mama en 1985 - 2007, identificadas en el Registro de Cáncer de Granada.

Variables: edad, fecha de diagnóstico del CM y del 2º cáncer, localización anatómica y fecha de fallecimiento.

Se estimó la Razón de Incidencia Estandarizada (RIE: 2ºs cánceres observados/esperados) del total de 2ºs cánceres, y según localización del 2º tumor y edad (<50 y ≥50 años).

Metaanálisis: Se utilizó MEDLINE y EMBASE y criterios de búsqueda con términos Mesh (*second cancers/multiple primary cancers*) y subcategorías. Se incluyeron estudios poblacionales publicados entre 1989 - 2011, que usaron normas ENCR/AICR de codificación de tumores 1ºs múltiples y con medida de RIE. Las RIE, ponderadas por su error estándar, se combinaron en metaanálisis de efectos fijos y aleatorios.

RESULTADOS

El riesgo de desarrollar un 2º cáncer (n=314) fue un 39 % mayor (IC 95 %: 1,23-1,54) en mujeres con CM, siendo mayor en <50 años (RIE=1,96, IC 95 %:1,48-2,44). Según localización del 2º tumor, el riesgo fue estadísticamente significativo para cáncer de endometrio (RIE=3,04, IC 95 %:2,14-3,94), sobre todo en ≥50 años; las más jóvenes estuvieron a riesgo de cáncer de ovario (RIE=4,90, IC 95 %:1,27-8,53). Se identificaron 593 estudios, aunque solo 12 reportaron RIE para el total del cáncer, entre 1,0-1,8. La RIE combinada de estos estudios más el de Granada fue 1,20 (IC 95 %:1,19-1,21).

CONCLUSIONES

La combinación de estudios poblacionales de riesgo de 2ºs cánceres tras CM confirma que las mujeres con CM están a riesgo de desarrollar un 2º cáncer. Se necesitan estudios que evalúen efecto del tratamiento, características clínicas/anatomopatológicas del tumor, y estilos de vida, sobre incidencia de 2ºs cánceres en mujeres con CM.

FINANCIACIÓN

Cofinanciado por FEDER y la Consejería de Economía, Ciencia e Innovación (CTS-3935, CTS-177).

CC-4

Assessment of mercury in maternal and newborn umbilical cord blood from South of Portugal

Serafim A¹, Company R¹, Lopes B¹, Olea N², Rosa J³, Bebianno MJ¹

¹CIMA – Center of Marine and Environmental Research. University of Algarve. Faculty of Marine and Environmental Sciences. Faro, Portugal. ²San Cecilio University Hospital. University of Granada.CIBERESP. Granada. Spain. ³Hospital of Faro, Department of Pediatrics and Obstetrics, Faro, Portugal
aserafim@ualg.pt

INTRODUCTION

Human exposure to organic, inorganic and metallic mercury (Hg) occurs primarily from the consumption of fish, the use of medicinal and cosmetic compounds and dental amalgam, respectively. Each form has a specific harmful effect on health, and people may be exposed to all forms depending on the circumstances. Prenatal exposure to methylmercury from fish consumption during pregnancy has detrimental effects on neurocognitive development later in life. Also this metal can also affect hormone actions and reproduction and therefore is considered a metallic endocrine disruptor.

OBJECTIVE

This study aims to investigate the status of Hg in newborns and their mothers and to assess the effect of this metal on birth outcomes in the South of Portugal population and identify possible sources of contamination for mother.

MATERIAL AND METHODS

Mercury levels were analyzed in 80 pairs of maternal and umbilical cord blood, collected in the Hospital of Faro (South Portugal). A detailed questionnaire was collected by a trained interviewer. Hg analyses were performed using cold vapor atomic absorption spectroscopy. Statistical analysis (Pearson's correlation analysis) was applied to Hg levels in the blood of mothers and newborns, and to environmental variables.

RESULTS

Significant Hg concentrations were detected in all analysed blood samples, although below the reference level proposed by US EPA (<5.8 µg/L). Correlation analysis showed a strong correlation between Hg levels in the blood of mothers and the umbilical cord blood, indicating that placenta is not acting as an effective barrier for this contaminant. Also, factors such as age,

occupation, residence and some dieting habits seem to influence the levels of Hg found in the mother's blood.

CONCLUSION

The levels of Hg found in the studied population in South of Portugal is not alarming, due to the endocrine potential of this metal. More studies are necessary to assess their deleterious effects in such susceptible segment of the human population.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by In-Health Project (PTDC/SAU-SAP/111908/2009). Authors are grateful to all the women who participated in this study and the medical and nurse staff from the Department of Pediatrics and Obstetrics of the Hospital of Faro.

CC-5

Actividad endocrina de filtros UV y su determinación en tejido placentario humano

Jiménez-Díaz I^{1,2}, Molina-Molina JM^{1,3}, Real M¹, Saenz JM¹, Navalon A², Fernández MF^{1,3}, Olea N^{1,3}

¹Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Universitario de San Cecilio. Universidad de Granada. ²Grupo de Investigación de Química Analítica y Ciencias de la Vida. Departamento de Química Analítica. Universidad de Granada. ³CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Granada. España
ijdiaz@ugr.es

INTRODUCCIÓN

Los filtros ultravioleta (UV) son compuestos ampliamente usados en productos de cuidado personal y cosméticos, así como en cremas solares. Aunque estudios recientes indican que algunos filtros UV orgánicos pueden acumularse en la biota y actuar como alteradores endocrinos, pocos son los estudios que evalúan la exposición cotidiana y temprana de estos compuestos en los seres humanos.

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo fueron (i) investigar la interacción de seis filtros UV de uso común [bencil salicilato (BS), fenil salicilato (PS), octil salicilato (OS), homosalato (HS), 4-metilbenciliden camfor (4MBC) y 3-benciliden camfor (3BC)] con el receptor estrogénico humano alfa (hER α) y el receptor androgénico (hAR), y (ii) desarrollar un nuevo método analítico para evaluar la presencia de estos compuestos en tejido placentario humano.

MATERIAL Y MÉTODOS

La actividad estrogénica de los filtros UV se evaluó usando dos bioensayos basados en la valoración de la proliferación celular y la expresión de un gen indicador. El método analítico conlleva la extracción de los analitos de las muestras de placenta con acetato de etilo, seguido de una etapa de limpieza mediante centrifugación, para finalizar con el análisis mediante cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).

RESULTADOS

Todos los compuestos excepto BS y OS mostraron actividad estrogénica en el ensayo E-Screen (3BC>HS>4MBC>PS) mientras que solo HS y 4MBC exhibieron una fuerte actividad antagonista (HS>4MBC). Ninguno de los filtros UV estudiados fueron detectados en las 30 placentas analizadas.

CONCLUSIONES

La actividad estrogénica y anti-androgénica de algunos de los filtros UV estudiados respaldan los estudios de exposición temprana a alteradores endocrinos en población humana.

CC-6

Exposición intrauterina a alteradores endocrinos en la Cohorte INMAJiménez-Díaz I^{1,2}, Zafra-Gómez A², Ballesteros O², Pérez Lobato R¹, Olea N^{1,3}, Fernández MF^{1,3}

¹Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Universitario de San Cecilio. Universidad de Granada. ²Grupo de Investigación de Química Analítica y Ciencias de la Vida. Departamento de Química Analítica. Universidad de Granada. ³CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Granada. España
jjdiaz@ugr.es

INTRODUCCIÓN

El grupo de compuestos denominado alteradores endocrinos (DE) cubren un amplio rango de sustancias naturales y sintéticas que son capaces de alterar el normal funcionamiento del sistema hormonal. Bisfenol-A (BPA) y sus derivados clorados, distintos parabenos (PBs) o algunas benzofenonas (BPs) son conocidos DE. El extendido uso de estos compuestos químicos en la actualidad y su potencial riesgo para la salud humana, especialmente cuando la exposición ocurre durante el embarazo, han motivado un enorme interés por la evaluación de la exposición humana en ventanas de especial susceptibilidad.

OBJETIVO

Evaluar la exposición a distintos DEs: BPA y sus derivados clorados, seis benzofenonas (BP-1; BP-2; BP-3; BP-6; BP-8; y 4-hidroxibenzofenona, 4-OH-BP) y cuatro parabenos (metil-, MPB; etil-, EPB; propil-, PPB y butilpareben, BPB), en muestras de placenta reclutadas en la Cohorte Infancia y Medioambiente (INMA).

MATERIAL Y MÉTODOS

La extracción de los compuestos se llevó a cabo mediante una extracción líquido-líquido (LLE) con acetato de etilo y su cuantificación posterior empleando un cromatógrafo de líquidos con un espectrómetro de masas en tándem (LC-MS/MS).

RESULTADOS

Entre las 311 placentas analizadas, BPA se encontró en el 58,5 % de las mismas, con una concentración entre 0,5-34,0 ng/g; De las seis BPs estudiadas, solo se encontraron 4-OH-BP (en el 47,6 %, en concentraciones entre 0,2-5,3 ng/g) y BP-6 (en el 58,5 %, en concentraciones entre 0,4-40,6 ng/g). Entre los PBs, MPB se encontró en el 91,0 %, en concentraciones entre 0,1-22,1 ng/g; EPB en el 59,2 %, en concentraciones entre 0,2-2,8 ng/g; PPB en el 70,1 %, en concentraciones entre 0,2-2,7 ng/g, y BPB en el 18,3 %, en concentraciones entre 0,2-1,6 ng/g.

CONCLUSIONES

El 100 % de las muestras analizadas contenía alguno de los DE seleccionados. Estudios sobre exposición temprana a alteradores endocrinos en diseños epidemiológicos de cohorte, son necesarios para conocer posibles efectos biológicos y clínicos relevantes en la descendencia a lo largo de su vida.

CC-7

Partition of environmental cadmium between maternal and fetal blood and placental tissue

Serafim A¹, Company R¹, Lopes B¹, Ferreira A¹, Olea N², Bebianno MJ¹

¹CIMA – Center of Marine and Environmental Research. University of Algarve. Faculty of Marine and Environmental Sciences. Faro. Portugal. ²San Cecilio University Hospital. University of Granada. CIBERESP. Granada. Spain
aserafim@ualg.pt

INTRODUCTION

The general population is exposed to metals due to the increase in environmental pollution created by anthropogenic socio-economic activities. Cadmium (Cd) is one of the most toxic non-essential metals present in the environment that clearly produce adverse health effects on humans, and has been associated with several endocrine effects.

OBJECTIVE

The present work aims to evaluate the status of Cd in maternal, umbilical cord blood and placenta, and the partitioning of this metal between the different biological compartments; and to identify predictors of maternal Cd exposure through the use of an exposure assessment questionnaire.

MATERIAL AND METHODS

A cross-sectional study was conducted in one of the main public hospitals in South of Portugal (Algarve region), serving a population of approximately 253 000. Samples (maternal blood, newborn umbilical blood and placenta) were collected from 138 eligible women and respective newborns. A detailed questionnaire with 62 questions was collected by a trained interviewer. Cd analyses were performed using graphite furnace atomic. Cluster analysis was done using hierarchical cluster with the Euclidean distance using the HJ-BIPLLOT (principal components) scores and the Ward's method as the process of linkage.

RESULTS

The present work establishes background ranges of Cd contaminant in the maternal, umbilical cord blood and placental tissue in mothers and newborns from South of Portugal. Cd levels are of the same order of magnitude that observed in other countries, and has the potential to cross the placental barrier and target the child. The multivariate analysis HJ-BIPLLOT discriminate different clusters that represent distinct susceptibility

for Cd accumulation. Environment, diet and smoking habits seem the most significant factors contributing to maternal and foetal exposures via placenta.

CONCLUSION

Even in non-industrialized areas like the South of Portugal there is a need to take measures to eliminate or minimize the risk of Cd exposure during pregnancy. Taking into account the Cd levels present in the studied population, further studies should be conducted to assess the endocrine disruptor potential in newborns.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by In-Health Project (PTDC/SAU-SAP/111908/2009). Authors are grateful to all the women who participated in this study and the medical and nurse staff from the Department of Pediatrics and Obstetrics of the Hospital of Faro.

CC-8

Envejecimiento prematuro de la célula beta pancreática en ratonas expuestas a bisfenol-A durante la preñez

Alonso-Magdalena P¹, García-Arévalo M¹, Quesada I¹, Nadal A¹

¹Instituto de Bioingeniería y CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM). Universidad Miguel Hernández. Elche, España
palonso@umh.es

INTRODUCCIÓN

El bisfenol-A es uno de los alteradores endocrinos medioambientalmente más relevantes. Numerosas evidencias científicas y epidemiológicas sustentan la relación entre la exposición a dicho compuesto y un mayor riesgo del desarrollo de diabetes. La exposición temprana es considerada el momento más crítico, sin embargo poco se sabe sobre los posibles efectos adversos en la etapa adulta. Estudios previos llevados a cabo por nuestro grupo de investigación demuestran que la exposición a bisfenol-A durante la gestación agrava la resistencia a la insulina en las madres y disminuye su tolerancia a la glucosa. Dichas alteraciones metabólicas fueron resueltas después del parto.

OBJETIVOS

Analizar las consecuencias maternas de dicha exposición sobre el control de la homeostasis glucémica y la función de la célula beta pancreática en los meses siguientes al parto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ratonas gestantes fueron tratadas con bisfenol-A (10 o 100 µg/kg/día) o vehículo durante los días 9 a 16 de gestación. Se siguió la evolución metabólica de estas madres a lo largo del tiempo.

RESULTADOS

A los cuatro meses postparto las ratonas que habían sido tratadas con bisfenol-A durante la gestación mostraron de nuevo una disminución de la tolerancia a la glucosa y de la sensibilidad a la insulina en comparación con las ratonas control. Dichas diferencias se vieron agravadas con el tiempo. A los seis meses después del parto, las ratonas tratadas mostraron una profunda alteración de la tolerancia a la glucosa y una marcada resistencia insulínica. Dichas alteraciones fueron acompañadas por una clara disfunción de la célula beta pancreática que se tradujo en una menor capacidad secretora en respuesta a concentraciones estimuladoras

de glucosa a los siete meses. Además observamos una importante disminución de la masa de célula beta pancreática y un descenso de los niveles de insulina plasmática en estas ratonas; cambios todos ellos que se asemejan al proceso de envejecimiento que experimenta el páncreas endocrino.

CONCLUSIONES

La exposición a bisfenol-A durante la gestación produce un envejecimiento prematuro de la célula beta pancreática. Este podría ser un nuevo mecanismo implicado en la relación causal entre la exposición a alteradores y la etiología de la diabetes.

CC-9**Persistent organic pollutants concentrations in maternal serum and umbilical cord serum in a human cohort from South of Portugal****Lopes¹, B., Serafim¹, A., Arrebola²J.P., Company¹, R., Olea², N**

¹University of Algarve. Faro. Portugal. ²University of Granada. Grupo de Investigacion Oncologia Basica y Clinica (CTS 206). Granada Spain
blopes@ualg.pt

INTRODUCTION

The general population can be exposed to low levels of persistent organic compounds (POPs) in the environment. Repeated small exposures may result in the accumulation and eventual clinical toxicity. In fact, prenatal exposure to POPs has been associated to adverse developmental effects, including reduced birth weight, preterm birth, growth retardation, altered psychomotor and cognitive functions, and effects on thyroid hormonal status.

OBJECTIVE

The aim of the present study was to expand the knowledge of maternal and new-born exposure to POPs, and to obtain background data for these compounds in South Portugal.

MATERIAL AND METHODS

The study concerned volunteer women that gave birth between 2010 and 2011 at the Hospital Central de Faro. After signing an informed consent, women were interviewed using a structured questionnaire on their sociodemographic characteristics, reproductive history and lifestyle factors. Maternal and umbilical cord serum were collected at time of birth. Serum samples were extracted with hexane: ethyl ether, purified with SPE cartridges and quantified by gas chromatography (GC-MS-ECD).

RESULTS

Data are relative to 68 pairs of women-newborn. The mean age of women was 30.5 years. 75 % of women lives at urban areas, has secondary or university education, and has technical occupations. Smoking habits was frequent in 56 % of women. Consumption of milk, butter, fresh fruits and vegetables, fresh fish and meat (red and/or poultry) were common in the majority of women. Canned products only represent 18 % of the dietary habits.

15 compounds were detected at all samples. In general, mothers had slight higher concentrations than the new-born, although in some pairs the opposite occurs. Values are at the same order of magnitude of those reported in the literature.

CONCLUSIONS

The present work established the first knowledge of POPs in mothers and their newborns, from south of Portugal. Although many of the POPs analyzed have been banned, they still pose a threat as endocrine disruptors (ED). The placenta is not an effective barrier for these compounds and therefore their ED potential must be further studied in one of the most susceptible segments of population.

CC-10

Actividad antiandrogénica de ácidos grasosSáenz JM¹, Molina-Molina JM^{1,2}, Arrebola JP¹, Amaya E¹, Artacho F¹, Olea N^{1,2}

¹Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada. Granada. España. ²CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Granada. España
jmsaenz@ugr.es

La testosterona, hormona sexual principal masculina, es sintetizada principalmente en los testículos y la próstata, y juega un papel clave en el desarrollo de los órganos reproductivos masculinos y caracteres sexuales secundarios. En la próstata, la testosterona es convertida en 5 α -dihidrotestosterona (DHT) mediante el enzima 5 α -reductasa, siendo este el andrógeno natural más potente. Durante la última década, varios estudios han demostrado que ciertos ácidos grasos, principalmente ácidos grasos saturados de cadena corta, están implicados en la regulación del crecimiento de líneas celulares de cáncer de próstata, debido principalmente a que interfieren sobre la actividad de la 5 α -reductasa, impidiendo la conversión de testosterona en DHT y produciendo un efecto anti-androgénico. El objetivo de este trabajo fue estudiar la actividad (anti-)androgénica de ocho ácidos grasos, incluyendo ácidos grasos saturados (mirístico, palmítico y esteárico), insaturados (oleico) y poliinsaturados (linoléico, araquidónico, cervónico y adrénico). Para este fin utilizamos un bioensayo de modulación de la expresión génica *in vitro*, mediante la utilización de células PALM, una línea celular de cáncer de próstata establemente transfectada con el receptor de los andrógenos humano (hAR). Ninguno de los ácidos grasos testados presentó actividad androgénica. En contraste, cuatro de ellos presentaron actividad anti-androgénica. El ácido esteárico y palmítico, ambos ácidos grasos saturados, presentaban la mayor

actividad anti-androgénica, mientras que el ácido oleico y araquidónico fueron menos activos. El ácido mirístico, linoléico, cervónico y adrénico no presentaron actividad como anti-androgénicos. Aunque los resultados ponen de manifiesto que determinados ácidos grasos poseen actividad anti-androgénica, no podemos afirmar que este efecto sea debido a un descenso en el crecimiento celular de las células PALM, como consecuencia de la inhibición de la 5 α -reductasa, debido a que: i) el test empleado no es un bioensayo de proliferación celular sino de expresión génica, y ii) la ausencia de testosterona en el bioensayo, ya que se ha empleado un andrógeno sintético que no es metabolizable (R1881). Más estudios son necesarios para dilucidar el verdadero mecanismo de acción del efecto anti-androgénico de estos compuestos en nuestro bioensayo.

CC-11**Exposición prenatal a contaminantes no persistentes con actividad alteradora endocrina y riesgo de malformaciones en el tracto urinario****Arrebola JP, Fernández MF, Jiménez-Díaz I, Molina-Molina JM, Kortenkamp A, Olea N**Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada. Brunel University. Facultad de Medicina. Granada
jparrebola@ugr.es**INTRODUCCIÓN**

La criptorquidia y la hipospadias son dos tipos de malformación del tracto genitourinario muy comunes cuyo desarrollo podría estar mediado por el balance intrauterino de estrógenos y andrógenos y, por tanto, por la exposición prenatal a contaminantes con actividad alteradora endocrina.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la influencia de la exposición prenatal a contaminantes no persistentes con actividad alteradora endocrina sobre el riesgo del desarrollo de malformaciones en el tracto genitourinario masculino en la descendencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte madre-hijo reclutada en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Se reclutaron un total de 50 casos de criptorquidia y/o hipospadia y 78 controles, apareados por edad gestacional, fecha de nacimiento y la paridad. Se cuantificaron en extractos de placenta los niveles de metilparaben, etilparaben, propilparaben, butilparaben, bisfenol A, así como las benzofenonas -1, -2, -3, -6 y -8 y 4-hidroxi-benzofenona. Las variables independientes fueron recogidas mediante cuestionarios validados y por medio de la revisión de historias clínicas. El análisis estadístico se realizó mediante regresión logística condicional multivariante, ajustando los modelos por edad de la madre y peso del recién nacido.

RESULTADOS

Los contaminantes detectados en las placentas con más frecuencia fueron metilparaben (86 %, mediana=0,80 ng/mL), benzofenona-8 (73 %, mediana=0,44 ng/mL), propilparaben (70 %, mediana=0,67 ng/mL), etilparaben (68 %, mediana=0,57) y bisfenol A (58 %, mediana=1,20 ng/mL). El resto de compuestos fueron detectados en menos del 20 % de las muestras. En los modelos ajustados

se encontró un mayor riesgo de malformaciones en los individuos situados en el tercer tercil de exposición de bisfenol A (OR=6,0; IC 95 %=1,2-29,9) en comparación con las del primer tercil, así como en el tercer tercil de exposición a metilparaben (OR=2,2; IC 95 %=1,2-4,1).

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio muestran que la exposición a compuestos con actividad xenoestrogénica durante el embarazo puede afectar al desarrollo de los órganos genitales masculinos. Dado que la población general está expuesta de forma frecuente a los contaminantes estudiados, son necesarias acciones regulatorias urgentes para limitar dicha exposición.

CC-12**Estudio piloto de las concentraciones de bisfenol-A y 4-nonilfenol en tejido adiposo humano****Arrebola JP, Mercado LA, Claire E, Amaya E, Artacho F, Olea N**

Laboratorio de Investigaciones Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Gabriel René Moreno. Facultad de Medicina. Granada
jparrebola@ugr.es

INTRODUCCIÓN

El bisfenol-A (BPA) y 4-nonilfenol (NP) son productos químicos fenólicos de síntesis utilizados en numerosas aplicaciones domésticas e industriales, lo que supone un gran riesgo de exposición para la población humana. Numerosos estudios de biomonitorización han demostrado una presencia frecuente de BPA y NP en orina de la población general, que se han acompañado de estudios, menos numerosos, que demuestran, también, su presencia en sangre. A pesar de la información aceptada sobre una rápida absorción intestinal y un no menos rápido metabolismo, lo cierto es que se sabe muy poco sobre la posible acumulación de BPA y NP en el tejido adiposo de las personas expuestas.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio piloto fue evaluar la presencia de BPA y NP en 39 muestras de tejido adiposo humano.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los participantes eran adultos y fueron reclutados al azar entre los integrantes de una cohorte previamente sometida a un estudio de biomonitorización de contaminantes orgánicos persistentes, en los servicios de cirugía del Hospital Japonés en Santa Cruz de la Sierra (Bolivia). Las muestras de tejido adiposo fueron extraídas y procesadas utilizando metodologías previamente validadas y los análisis químicos fueron llevados a cabo mediante cromatografía de gases con espectrometría de masas. Las características sociodemográficas de los participantes fueron recogidas mediante cuestionario estructurado.

RESULTADOS

BPA y el NP fueron detectados en el 17,9 % y el 23,1 % de los individuos de estudio, respectivamente. En la población con concentraciones detectables, las medianas para BPA y NP fueron 8,1ng/g de BPA y 27,3 ng/g de NP.

Ninguno de los sujetos mostró niveles detectables de ambos productos químicos.

CONCLUSIONES

En general, se encontró un menor grado de bioacumulación de estos productos químicos en tejido adiposo en comparación con otros contaminantes, como los contaminantes orgánicos persistentes, lo cuales tienen una difícil eliminación una vez incorporados al organismo y tienden a acumularse en los medios grasos. Sin embargo, la presencia de residuos en al menos 1 de cada 5 individuos obliga a plantear estudios más amplios en subgrupos de población especialmente expuesta, así como identificar las rutas y vías de exposición para disminuir los riesgos.

CC-13**La alimentación rica en grasa afecta a la homeostasis de la glucosa de una manera similar a la exposición a bisfenol-A durante el desarrollo embrionario****García-Arévalo M¹, Alonso-Magdalena P¹, Quesada I¹, Carneiro EM², Nadal A¹**

¹Instituto de Bioingeniería y CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM). Universidad Miguel Hernández. Elche. España. ²INCT-Obesidade e Diabetes. Depto. de Biología estrutura e funcional. IB. UNICAMP. SP. Brasil
mgarcia-arevalo@umh.es

INTRODUCCIÓN

El bisfenol-A (BPA) es un alterador endocrino asociado epidemiológicamente a un mayor riesgo de diabetes tipo 2, de obesidad y de sufrir enfermedades cardíacas.

OBJETIVO

Investigar las consecuencias de la exposición a BPA durante el desarrollo embrionario en un estado adulto en animales alimentados con dieta normal (ND) o rica en grasa (45 %) (HFD).

MATERIAL Y MÉTODOS

Ratonas gestantes OF1 fueron tratadas con BPA (10 µg/kg/día) o vehículo (control) desde el día 9 al 16 de gestación. Un mes después del parto la F₁ fue alimentada 3 o 6 meses con ND o HFD. Todos los experimentos fueron realizados con ratones machos.

RESULTADOS

Los experimentos realizados en los animales expuestos a BPA durante el desarrollo embrionario muestran que estos tienen cambios en la tolerancia a la glucosa y en la sensibilidad a la insulina, además de un aumento del peso corporal. Tras un mes de vida, antes de empezar el tratamiento con HFD, la F₁ mostraba una hiperinsulinemia y una mejora en la tolerancia a la glucosa.

Tras tres meses alimentados con ND, los animales BPA muestran una hiperglucemia en ayunas e intolerancia a la glucosa. Los animales alimentados con HFD durante el mismo periodo de tiempo no muestran cambios entre ellos. La secreción de insulina en respuesta a glucosa (GSIS) está aumentada en los animales BPA-ND siendo equiparable a la del control-HFD. La expresión de los genes implicados en la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos se encuentran disminuidos en el tejido adiposo, pero no en hígado y se encuentran aumentados en músculo esquelético.

Tras tres meses más de dieta, los animales BPA10-ND, mantienen la hiperglucemia en ayuno, superando los valores de los animales HFD, e intolerancia a la glucosa. El estudio de GSIS en BPA10-ND muestra valores similares a los controles-ND y una reducción en los grupos HFD.

CONCLUSIONES

La exposición durante el desarrollo embrionario produce efectos en la vida adulta de los ratones similares al efecto de una dieta rica en grasa en el metabolismo de la glucosa.

CC-14**Total Effective Xenoestrogen Burden (TEXB) and DNA methylation of retrotransposons in placenta****Vilahur N, Byun HM, Bustamante M, Vafeiadi M, Garcia R, Estivill X, Baccarelli AA, Sunyer J, Fernandez MF**Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL). Barcelona. Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada. Granada
nvilahur@creal.cat**BACKGROUND**

Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) has been shown to disrupt a number of physiological processes both in males and females, and may be related to disease outcome in adult life. In particular, in the INMA (Infancia y Medio Ambiente) birth cohort, higher Total Effective Xenoestrogenic Burden (TEXB) levels in placenta have been associated with increased birth weight in boys. Changes in DNA methylation in genomic repetitive elements may be a potential molecular mechanism underlying these effects.

AIM

To explore the effect of exposure to environmental xenoestrogens during pregnancy on global DNA methylation in placenta.

METHODS

The TEXB biomarker, measuring the combined effect of mixtures of xenoestrogens using the E-Screen bioassay, was assessed in 193 placentas (50.5 % males). The % of DNA 5mC was analyzed per duplicate on 10 different repetitive elements (4 LINES, 3 *Alus* and 3 HERVs) by bisulfite pyrosequencing. One to five CpG sites were analyzed depending on the retrotransposon. Methylation levels were regressed over tertiles of TEXB levels using linear mixed-effect models with cross random effects.

Maternal characteristics during pregnancy (active smoking, educational level and age) and pre-pregnancy BMI were included as fixed-effects. Effect modification by sex was tested with the Wald z-test and Bonferroni correction was used to account for multiple testing.

RESULTS

Higher TEXB levels (3rd vs 1sttertile) were associated with an increase in methylation of 1 % in L1PA5 (p value<0.001), and a decrease in AluYb8 of 0.73 % in boys (p value for sex interaction<0.001).

CONCLUSIONS

Small deviations in global DNA methylation were observed upon the highest TEXB levels. Additional research on TEXB exposure is needed to confirm these findings and determine whether these small changes in DNA methylation are associated with any adverse health effects. Additionally, given the fact that xenoestrogens emulate endogenous estrogens, they may affect methylation at specific hormone-regulated loci. To address this, genome wide DNA methylation will be analyzed using the 450K Illumina Array.

CC-15**Concentraciones placentarias de metales pesados en una cohorte madre-hijo****Amaya E, Gil F, Freire C, Olmedo P, Fernández-Rodríguez M, Fernández M, Olea N**Laboratorio de investigaciones médicas. Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada. España
eamayag@ugr.es**INTRODUCCIÓN**

Los metales pesados son contaminantes ambientales con propiedades tóxicas, en algunos casos ligadas a alteración endocrina, tanto para los ecosistemas como para los seres humanos. A pesar de los diferentes estudios que muestran sus efectos perjudiciales para el ser humano, la información disponible sobre la exposición intrauterina es escasa.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar la exposición prenatal a arsénico (As), cadmio (Cd), cromo (Cr), mercurio (Hg), manganeso (Mn) y plomo (Pb), y su asociación con factores maternos en una cohorte poblacional de pares madre-hijo establecida en Granada dentro de la Red Infancia y Medioambiente (INMA).

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los años 2000 y 2002 se reclutaron 700 mujeres embarazadas, de cuyas muestras de placenta 137 fueron seleccionaron al azar para el análisis de metales por absorción atómica. Los variables sociodemográficas maternas y de estilo de vida se obtuvieron mediante cuestionario tras el parto. Se llevó a cabo un análisis bivariante, así como regresión lineal multivariante.

RESULTADOS

Las concentraciones de Cd y Mn alcanzaron niveles detectables en todas las placentas analizadas, mientras que las de Cr, Pb y Hg se detectaron en el 98,5 %, 35,0 % y 30,7 %, respectivamente. Los niveles más elevados fueron los observados para el Pb (media: 94,80 ng/g placenta -peso húmedo-), seguidas de Mn (63,80 ng/g), Cr (63,70 ng/g), Cd (3,45 ng/g) y Hg (0,024 ng/g). No se encontraron niveles detectables de As en ninguna de las muestras. En comparación con otros estudios europeos, las concentraciones de metales observadas en este estudio se encuentran en una posición baja-intermedia, mientras que ningún factor de los estudiados mostró asociación con los niveles de Cr, Hg, Mn o Pb. Se observó una asociación estadística entre los niveles de Cd, un alterador

endocrino bien caracterizado, con la edad gestacional y el consumo de tabaco durante el embarazo.

CONCLUSIÓN

Es necesario continuar con la investigación para conocer qué factores contribuyen a la exposición temprana a metales pesados, así como determinar cómo la transferencia placentaria de éstos compuestos podría afectar a la salud del niño.

BIBLIOGRAFÍA

Placental concentrations of heavy metals in a mother-child cohort. Amaya E, Gil F, Freire C, Olmedo P, Fernández-Rodríguez M, Fernández MF, Olea N. Environ Res. 2013;120:63-70. doi: 10.1016/j.envres.2012.09.009.

CC-16

Determinación de la actividad hormonal de extractos vegetales mediante ensayos *in vitro***Real M¹, Jiménez J³, Molina-Molina JM^{1,2}, Sáenz JM¹, Fernández MF^{1,2}, Olea N^{1,2}**

¹Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada. España. ²CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Granada. España. ³Ingrdientis Biotech, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Edificio BIC. Granada. España
macarenareal@ugr.es

El empleo de compuestos naturales con pretendidas actividades beneficiosas para la prevención y el tratamiento de las enfermedades comunes tiene, en muchos de los casos, una base empírica con un débil soporte experimental y epidemiológico. Los mecanismos de actuación de estos compuestos no son bien conocidos como, por ejemplo, su capacidad para interferir con la homeostasis hormonal, objetivo terapéutico de muchos de ellos. El objetivo de este trabajo fue investigar la posible actividad hormonal de 10 extractos vegetales, suministrados por una empresa de plantas usadas habitualmente con fines medicinales (Ginkgo biloba, Olivo, Abedul, Azahar, Malva, Cardamomo, Amapola y Zaragatona). El análisis se realizó mediante el uso de tests de *in vitro* que informan sobre actividad (anti-) estrogénica y (anti-) androgénica de mezclas complejas. Las muestras fueron sometidas primero a un proceso de extracción y concentración, seguido del ensayo en el test de proliferación celular E-screen (estrogenicidad) y un test de modulación de la expresión génica usando células PALM (androgenicidad), una línea celular de cáncer de próstata establemente transfectada con el receptor de los andrógenos humano (hAR). De las 10 muestras analizadas: i) 60 % dieron una señal positiva en el test de estrogenicidad (valor medio 22,25 pM unidades equivalentes de estradiol por miligramo de extracto [EqE/mg]); ii) 30 % dieron una señal anti-estrogénica

(valor medio 19,51 nM unidades equivalentes de ICI por miligramo de extracto [EqICI/mg]); iii) 30 % presentaron efectos androgénicos (valor medio 452,06 pM unidades equivalentes de R1881 por miligramo de extracto [EqR1881/mg]) y, finalmente, iv) 30 % presentan efecto anti-androgénico (valor medio 1,82 μ M unidades equivalentes de procimidona por miligramo de extracto [EqProc/mg]). Nuestros resultados indican la presencia de compuestos químicos hormonalmente activos en los extractos analizados. Trabajos en curso pretenden: i) identificar los compuestos responsables de la actividad hormonal, así como ii) evaluar la exposición hormonal debida a compuestos naturales en el contexto de la exposición inadvertida de la población general a alteradores endocrinos.

CC-17

Metabolitos de ftalatos en orina de 120 parejas madres-hijos

Cutanda F¹, Esteban M¹, López E¹, Posada M¹, Koch HM³, Castaño A¹

¹Área de Toxicología Ambiental. Centro Nacional de Sanidad Ambiental. ²Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda-Madrid. ³Institute for Prevention and Occupational Medicine of the German Social Accident Insurance, Institute of the Ruhr-University Bochum (IPA), Bochum, Germany
castano@isciii.es

INTRODUCCIÓN

La utilización de ftalatos en productos de consumo está sujeta a una estricta regulación a nivel europeo. El uso de DEHP está prohibido en algunas aplicaciones y particularmente, en productos destinados a niños por su asociación con la alteración del sistema reproductor y endocrino, sin embargo, está presente en muchos otros por ser un plastificante versátil, de bajo coste y eficiente. Otros ftalatos, como el DEP, se emplean en la fabricación de productos de cuidado personal. La multitud de aplicaciones y productos en que están presentes hace que sean sustancias ubicuas en nuestro entorno diario.

OBJETIVOS

El objetivo del trabajo es obtener información sobre los niveles a los que está expuesta la población y obtener datos que permitan una adecuada valoración del riesgo. El análisis de los metabolitos de ftalatos en orina es una excelente herramienta en este sentido ya que permite analizar sus niveles en el organismo evitando los problemas de contaminación derivados de su ubicuidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

De octubre de 2011 a enero de 2012, se recogieron muestras de orina de 120 parejas de madres/hijos en un entorno rural y urbano en las que se analizaron las concentraciones de 21 metabolitos de ftalatos. La toma de muestras, análisis químico y recogida de información sobre posibles fuentes de exposición se llevó a cabo siguiendo el protocolo del estudio europeo DEMOCOPHES, a fin de obtener datos fiables y comparables entre los 17 países participantes.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Se encontraron diferencias significativas en los niveles de metabolitos de ftalatos de los países participantes. En España la concentración en orina de los metabolitos de DEHP es de 6,7 (5,9-7,5) µg/g creat. (media geométrica) para las madres y de 6,9 (6,1-7,7) µg/g para niños del metabolito primario MEHP, y 33,3 (30,2-36,6) µg/g madres y 63,0 (56,8-69,8) µg/g niños en la suma de los metabolitos secundarios. La concentración de MEP (metabolito de DEP) es muy alta comparada con los demás países europeos participantes: 150,8 (124,0-183,5) µg/g madres, 198,9 (165,2-239,6) µg/g hijos.

CC-18

Alteración endocrina en poblaciones de peces de estuarios vascos: evaluación mediante biomarcadores y análisis histológico

Ortiz-Zarragoitia M, Bizarro C, Puy-Azurmendi E, Cajaraville MP

CBET Research Group. Dep. Zoology and Cell Biology. Science and Technology Faculty and Plentzia Marine Station. UPV/EHU. Basque Country. Spain
maren.ortiz@ehu.es

Durante los últimos años nuestro grupo de investigación "Biología Celular en Toxicología Ambiental" ha investigado la presencia de efectos de alteración endocrina en poblaciones de peces de estuarios vascos. La especie seleccionada ha sido el muble *Chelon labrosus*, que muestra una distribución muy amplia en la zona costera del País Vasco. Esta especie de pez es sensible a los efectos causados por contaminantes ambientales y, en especial, a compuestos alteradores endocrinos. En nuestro trabajo se ha detectado la presencia de individuos intersex (machos que muestran ovocitos en su tejido testicular) en varias de las poblaciones estudiadas, demostrando que los compuestos alteradores endocrinos con actividad estrogénica muestran una distribución muy amplia en los estuarios vascos. Cabe destacar que la prevalencia más elevada de intersex se ha observado en la población de mubles que habitan la Reserva de la Biosfera de Urdaibai (hasta un 33 % en abril de 2007). Esta población contiene elevadas concentraciones de alquifenoles, bisfenol A y etinilestradiol en la bilis, que podrían originarse de los vertidos de la depuradora de aguas residuales de Gernika. Corroborando esta hipótesis, hemos demostrado que el efluente de esta depuradora tiene capacidad estrogénica, activando la transcripción de los genes dependientes de estrógenos vitelogenina y cyp19a2 en mubles juveniles expuestos en el laboratorio. Además de la presencia de individuos intersex, también hemos detectado niveles de vitelogenina en el plasma de individuos macho y juveniles en varias poblaciones, confirmando la exposición a compuestos xenoestrogénicos. Tomando como base todos estos resultados, y siguiendo las recomendaciones para la implementación de un programa de vigilancia biológica, propuesta por la Directiva Marco del Agua Europea y la Directiva Marco sobre Estrategia Marina, se propone la inclusión en las redes de seguimiento de la calidad de las aguas de biomarcadores sencillos y tempranos de alteración endocrina. La estrategia propuesta consiste en dos pasos sucesivos: un primer cribado basado en procedimientos rápidos y sencillos como análisis histopatológico de la gónada y cuantificación de los niveles de vitelogenina en plasma; y un segundo análisis utilizando herramientas de biología molecular (niveles de transcripción de genes diana) para caracterizar los

mecanismos con precisión, junto con el análisis de metabolitos de compuestos alteradores endocrinos en la bilis.

FINANCIACIÓN

Gobierno Vasco (ayuda a grupos de investigación consolidados GIC07/26-IT-393-07), Agencia Vasca del Agua y UPV/EHU (UFI11/37).

CC-19**Influence of gestational weight gain on the exposure of newborns to persistent organic pollutants**Vizcaino E^{1,2}, Grimalt JO², Glomstad B², Fernández-Somoano A^{1,3} Tardon A^{1,3}

¹Department of Preventive Medicine and Public Health. University of Oviedo. ²Department of Environmental Chemistry. Institute of Environmental Assessment and Water Research (IDÆA-CSIC). Catalonia. ³Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP). Barcelona. Catalonia. Spain
atardon@uniovi.es

BACKGROUND

Exposure to POPs during fetal development might adversely affect thyroid function and might, therefore, increase the risk of adverse health effects during childhood. Maternal characteristics and physiological changes during gestation such as weight gain might have an influence in the overall burden of POPs in neonates. However, the associations between gestational weight gain (GWG) and POP concentrations are still not well established.

OBJECTIVE

We examined the influence of GWG, pre-pregnancy maternal body mass index (BMI) and other maternal determinants in the transfer of POPs into newborns. The GWG values were evaluated after grouping by the reference guidelines of the Institute of Medicine (IOM).

METHODS

Pregnant women were recruited for a prospective birth cohort in Asturias as part of the INMA (Environmental and Childhood) project, representing general population in Spain. We measured levels of 14 organochlorine pesticides, 7 polychlorobiphenyls (PCBs) and 14 polybromodiphenyl ethers (PBDEs) in 325 cord serum samples. Multivariate linear regression models were used to assess the influence of maternal weight gain, pre-pregnancy BMI and other maternal determinants on cord serum concentrations of the pollutants analyzed.

RESULTS

The neonatal concentrations of 4,4'-DDE, β -hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene, and PCBs were inversely correlated with GWG after adjustment for age, preconceptional BMI, education and fish consumption. The observed trend was due to high concentrations of these pollutants in women with low GWG according to the IOM guidelines. Neonates from women with IOM recommended or overweight

GWG did not show statistically significant associations between the concentrations of these pollutants and GWG. The observed increases in the concentrations of these pollutants at low GWG overcome the influence of pre-pregnancy BMI.

CONCLUSIONS

The present findings show an association between neonatal exposure to POPs and low GWG during pregnancy. Assessment of pregnant women to meet the recommended IOM guidelines for GWG may reduce the accumulation of POPs in newborns.

CC-20

Transport of persistent organic pollutants across the human placenta

Vizcaino E^{1,2,3}, Grimalt JO², Fernández-Somoano A^{1,3} Tardon A^{1,3}

¹Unit of Molecular Cancer Epidemiology, University Institute of Oncology of the Principality of Asturias (IUOPA). Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Oviedo, Asturias, Spain. ²Department of Environmental Chemistry, Institute of Environmental Assessment and Water Research (IDÆA-CSIC), Barcelona, Catalonia, Spain. ³Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
atardon@uniovi.es

BACKGROUND

Children are exposed to persistent organic pollutants (POPs) prenatally. It has been suggested that prenatal exposure to some POPs may adversely affect thyroid function and may, therefore, impair neurodevelopment. Prenatal life is the most sensitive stage of human development to POPs so early exposure may lead to severe repercussions for the newborn health; nevertheless mechanisms of transference of POPs are still not well understood.

AIMS

We investigated the distribution of POP concentrations of maternal, cord serum and placenta in normal pregnant women. The concentration ratios between paired maternal, cord serum and placental samples were evaluated.

METHODS

We measured levels of 14 organochlorine pesticides (OCPs), 7 polychlorinated biphenyls (PCBs) and 14 polybromodiphenyl ethers (PBDEs) congeners in 308 maternal serum samples, their respective umbilical cords and 50 placenta from a mother-infant cohort in Asturias, as part of the INMA (Environment and Childhood) project.

RESULTS

In general, concentrations adjusted on lipid-basis were higher in maternal serum than in placenta and cord serum. Concentration ratios between mother and fetal paired samples varied between 0.57 and 1.60 and between 0.23 and 0.61 in maternal-placenta paired samples. Compounds more readily metabolized were higher in newborns. Differences in metabolic capabilities between mother and newborns could be responsible of the observed variations in POP distribution. POP concentrations decreased in placenta when increased their lipophilicity. β -HCH was the only compound which presented higher concentrations in placenta and lower

concentrations in cord serum, suggesting a partial barrier for this contaminant.

CONCLUSIONS

High correlations between placenta, maternal and cord serum of more persistent pollutants support the notion that all matrices are appropriate for prenatal exposure assessment.

CC-21

Efectos moleculares del bisfenol-A en próstata de rata

Sánchez Medina P, Castro Bohórquez B, Torres de Pinedo JM, Ortega Sánchez E

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 3 e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada
pilarsan@ugr.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) y la hipertrofia benigna de próstata (HBP) son dos enfermedades crecientes y frecuentes en el mundo occidental. En los últimos años se ha demostrado que varios alteradores químicos ambientales, tales como el bisfenol-A (BPA) afectan a órganos sexuales y reproductivos, incluyendo la glándula prostática. Sin embargo, los mecanismos moleculares no son bien conocidos.

OBJETIVOS

Dado que los andrógenos y estrógenos son factores importantes en la fisiopatología prostática, nuestro objetivo fue examinar en próstata ventral de rata, los efectos que ejerce la exposición adulta a BPA en las isoenzimas 5 α -Reductasa (5 α -R tipo 1, 2 y 3) y aromatasa, enzimas clave en la biosíntesis de dihidrotestosterona y estradiol, respectivamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ratas adultas fueron inyectadas subcutáneamente con BPA (25, 50, 300 y 600 μ g/kg/día) disuelto en vehículo durante cuatro días. Los niveles de mRNA fueron cuantificados por RT-PCR real time, los de proteína por Western blot e inmunohistoquímica y los hormonales por RIA.

RESULTADOS

Los niveles de mRNA y proteínas de las isoenzimas 5 α -R1 y 5 α -R2 disminuyeron en todos los grupos de ratas tratadas con BPA, en comparación con sus respectivos controles, sin embargo, aumentaron los niveles de mRNA de la 5 α -R3, considerada un marcador de malignidad. Los niveles de mRNA y proteína de la aromatasa, enzima cuyo incremento está relacionado con enfermedades prostáticas, incrementaron tras el BPA, así como la ratio estradiol/testosterona que también está asociado a la enfermedad prostática.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados ofrecen una nueva perspectiva sobre el papel que podría ejercer la exposición a BPA en la edad adulta sobre el desarrollo de enfermedades prostáticas y pueden ser de gran valor a considerar en la salud humana.

CC-22

Efecto y recuperación de la respuesta inmunitaria de doradas (*Sparusaurata* L.) tras el tratamiento con 17 α -etinilestradiolRodenas MC¹, Cabas I¹, García-Alcázar A², Meseguer J¹, Mulero V¹, García-Ayala A¹¹Departamento de Biología Celular e Histología. Facultad de Biología. Campus Regional de Excelencia Internacional "Campus Mare Nostrum". Universidad de Murcia. ²Centro Oceanográfico de Murcia. Instituto Español de Oceanografía (IEO). Murcia. España agayala@um.es

Según el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y la Organización Mundial de la Salud, en la actualidad, hay un gran número de compuestos químicos de origen natural o sintético, que perturban la función endocrina de las especies provocando alteraciones en diferentes aspectos de su biología. En los últimos años se han realizado numerosos estudios en peces sobre el efecto de diferentes agentes contaminantes, de carácter estrogénico y/o androgénico, con una mayor incidencia en la reproducción. En este estudio hemos utilizado el 17 α -etinilestradiol (EE₂), compuesto estrógeno sintético, principal ingrediente activo de las píldoras o anticonceptivos orales más modernos, contaminante de los medios acuáticos. Con el fin de estudiar el efecto del EE₂ y la capacidad de recuperación frente al tratamiento bajo una respuesta inmunitaria inducida, ejemplares macho sexualmente maduros, fueron simultáneamente alimentados con 5 μ g EE₂/g de comida durante 50 días e inmunizados con tampón fosfato salino (ejemplares control) o hemocianina (300 μ g/pez) más adyuvante (4 mg/pez) (ejemplares inmunizados/vacunados). Se realizaron dos grupos, en el primero los ejemplares fueron inmunizados durante el tratamiento (a día 15 y 29) y en el segundo, el mismo patrón de inmunización se realizó tras un periodo de cese del tratamiento. Se obtuvieron muestras de sangre, gónada, hígado y riñón cefálico al día siguiente de la primera inmunización y a día 1 y 15 de la segunda inmunización que fueron procesadas para su posterior análisis. El estudio de reconocidos marcadores de alteración endocrina, como IGS, niveles séricos de hormonal sexuales y expresión de *vtg* en hígado, confirman la actividad estrogénica del EE₂. El EE₂ modifica diferentes parámetros inmunitarios como la expresión de citoquinas en riñón cefálico y la producción de reactivos intermediarios de oxígeno, restablecidos tras el cese del tratamiento.

FINANCIACIÓN

Fundación Séneca (04538/GERM/06), MICINN (AGL2011-30264-C02-01-02) y la Comisión Europea (FEDER).

CC-23**Efectos del bisfenol-A sobre los isoenzimas 5 α -reductasa en próstata de ratas castradas y tratadas con testosterona****Castro Bohórquez B, Sánchez Medina P, Torres de Pinedo JM, Ortega Sánchez E**Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 3 e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada
pilarsan@ugr.es**INTRODUCCIÓN**

Diversos estudios han puesto de manifiesto que el bisfenol-A (BPA), un alterador endocrino ampliamente distribuido en el ambiente, provoca alteraciones en diferentes órganos sexuales de mamíferos, incluida la próstata, aunque sus mecanismos de acción aún no son bien conocidos. El principal andrógeno responsable del crecimiento, desarrollo y función de la glándula prostática es la dihidrotestosterona (DHT) sintetizada en la próstata a partir de la testosterona (T) por acción del enzima 5 α -Reductasa (5 α -R), la cual es expresada como varias isoenzimas. Recientemente hemos demostrado que el BPA disminuye la expresión de las isoenzimas 5 α -R1 y 5 α -R2 en próstata de rata. Dado que nuestros trabajos previos demostraron que la T regula positivamente la expresión de los isoenzimas 5 α -R1 y 5 α -R2, BPA podría, o no, ejercer sus efectos a través de la disminución de la síntesis de T.

OBJETIVO

Estudiar los efectos de diferentes dosis de BPA sobre los isoenzimas 5 α -R1 y 5 α -R2 en animales castrados y tratados con T para conseguir niveles constantes de dicha hormona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron ratas castradas a las que se administró las siguientes dosis de BPA, 0; 25; 50; 300 y 600 μ g/kg/día. A los 30 min de la inyección de BPA, cada grupo experimental recibió una dosis s.c. de propionato de Testosterona de 1 mg/kg peso. Los niveles de mRNA fueron cuantificados por RT-PCR real time.

RESULTADOS

Los niveles de mRNA de los isoenzimas 5 α -R1 y 5 α -R2 disminuyeron significativamente en animales castrados tratados con T tras el tratamiento con todas las dosis de BPA.

CONCLUSIÓN

El BPA podría actuar sobre la expresión de los isoenzimas 5 α -R1 y 5 α -R2 en la glándula prostática, bien "per se" o a través de los receptores de T. Dado el importante papel de dichos isoenzimas en el crecimiento, desarrollo y función de la próstata, la exposición a BPA debería considerarse un factor de riesgo para la salud.

CC-24

Actividad antiandrogénica de zearalenona y otros micoestrógenos**Molina-Molina JM^{1,2}, Belhassen H³, Arrebola JP¹, Real M¹, Fernández MF^{1,2}, Olea N^{1,2}**

¹ Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada. Granada. España. ²CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Granada. España. ³Unité de recherche «Toxicologie et Environnement». Faculté de Pharmacie de Monastir. Laboratoire de biologie et toxicologie. Montfleury. Tunis
molinajm@ugr.es

Las micotoxinas son compuestos químicos naturales producidos por determinados hongos, que pueden ser tóxicos por ingestión. La zearalenona (ZEN) es una micotoxina bien conocida producida por hongos del género *Fusarium*, que se encuentra con frecuencia como contaminante en maíz, cebada, trigo, avena, sorgo, semillas de sésamo, heno y cereales ensilados. Tras su ingestión, ZEN es metabolizada en el hígado produciendo compuestos como α -zearalenol (α -ZOL), β -zearalenol (β -ZOL), zearalanona (ZAN), α -zearalanol (α -ZAL) y β -zearalanol (β -ZAL). En lo que respecta a actividad hormonal, el efecto principal de ZEN y sus metabolitos es el estrogénico, habiéndose asociado con trastornos de fertilidad en ganado porcino y bovino. A pesar del amplio conocimiento de la capacidad como alterador endocrino de ZEN y sus metabolitos, a través de su interacción con el receptor de los estrógenos humano (hER), poco es conocido acerca de la interacción de estos compuestos con el receptor de los andrógenos humano (hAR). El objetivo de este trabajo fue investigar las posibles interacciones de ZEN y sus principales metabolitos (α -ZOL, β -ZOL, ZAN, α -ZAL y β -ZAL), con hER tipo α y hAR, mediante el uso de tests *in vitro*. La actividad estrogénica fue evaluada en el bioensayo de proliferación celular E-screen mientras que la capacidad

para activar hAR fue determinada en un bioensayo de modulación de la expresión génica usando células PALM, una línea celular de próstata transfectada establemente con hAR. Todos los compuestos estudiados fueron agonistas totales de hER α aunque con distintas potencias (Ordenados de mayor a menor: α -ZOL > α -ZAL >> ZAN > β -ZAL > ZEN > β -ZOL). Interesantemente, ZAN, α -ZAL y β -ZAL fueron también potentes antagonistas de hAR (α -ZAL > β -ZAL > ZAN) mientras que ZEN, α -ZOL y β -ZOL débilmente antagonizaban la respuesta inducida por el potente andrógeno sintético R1881 (α -ZOL > ZEN > β -ZOL). Nuestros resultados confirman los conocidos efectos estrogénicos de estos compuestos y ponen de manifiesto por primera vez su potencial para también actuar como anti-andrógenos. La demostración de ambos efectos hormonales (estrogénico y antiandrogénico) en estos compuestos indica su gran potencial para actuar como alteradores endocrinos y la necesidad de profundizar en el conocimiento de la exposición humana.

CC-25

Antiandrogenicidad en extractos de placentas humanas

Molina-Molina JM^{1,2}, Arrebola JP¹, Saenz JM¹, Amaya E¹, Calvente I¹, Olea N^{1,2}

¹Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada. Granada. España. ²CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Granada. España
molinajm@ugr.es

Los andrógenos son reguladores claves en la diferenciación sexual masculina en los periodos fetal y neonatal de la vida. La perturbación de su acción durante estas etapas puede provocar cambios irreversibles en la vida futura, incluyendo malformaciones genitales, mala calidad seminal y tumores de los órganos reproductivos. Interfiriendo con la acción de los andrógenos, ciertos compuestos químicos antiandrogénicos pueden aumentar el riesgo de estos trastornos. Por esta razón la investigación en antiandrógenos se han convertido en una necesidad dentro del campo de la alteración endocrina, lo que incluye el desarrollo de ensayos *in vitro* para la detección de antagonistas del receptor de los andrógenos humano (hAR). Nuestro grupo de trabajo ha desarrollado una metodología para evaluar la actividad (anti-) androgénica en extractos de placentas humanas. El proceso comienza con la extracción de los contaminantes químicos de las placentas y su separación mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase normal (NP-HPLC). Así, se obtienen 27 fracciones de polaridad creciente que posteriormente son evaluadas para actividad (anti-) androgénica en células PALM, una línea

celular de cáncer de próstata que expresa establemente el hAR. Aplicada la metodología a la determinación de la actividad (anti-) androgénica de 10 placentas de individuos de la cohorte Infancia y Medioambiente (INMA)-Granada, los resultados indican que el 100 % de las placentas presentan actividad antiandrogénica principalmente en las fracciones no polares, eluidas entre los 2 - 8 minutos, mientras que en el 80 % de los casos, tan solo una débil actividad androgénica fue observada en fracciones moderadamente polares donde los esteroides androgénicos y estrogénicos eluyen. Los resultados indican, además, la presencia de una contaminación maternoinfantil por compuestos con actividad (anti-) androgénica, habiéndose identificado algunos compuestos químicos responsables de esa actividad hormonal en concentraciones muy por debajo de sus niveles de actividad cuando son testados de forma individual en el bioensayo. Esto sugiere que es el efecto combinado o cóctel el responsable de la actividad antiandrogénica resultante.

CC-26

Actividad antiandrogénica de compuestos químicos medioambientales estructuralmente diferentes

Saenz JM¹, Molina-Molina JM^{1,2}, Real M¹, Arrebola JP¹, Fernández MF^{1,2}, Olea N^{1,2}

¹Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada. Granada. España. ²CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Granada. España
jmsaenz@ugr.es

La alteración endocrina es una de las líneas de investigación que más auge está alcanzando en los últimos años dentro del campo de la Ecotoxicología y Salud Pública. Son numerosas las evidencias de diversos trastornos, principalmente en la reproducción de los organismos acuáticos, asociados a la exposición a sustancias de origen antropogénico (doméstico, agrícola o industrial) con actividad hormonal. En lo que respecta a los andrógenos la lista de compuestos con actividad anti-androgénica identificados en el laboratorio y encontrados en el medioambiente, parece inagotable. En este trabajo estudiamos la actividad (anti-)androgénica de 29 compuestos químicos medioambientales de muy diferente uso, ya sean plaguicidas, fungicidas, componentes del plástico y aditivos (bisfenoles y talatos), o cosméticos y productos para la higiene personal (benzophenonas, cinamatos, canfores y parabenos). Para este propósito se ha empleado un bioensayo de modulación de la expresión génica *in vitro*, mediante la utilización de una línea celular de cáncer de próstata (PALM) establemente transfectada con el receptor de los andrógenos humano (hAR). De todos los compuestos

analizados el 65,51 % (19/29) presentaron actividad anti-androgénica, con una potencia variable para antagonizar la respuesta inducida por el potente andrógeno sintético R1881 y mimetizar el efecto de la procimidona. El 20,68 % (6/29) se comportaron como muy débiles agonistas hormonales. La vinclozolina, un fungicida de uso extendido en la vid y contaminante en vinos, bisfenol-A, monómero del policarbonato y las resinas epoxi o la trihidroxibenzofenona (THB) usada en la fabricación de filtros ultravioleta, fueron los antagonistas más potentes mientras que los parabenos, usados en cosmética, se comportaron como débiles antagonistas. Nuestros resultados ponen de manifiesto que un alto porcentaje de compuestos habitualmente encontrados en diversos ecosistemas y productos de consumo poseen actividad anti-androgénica, por lo que las medidas para reducir los riesgos de exposición deberían ser tomadas de inmediato, especialmente en el caso de poblaciones especialmente vulnerables.

CC-27

Evaluación de la actividad hormonal de aguas minerales envasadas en botellas de plástico mediante ensayos *in vitro*

Real M¹, Molina-Molina JM^{1,2}, Jiménez-Díaz I¹, Arrebola JP¹, Fernández MF^{1,2}, Olea N^{1,2}

¹Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada. Granada. España. ²CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Granada. España
macarenareal@ugr.es

Los problemas de abastecimiento de agua potable en épocas de sequía, las pobres características organolépticas del agua de ciertas poblaciones y las intensas campañas publicitarias han hecho que el mercado del agua embotellada haya experimentado un importante crecimiento sostenido. A pesar de que el agua embotellada haya sido durante mucho tiempo el paradigma de la seguridad alimentaria, recientemente se han planteado algunas preguntas sobre el significado de la presencia de sustancias con actividad hormonal que cuestionan la calidad del agua embotellada y el proceso de embotellamiento. El objetivo de este trabajo fue investigar la posible actividad hormonal de 26 marcas comerciales de agua mineral envasada en botellas de plástico, mediante el uso de tests de *in vitro* que informan sobre actividad (anti-)estrogénica y (anti-)androgénica de mezclas complejas. Para ello, las aguas fueron sometidas a un proceso de extracción en fase sólida y concentración, seguido del ensayo en el test de proliferación celular E-screen y el test de transactivación usando células PALM, una línea celular de cáncer de próstata establemente transfectada con el receptor de los andrógenos humano (hAR). Los resultados muestran que del total de 26 muestras analizadas: i) 84,61 % dan una señal positiva en el test de estrogenicidad (valor medio 8.04 pM unidades

equivalentes de estradiol por litro de agua [EqE/L]); ii) 11,53 % dan una señal antiestrogénica (valor medio 11,33 nM unidades equivalentes de ICI por litro de agua [EqICI/L]); iii) 30,76 % presentaban efectos androgénicos (valor medio 13,71 pM unidades equivalentes de R1881 por litro de agua [EqR1881/L]) y, finalmente, iv) 34,61 % presentan efecto antiandrogénico (valor medio 0,95 µM unidades equivalentes de procimidona por litro de agua [EqProc/L]). Estos resultados confirman la exposición para muchos consumidores, al menos en lo que a estrogenicidad se refiere, y sugieren la presencia de compuestos con actividad hormonal en las muestras analizadas. Aunque no se puede asegurar si tales compuestos proceden del agua, del proceso de embotellamiento, o del envase utilizado, trabajos en curso orientan hacia la contribución del envase como fuente de contaminación por compuestos químicos hormonalmente activos.