



Revisión

MECANISMO CARCINOGENICO ASOCIADO A LA EXPOSICIÓN AL BISFENOL A

Carcinogenic mechanism associated of Bisphenol A exposure

Grettchen Flores Sandí¹

- (1) Médico Especialista en Medicina Legal. Magister Scientiae en Administración de Centros y Servicios de Salud. Máster en Valoración Médica de Incapacidades y Daño Corporal. Departamento Clínico de Medicina Legal, Escuela de Medicina Legal, Universidad de Costa Rica. Correo Electrónico: grettchenflores@gmail.com

Recibido: Setiembre 2017 | Aceptado: Enero 2019

RESUMEN

Introducción: El Bisfenol A (BPA) es un producto químico al que los seres humanos están expuestos ampliamente por la vía oral, inhalación y transdérmica.

Justificación: Dada la importancia de la patología oncológica que puede estar asociada a exposición a este químico, resulta imprescindible comprender mejor sus posibles mecanismos de acción asociados a carcinogénesis.

Objetivo General: Investigar el mecanismo carcinogénico asociado a la exposición a BPA.

Resultados: Aunque la mayoría de las investigaciones se han orientado hacia el efecto disruptor endocrino, con la limitante que los estudios in vivo son realizados en animales, existen estudios recientes que muestran su posible efecto carcinogénico en tejidos humanos. Sin embargo, se requiere más investigación sobre el papel del BPA de dosis baja (como ocurre en condiciones ambientales normales) y su efecto en la regulación de los cambios globales de expresión génica y las alteraciones epigenéticas en las células, que permitan establecer vínculos con carcinogénesis; esta revisión demuestra que los estudios realizados hasta la fecha señalan varios factores que pueden estar involucrados, como efectos mutagénicos que incluyen cambios en la transcripción génica y enzimáticos que promueven la proliferación celular limitando la apoptosis y favorecen la angiogénesis y migración de células tumorales.

Conclusión: Si bien en la actualidad se reconoce que la célula cancerígena adquiere características patológicas que le ayudan a sobrevivir en el organismo, estas características obedecen a mecanismos moleculares genéticos y epigenéticos, muchos de los cuales han sido descritos para el caso de la exposición humana al BPA.

Palabras clave: Bisfenol A; Carcinogénesis; Mecanismo; Genética; Epigenética.

ABSTRACT

Introduction: Bisphenol A (BPA) is a chemical to which humans are extensively exposed orally, inhaled and transdermally.

Justification: Given the importance of the oncological pathology that may be associated with exposure to this chemical, it is essential to better understand its possible mechanisms of action associated with carcinogenesis.

Objective: To investigate the carcinogenic mechanism associated with BPA exposure.

Results: Although the majority of investigations have been oriented towards the endocrine disrupting effect, with the limitation that in vivo studies are carried out in animals, recent studies have shown that they can be carcinogenic in human tissues. However, more research is required on the role of low-dose BPA (as occurs under normal environmental conditions) and its effect on the regulation of global changes in gene expression and epigenetic alterations in cells, which allow establishing links with carcinogenesis; this review shows that the studies carried out to date point to several factors that may be involved, such as mutagenic effects that include changes in gene transcription and enzymes that promote cell proliferation, limiting apoptosis and promoting angiogenesis and migration of tumor cells.

Conclusion: Although it is currently recognized that the cancer cell acquires pathological characteristics that help it to survive in the organism, these characteristics are due to genetic and epigenetic molecular mechanisms, many of which have been described for the case of human exposure to BPA.

Keywords: Bisphenol A, Carcinogenesis; Molecular mechanism; Genetics, Epigenetic



INTRODUCCIÓN

El bisfenol A (BPA; p,p'-isopropylidenebisphenol), es un producto químico sintetizado en 1891 y desde la década de 1950 uno de los más usados a nivel mundial, para fabricar plásticos, resinas epoxi, envases de plástico, utensilios de cocina, revestimientos de tapas de jarras y la pared de latas que aísla la comida del metal, también se usa ampliamente en la producción de equipos para el cuidado de la salud (varios dispositivos médicos, que contienen plastificantes de policarbonato o polisulfona, como lentes de contacto, sondas, inhaladores, cánulas intravenosas, catéteres, incubadoras neonatales o aparatos de hemodiálisis), compuestos dentales (particularmente en forma de bis-GMA - bisfenol A glicidil metacrilato), juguetes, medios de almacenamiento y láminas para ventanas, y en la producción de papel para impresión térmica en cajas registradoras y terminales de tarjetas de pago. Por lo que resulta comprensible el amplio contacto del ser humano con este producto y que existan diversas vías de exposición humana como la oral, la inhalación y la transdérmica. La ingestión es la principal fuente de exposición al ser utilizado en la preparación de plásticos para la fabricación de materiales que tienen contacto directo con alimentos, se propaga al medio ambiente después de calentamiento o lavado repetido. Tal es así que usando diferentes técnicas de medición, se han encontrado niveles detectables de BPA en suero, orina, líquido amniótico y leche materna en las poblaciones de los países

industrializados de todo el mundo, con los niveles más altos alcanzados en bebés y niños, debido a la presencia de artículos comunes infantiles que contienen BPA, que llevan a la boca, así como por la inhalación del aire contaminado. Se menciona que el uso generalizado de BPA aumenta el riesgo de exposición al feto en desarrollo indirectamente a través de la exposición materna, y al neonato directamente a través de la ingestión de fórmula infantil o leche materna. Además de la exposición por la dieta, se ha demostrado que los recibos de papel térmico son la fuente más común de exposición en personas mayores de tres años. En cuanto a la absorción transdérmica y la inhalación, que se han propuesto como posibles rutas secundarias en humanos, puede migrar al polvo del piso laminado, adhesivos que contienen resinas epoxi, pinturas y equipos electrónicos domésticos¹⁻⁹.

JUSTIFICACIÓN

El BPA ha sido clasificado como un xenoestrógeno por ser un compuesto químico sintético con efecto hormonal, y hasta la fecha es el mejor estudiado para el cual se informaron los efectos de la exposición en diversos momentos desde el desarrollo fetal hasta el postnatal. Aunque los vínculos causales no pueden construirse fácilmente, informes epidemiológicos y experimentales sugieren que la exposición ambiental al BPA es perjudicial a los humanos, especialmente cuando ocurre la exposición perinatal. Debido a su estructura fenólica, se ha demostrado que el BPA interactúa con los



receptores de estrógenos y actúa como agonista o antagonista a través de las vías de señalización dependientes del receptor endocrino (ER). Su efecto como disruptor endocrino se basa en que tiene una estructura similar a la del agonista del receptor de estrógenos (ER), el dietilestilbestrol, y se une a los ER α y β nucleares, así como al receptor GPR30 asociado a la membrana celular, aunque con una menor afinidad. También se une a otros receptores nucleares, como el receptor de andrógenos (AR). Se ha descrito toxicidad del desarrollo en los órganos reproductivos y efectos inhibitorios sobre la síntesis de testosterona. El BPA también se une al receptor gamma relacionado con el estrógeno (ERY), que se expresa en gran medida en la placenta, lo que facilita la acumulación de BPA y, por lo tanto, aumenta la exposición del feto en desarrollo a este compuesto. Además, el BPA muestra una unión limitada a las proteínas séricas, en particular a la alfa-fetoproteína, que se cree que protege a los tejidos de la exposición excesiva a E2 durante el desarrollo. Por lo tanto, la mayoría de los estudios sobre la acción del BPA se han centrado en los tejidos hormono sensibles. Se ha demostrado que BPA desempeña un papel en la patogénesis de varios trastornos endocrinos que incluyen infertilidad femenina y masculina, pubertad precoz, tumores dependientes de hormonas tales como cáncer de mama, próstata, ovario y el carcinoma de endometrio y varios trastornos metabólicos, incluido el síndrome de ovario poliquístico. La presencia ubicua de BPA en el medio ambiente, junto con la mayor prevalencia de

cánceres endocrinos relacionados, ha llevado a numerosos estudios que evalúan el papel del BPA en la carcinogénesis¹⁻¹². Otro aspecto por lo cual estos efectos son importantes se relaciona a la reciente Declaración Científica de The Endocrine Society sobre moléculas sintéticas y de origen natural que afectan la señalización de los receptores hormonales que indica es imprescindible apreciar mejor los mecanismos básicos de acción y las consecuencias fisiológicas de estas sustancias, para identificar nuevas vías activadas por moléculas ambientales que pueden desencadenar cánceres relacionados con hormonas¹⁰. Es por esto, que dada la importancia de la patología oncológica que puede estar asociada a exposición a este químico, resulta imprescindible que el médico comprenda mejor sus posibles mecanismos de acción asociados a carcinogénesis.

OBJETIVOS

Objetivo General

Investigar el mecanismo carcinogénico asociado a la exposición a Bisfenol A

Objetivos Específicos

- a) Contextualizar al Bisfenol A como un disruptor endocrino con efecto carcinogénico.
- b) Identificar posibles factores carcinogénicos asociados a la exposición humana a este químico.
- c) Explicar los mecanismos de acción moleculares de estos factores.

METODOLOGÍA

Considerando el número importante de investigaciones sobre efectos a la

salud de la exposición al Bisfenol A en los últimos años, se decidió realizar una revisión sobre el tema en la literatura en inglés, de no más de 2 años de publicación, utilizando como palabras clave: “bisphenol A”, “BPA”, “endocrine disrupting chemicals”, “carcinogenic effects”, “human cancer”. La base de datos utilizada fue PubMed, se incluyeron solamente estudios que después de la lectura de los títulos y cuando estuvieran disponibles de los resúmenes, fueran relevantes para los objetivos de la investigación.

RESULTADOS

Se ha estimado que los niveles de exposición humana al BPA están en el rango de 0.1-5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ de peso corporal por día, aunque las cifras varían según informes y regiones. La ingesta diaria tolerable en humanos se ha establecido en 4-50 $\mu\text{g} / \text{kg}$ de peso corporal por día, dependiendo de la autoridad reguladora de la salud⁵.

El metabolismo del BPA se ha estudiado ampliamente utilizando sistemas in vivo e in vitro. El metabolismo de primer paso del BPA ingerido se produce en el intestino y/o el hígado, lo que limita en gran medida su biodisponibilidad sistémica. El BPA se metaboliza en el hígado por la uridina 5'-diphosphoglucuronil transferase (UGT), para formar glucurónido de bisfenol A y, en su mayoría, en esta forma se excreta con la orina. El BPA también se puede metabolizar en otras sustancias como BPA-sulfato o bisfenol-3,4-quinona. La vida media del BPA en el cuerpo humano se estima en 5.4 horas^{3,4,6}.

Sin embargo, es difícil determinar las implicaciones de la exposición para la salud humana, porque esencialmente no hay población humana no expuesta para comparación. BPA también tiene una corta vida media en el cuerpo humano, con la mayoría se excreta en un día. En consecuencia, los investigadores han recurrido a sistemas de cultivo celular in vitro para investigar los efectos a nivel celular del BPA de forma controlada. Estas investigaciones han llevado a numerosas hipótesis sobre mecanismos por los cuales el BPA podría dañar el tejido, pero las conclusiones se observan con cautela en parte porque los experimentos a menudo han usado concentraciones de BPA mucho más altas que las que se han medido en humanos. Se ha informado que induce cambios epigenéticos in vitro, incluidos los efectos en la metilación del ADN, las modificaciones diferenciales de las histonas y la modulación de los niveles de los ARN no codificantes. Estas interrupciones pueden alterar las señales y los procesos celulares que controlan, incluidos los involucrados en el cáncer, como la proliferación, la movilidad, el crecimiento y la apoptosis celular¹²⁻¹⁴.

La posible carcinogenicidad del BPA puede ser atribuible a los efectos proliferativos que surgen de sus actividades de disrupción endocrina, a saber, los efectos estrogénicos, ya que la mayoría de los tejidos diana afectados son órganos reproductores, para interactuar con los receptores de estrógeno alfa y beta, lo que lleva a cambios en la proliferación celular, la apoptosis o la migración y, por lo



tanto, contribuye al desarrollo y la progresión del cáncer^{3,13}. Sin embargo, no se puede descartar el daño directo al ADN causado por el BPA. Muchos estudios han demostrado que el BPA induce la formación de aductos de ADN, mutaciones genéticas, transformación celular y resultados positivos en el ensayo cometa (electroforesis en gel de células individuales para medir el daño en el ADN celular). Varios estudios in vitro con células humanas han mostrado lo siguiente^{5, 12, 13,15-17}:

- El BPA parece aumentar la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y promueve la proliferación celular de una manera dependiente de c-Myc en las células mamarias negativas para los receptores de estrógenos (ER) α . Además se ha demostrado que el BPA nanomolar puede promover la motilidad in vitro de las células de cáncer de mama ER a través de la inducción de la transición epitelial-mesenquimal; puede modular los perfiles de expresión génica y regular negativamente la expresión de ARNm y proteína de FOXA1 (que actúa en ciertos tipos de cáncer de mama permitiendo la expresión del receptor de estrógeno) mediante la activación de señales de PI3K / Akt.
- El BPA también puede ejercer efectos cancerígenos a través de células inmunes perturbadoras, en mama se ha encontrado que en presencia de factor de necrosis tumoral α (TNF- α), dosis bajas de BPA (10-100 nM) podrían mejorar la producción de CC

quimioquina ligando 1 y citocina interleucina 10 (IL-10) en células dendríticas, que conduce a la diferenciación de células T helper (Th) 2 y las respuestas alérgicas posteriores.

- Se han corroborado efectos ER-independientes del BPA con concentraciones submicromolares de BPA que podrían promover la proliferación celular de los hepatocitos, y este efecto coincidió con el daño del ADN, que parecía estar mediado por la generación de ROS, lo que puede indicar el riesgo potencial de cáncer de hígado asociado con dosis bajas de BPA.
- In vitro también el BPA aumenta la expresión del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-R2) en células tumorales de ovario, se asocia con una disminución en la expresión y la actividad del verdugo caspasa-3 mediante la vía de transducción de señal ERK1/2, además el BPA ha inducido la actividad y expresión de MMP-2, MMP-9 y N-cadherina, lo que condujo a una migración mejorada.

DISCUSIÓN

De la revisión realizada se obtiene que la exposición humana al producto Bisfenol A puede no ser inocua y dada la generalidad de usos que se le da en la actualidad a este producto, es importante que el médico comprenda los posibles mecanismos moleculares por los que puede ejercer efectos perjudiciales a la salud, si bien se ha contextualizado como disruptor endocrino y la mayoría de investigaciones se han orientado hacia

este efecto, con la limitante que los estudios in vivo son realizados en animales, existen estudios recientes que muestran su posible efecto carcinogénico en tejidos humanos.

Aunque se requiere más investigación sobre el papel del BPA de dosis baja (como ocurre en condiciones ambientales normales) y su efecto en la regulación de los cambios globales de expresión génica y las alteraciones epigenéticas en las células, que permitan establecer vínculos con carcinogénesis, esta revisión demuestra que los estudios realizados hasta la fecha en tejidos humanos que señalan varios factores que pueden estar involucrados, como efectos mutagénicos que involucran cambios en la transcripción génica y enzimáticos que promueven la proliferación celular limitando la apoptosis y favorecen la angiogénesis y migración de células tumorales.

En este caso la exposición al Bisfenol A puede modificar químicamente las bases agregando grupos funcionales covalentemente al ADN (aductos de ADN) que distorsionan la hélice del ADN y provocan errores durante la transcripción y replicación. Si las lesiones del ADN no son reparadas antes de que la célula se replique (reparación de escisión de nucleótidos - NER), esto puede contribuir a la carcinogénesis.

Se han mencionado además cambios epigenéticos asociados a la exposición a este producto que dan lugar a la desregulación de la expresión génica celular sin alterar la secuencia de ADN, que resultan en el silenciamiento de genes importantes para regular la proliferación celular normal, como lo son la hipometilación

global del DNA, hipermetilación de islas CpG y patrones alterados de modificación de histonas; lo que en consecuencia afecta la regulación transcripcional.

Otro punto que tomar en cuenta es que el crecimiento está regulado por factores moleculares positivos y negativos que son productos de genes que pueden mutar contribuyendo a la carcinogénesis, como lo son los protooncogenes y genes supresores de tumores, que en condiciones normales afectan el crecimiento, diferenciación y muerte celular. Al activarse los proto-oncogenes por mutación dan lugar a oncogenes. Para que el oncogen se exprese debe ser una mutación homocigota, mientras que para que el gen supresor de tumores no se exprese debe ser homocigota, es decir cuando ocurre pérdida de heterocigidad en un locus de un gen supresor tumoral donde uno de los alelos ya es anormal, puede producirse una transformación celular neoplásica. De acuerdo con la revisión realizada, el ADN mutado por la exposición al químico puede activar protooncogenes como el c-Myc, que es una proteína de vida corta, que actúa como factor de transcripción y promueve la proliferación mediante la regulación de genes diana específicos, cuyos objetivos genéticos incluyen N-Ras y p53. Al modificar la expresión de sus genes diana, la activación de Myc produce numerosos efectos biológicos.

La proteína p53 además es activada como consecuencia de otras condiciones además de la activación de oncogenes, como son el daño ADN, y el estrés celular (hipoxia / depleción de nucleótidos) que



también pueden estar presentes, ambas vías involucran quinasas y resultan en la fosforilación de p53, la actividad de esta proteína está regulada a nivel de degradación proteica. El p 53 es un gen supresor de tumores, cuya función es ser regulador transcripcional, la detención del crecimiento y contribuir a la apoptosis; en ausencia de estrés celular el p53 induce actividad antioxidante que disminuye los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y subsecuente daño al ADN; por lo que la exposición a Bisfenol A estaría aumentando estos niveles (tal y como lo observado en los estudios in vitro) y decreciendo los efectos de este gen. Los efectos celulares de p53 son el cese del ciclo celular o senescencia, la reparación del ADN, la apoptosis y la inhibición de angiogénesis, estos efectos resultarían alterados. P53 puede transactivar el promotor PTEN (supresor de tumores) que conduce a aumentos en la expresión de PTEN, pero al estar alterada su expresión esto no se ejecuta.

Por su parte los genes N-Ras codifican proteínas que interfieren en la transducción de señales de crecimiento y diferenciación desde los receptores tirosina-quinasa, El RAS activado activa el transductor de señal RAF, RAF fosforila y activa MEK, MEK fosforila y activa MAPK y la MAPK activada ingresa al núcleo y fosforila y activa los factores de transcripción que activan conjuntos específicos de genes necesarios para el crecimiento celular. De esta forma se involucra la vía ERK1/2 MAP quinasas, que son proteínas-serina / treonina quinasas que participan en la

cascada de transducción de señales Ras-Raf-MEK-ERK, esta cascada participa en la regulación de una gran variedad de procesos que incluyen adhesión celular, progresión del ciclo celular, migración celular, supervivencia celular, diferenciación, metabolismo, proliferación y transcripción. Por lo que las mutaciones en estos genes Ras conllevan una alteración de la actividad celular.

Por otro lado, de acuerdo con la revisión, la exposición a esta sustancia fomenta el factor de crecimiento vascular epitelial que es un inductor angiogénico tirosina/quinasa involucrado, los genes sensibles a este factor incluyen metaloproteinasas de matriz MMP1 y MMP2. Además, se activa una vía dependiente de PI3K. Esto activa AKT y conduce a un bloqueo en la apoptosis y, a través de la producción de óxido nítrico, al aumento de la permeabilidad vascular. Al respecto el PTEN en condiciones normales desfosforila el lípido de membrana PIP3 (fosfatidilinositol-3 fosfato) para formar PIP2, actuando como principal antagonista de la ruta de señalización oncogénica PI3K-AKT. La migración celular se fomenta a través de la desregulación de metaloproteinasas de la matriz (MMPs) cuya función incluye la mediación de la adhesión celular (degradando N-cadherina) e hidrólisis de ciertos componentes de la matriz y, por lo tanto, es probable que desempeñen un papel importante en la metástasis, incluida la angiogénesis. También induce la transición epitelio mesenquimal que se caracteriza por pérdida de polaridad celular, regulación positiva de proteínas

mesenquimales como N-cadherina y secreción de MMP. Las cadherinas son glicoproteínas transmembranales responsables de adhesión celular.

En cuanto al mecanismo molecular que evade la apoptosis, también se ha observado disminución de la caspasa 3, esta es una proteasa, que interfiere tanto en la vía extrínseca mediada por receptores de membrana (como el del factor de necrosis tumoral), como en la vía intrínseca mediada por mecanismos mitocondriales. La proteólisis, catalizada por las caspasas, es clave en la transducción y ejecución de la señal apoptótica, ayuda a descomponer los componentes celulares para la eliminación ordenada que es característica de la apoptosis, pero está disminuida.

Por lo anterior, el mecanismo asociado al riesgo carcinogénico a la exposición al BPA en tejidos humanos resultaría ser muy complejo e interconectado, según muestra el análisis de los hallazgos observados en los estudios consultados y evidencia cómo alteraciones genéticas y epigenéticas que regulan el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis están implicados en la carcinogénesis.

Referencias

1. Acconcia F, Pallottini V, Marino M. Molecular Mechanisms of Action of BPA. Dose Response. 2015;13(4):1559325815610582. doi: 10.1177/1559325815610582. eCollection 2015 Oct-Dec.
2. Cuomo D, Porreca I, Cobellis G, Tarallo R, Nassa G, Falco G, et al. Carcinogenic risk and Bisphenol A exposure: A focus on molecular aspects in endoderm derived glands. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;

CONCLUSIÓN

Esta revisión permite concluir que si bien en la actualidad se reconoce que la célula cancerígena adquiere características patológicas que le ayudan a sobrevivir en el organismo como: el potencial de replicación ilimitada, la insensibilidad a factores inhibidores de crecimiento, la evasión de la apoptosis, la autosuficiencia en factores de crecimiento, el incremento de la angiogénesis y la capacidad de invasión y metástasis, estas características obedecen a mecanismos moleculares genéticos y epigenéticos, muchos de los cuales para el caso de la exposición humana al BPA han sido descritos.

Agradecimientos

Al Dr. Allan Ramos Esquivel, profesor del Programa de Posgrado en Ciencias Médico-Quirúrgicas de la Escuela de Medicina/Universidad de Costa Rica por la lectura del borrador de este artículo.

Declaración de conflicto de intereses

No se dieron situaciones de conflicto de intereses.

doi: 10.1016/j.mce.2017.01.027.

3. Gao H, Yang BJ, Li N, Feng LM, Shi XY, Zhao WH, Liu SJ. Bisphenol A and hormone-associated cancers: current progress and perspectives. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(1): e211. doi: 10.1097/MD.0000000000000211.
4. Giulivo M, Lopez de Alda M, Capri E, Barceló D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environ Res*.



- 2016; 151:251-264. doi: 10.1016/j.envres.2016.07.011. Epub 2016 Aug 7.
5. Kim S, Mun G, Choi E, Kim M, Jeong JS, Kang KW, et al. Submicromolar bisphenol A induces proliferation and DNA damage in human hepatocyte cell lines in vitro and in juvenile rats in vivo. *Food Chem Toxicol.* 2017; 111: 125-132. doi: 10.1016/j.fct.2017.11.010.
 6. Konieczna A, Rutkowska A, Rachoń D. Health Risk of Exposure to Bisphenol A (BPA). *Rocz Panstw Zakl Hig* 2015;66(1):5-11.
 7. Paulose T, Speroni L, Sonnenschein C, Soto AM. Estrogens in the wrong place at the wrong time: fetal BPA exposure and mammary cancer. *Reprod Toxicol.* 2015; 54: 58–65. doi:10.1016/j.reprotox.2014.09.012.
 8. Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ Res.* 2017; 160 (2018) 152–182. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.045>
 9. Seachrist DD, Bonk KW, Ho SM, Prins GS, Soto AM, Keri RA. A Review of the Carcinogenic Potential of Bisphenol A. *Reprod Toxicol.* 2016 ; 59:167-82. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.09.006. Epub 2015 Oct 19
 10. Hormone-related cancers and endocrine disruptors: New aspects of an old question. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 457:1-2. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.006.
 11. Sifakis S, Androutsopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017; 51:56-70. doi: 10.1016/j.etap.2017.02.024. Epub 2017 Mar 6.
 12. Wang Z, Liu H, Liu S. Low-Dose Bisphenol A Exposure: A Seemingly Instigating Carcinogenic Effect on Breast Cancer. *Adv Sci (Weinh).* 2016; b4(2):1600248. doi: 10.1002/advs.201600248.
 13. Barret J. Examining BPA's Mechanisms of Action The Role of c-Myc. *Environ Health Perspect.* 2015; 123(12): A304. doi: 10.1289/ehp.123-A304
 14. Senyildiz M, Karaman EF, Baş SS, Pirincci PA, Ozden S. Effects of BPA on global DNA methylation and global histone 3 lysine modifications in SH-SY5Y cells: An epigenetic mechanism linking the regulation of chromatin modifying genes. *Toxicol In Vitro.* 2017; 44:313-321. doi: 10.1016/j.tiv.2017.07.028. Epub 2017 Jul 29.
 15. Pfeifer D, Chung YM, Hu MC. Effects of Low-Dose Bisphenol A on DNA Damage and Proliferation of Breast Cells: The Role of c-Myc. *Environ Health Perspect.* 2015;123(12):1271-9. doi: 10.1289/ehp.1409199. Epub 2015 May 1.
 16. Ptak A, Gregoraszczuk EL. Effects of bisphenol A and 17β-estradiol on vascular endothelial growth factor A and its receptor expression in the non-cancer and cancer ovarian cell lines. *Cell Biol Toxicol* 2015; 31(3):187-197. DOI 10.1007/s10565-015-9303-z
 17. Zhang XL, Wang HS, Liu N, Ge LC. Bisphenol A stimulates the epithelial mesenchymal transition of estrogen negative breast cancer cells via FOXA1 signals. *Arch Biochem Biophys.* 2015; 585:10-6. doi: 10.1016/j.abb.2015.09.006. Epub 2015 Sep 9.