

“Efecto de la exposición a cócteles de disruptores endocrinos en vías de señalización tironino-dependientes durante la adipogénesis *in vitro*”

2022



Q.F.B. Maritza Cuevas Cruz



Universidad Autónoma de Querétaro



Facultad de Medicina

“Efecto de la exposición a cócteles de disruptores endocrinos en vías de señalización tironino-dependientes durante la adipogénesis *in vitro*”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestro en Ciencias en Biomedicina

Presenta:

Q.F.B. Maritza Cuevas Cruz

Dirigido por:

Dra. en C. Ana Gabriela Hernández Puga

Querétaro, Qro., a Diciembre del 2022



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias en Biomedicina



“Efecto de la exposición a cócteles de disruptores endocrinos en vías de señalización tiroideo-dependientes durante la adipogénesis *in vitro*”

Obtención de titulación
Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestría en Ciencias en Biomedicina

Presenta:
Q.F.B. Maritza Cuevas Cruz

Dirigido por:
Dra. en C. Ana Gabriela Hernández Puga

Dra. en C. Ana Gabriela Hernández Puga
Presidente

Dr. en C. Pablo García Solís
Secretario

Dra. en C. María Carlota García Gutiérrez
Vocal

Dra. en C. Santiago Marisela Ahumada Solórzano
Suplente 1

Dra. en C. Ana Alicia Sánchez Tusie
Suplente 2

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Diciembre 2022

RESUMEN

Los disruptores endocrinos (EDC), son sustancias químicas que alteran la homeostasis hormonal y se encuentran presentes en productos como juguetes, cosméticos, plásticos. Una de las vías de señalización hormonales que es afectada por los EDC es la vía de señalización de las hormonas tiroideas (TH). Las TH poseen un rol primordial en la adipogénesis, lipogénesis, lipólisis y termogénesis. Disruptores endocrinos como el bisfenol A (BPA), mono (2-etilhexil) ftalato (MEHP), y butilparabeno (BuP) han sido descritos como obesógenos al alterar la acumulación de lípidos y la adipogénesis. Hasta la fecha los efectos de los EDC han sido estudiados de manera individual y pocos estudios han evaluado los efectos obesogénicos de mezclas de EDC en vías de señalización tironino-dependientes. Por lo que el objetivo del presente estudio es evaluar el efecto de la exposición a cócteles de EDC en las vías de señalización tironino-dependientes durante la adipogénesis *in vitro*. Fibroblastos de ratón 3T3-L1 fueron tratados con dosis bajas de cócteles de EDC durante la etapa de proliferación y se indujo la adipogénesis. Posteriormente, se determinó la expresión de genes TH-dependientes involucrados en la adipogénesis mediante qPCR, la expresión proteica fue evaluada mediante western blot y la acumulación de triglicéridos en adipocitos maduros fue determinada mediante tinción rojo oleoso. Los resultados mostraron una disminución en la expresión de TR α y un incremento de PPAR γ a las 24 y 72 h post-diferenciación, dependiendo de la dosis de disruptor. Además, se observaron cambios en la expresión de la proteína Glut-4 dependiendo del tratamiento con EDC. Finalmente se observó un incremento en la acumulación de lípidos y tamaño del lóculo a los 14 días post-diferenciación, dependiendo de la dosis de EDC. La disminución de TR α implicaría un cambio en la expresión de genes implicados en el proceso de adipogénesis que son regulados por esta vía de señalización, promoviendo la acumulación de lípidos en el adipocito. Concluimos que la exposición a dosis bajas de cócteles de EDC reprime la expresión del receptor TR α durante la adipogénesis e induce efectos obesogénicos en el adipocito.

Palabras clave: EDC. Adipogénesis. Hormonas tiroideas. Obesógenos.

ABSTRACT

Endocrine disruptors (EDC), are chemical substances that alter hormonal homeostasis and are present in products such as toys, cosmetics, plastics. One of the hormonal signaling pathways that it is affected by EDC is the thyroid hormones (TH) signaling pathway. TH play an important role in adipogenesis, lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis. EDC such as bisphenol A (BPA), mono (2-ethylhexyl) phthalate (MEHP), and butylparaben (BuP) have been described as obesogenic by altering lipid accumulation and adipogenesis. To date, the effects of EDC has been studied individually and only a few studies have evaluated the obesogenic effects of EDC cocktails on TH-dependent signaling pathways. Therefore, the objective of this study was to evaluate the effect of exposure of EDC cocktails on TH-dependent signaling pathways during adipogenesis *in vitro*. 3T3-L1 mouse fibroblast culture were treated with low doses of EDC cocktails during cell proliferation phase and then adipogenesis was induced. Subsequently, the expression of TH-dependent genes involved in adipogenesis was measured by qPCR, protein expression was evaluated by western blot and triglyceride accumulation in mature adipocytes was determined by oil red staining. Results showed a decrease in TR α expression and an increase in PPAR γ at 24 and 72 h post-differentiation, depending on the EDC dose. Changes in the presence of Glut-4 protein were also observed in dependence of EDC treatment. Finally, an increase in lipid accumulation and locular size was observed at 14 days post-differentiation depending on the EDC dose. The decrease in TR α would imply a change in the expression of genes involved in the adipogenesis process that are regulated by this signaling pathway, promoting the accumulation of lipids in the adipocyte. We conclude that low-dose exposure to EDC cocktails represses TR α receptor expression during adipogenesis and induce obesogenic effects in the adipocyte.

Keywords: EDC. Adipogenesis. Thyroid hormones. Obesogens.

DEDICATORIAS

- ❖ *Dedico esta Tesis a mi esposo José Gilberto Hernández por su apoyo y amor incondicional que me ha brindado desde que nos conocemos y que me impulsa día con día a ser una mejor persona y profesional.*
- ❖ *A mi hija Daniela, que es uno de mis más grandes motores para esforzarme día con día, agradezco por cada beso y abrazo de mi pequeñita, porque me reconforta cada vez que mi energía se agota.*
- ❖ *A mis Padres, Valentín y María Luisa, que siempre sin importar lo que pase me han apoyado en todo sentido, que han estado ahí en todo momento para mí, nunca podría pagar todo lo que han hecho por mí.*
- ❖ *A mi hermana Valentina que también me echa porras y que se que se alegra por cada logro que obtengo al igual que yo hago con ella.*
- ❖ *A la familia de mi esposo (mis suegros, mi cuñada y cuñados) que me han apoyado y ayudado en esta trayectoria de mi posgrado.*
- ❖ *A mi tutora Dra. Ana Gabriela Hernández por todo su apoyo y paciencia durante mis estudios de maestría.*
- ❖ *A todos mis profesores que me han compartido de su conocimiento.*
- ❖ *Pero sobre todo a Dios que sin el nada tendría en esta vida.*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo de beca No. 771250 recibido por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) que permitió la realización de mis estudios de Maestría.

Agradecemos al proyecto Apoyo a la incorporación de nuevos PTC (SEP-PRODEP), Folio: UAQ-PTC-408 del cual deriva la presente tesis.

Agradezco la asistencia técnica brindada por la M. en C. Adriana González Gallardo y por el uso de las instalaciones de la Unidad de Proteogenómica, UNAM-Campus Juriquilla.

Agradezco a la Dra. Marisela Ahumada Solorzano por todo su apoyo, asistencia, esfuerzo, material, equipos y reactivos que nos proporcionó, sobre todo para llevar a cabo la técnica de Western Blot, además por el uso de las instalaciones del laboratorio de Biología molecular, UAQ-Campus Juriquilla.

ÍNDICE

Resumen.....	2
Abstract.....	3
Dedicatoria.....	4
Agradecimientos.....	5
Índice de tablas.....	8
Índice de figuras.....	9
Abreviaturas y siglas.....	10
Introducción.....	15
1. Antecedentes.....	16
1.1. Disruptores endocrinos.....	16
1.2. Sobrepeso y obesidad.....	18
1.3. Hormonas tiroideas.....	18
1.3.1. Receptores de hormonas tiroideas.....	20
1.4. Tejido adiposo.....	23
1.5. Adipogénesis.....	26
1.5.1. Receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR- γ).....	29
1.5.2. Glut-4.....	29
1.6. Obesógenos.....	30
1.6.1. Bisfenol A.....	31
1.6.2. Mono-(2-etilhexil) ftalato (MEHP).....	33
1.6.3. Butilparabeno (BuP).....	34
1.7. Mezclas de disruptores endocrinos.....	35
2. Justificación.....	36
3. Hipotesis.....	37
4. Objetivos.....	37
4.1. Objetivo general.....	37
4.2. Objetivos específicos.....	37
5. Materiales y métodos.....	38
5.1. Materiales.....	38
5.1.1. Población.....	38

5.2. Metodología.....	38
5.2.2. Cultivo de la línea celular 3T3-L1.....	38
5.2.3. Tratamiento de cócteles EDC.....	39
5.2.4. Inducción de la adipogénesis <i>in vitro</i>	39
5.2.5. Determinación de la expresión de genes blanco.....	41
5.2.5.1. Extracción de RNA.....	41
5.2.5.2. Técnica de qPCR.....	41
5.2.6. Determinación de la presencia de marcadores adipogénicos durante el.....	42
proceso de adipogénesis	
5.2.6.1. Extracción de proteínas.....	42
5.2.6.2. Western blot.....	43
5.2.7. Tinción rojo oleoso (ORO).....	43
5.2.8. Bioética y seguridad.....	44
5.2.8.1. Manejo y eliminación de material contaminado con EDC.....	44
5.3. Análisis estadístico.....	44
6. Resultados.....	45
6.1. Efecto del tratamiento con cócteles de EDC en vías de señalización.....	45
tironino-dependientes	
6.2. Efectos del tratamiento con cócteles de EDC sobre marcadores.....	48
adipogénicos	
6.3. Efecto del tratamiento con cócteles de EDC en la acumulación de lípidos.....	48
7. Discusión.....	50
8. Conclusión.....	53
9. Bibliografía.....	54
10. Anexos.....	66
10.1 Evidencia de participaciones a congresos y publicaciones.....	67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ejemplos de correpresores y coactivadores.....	23
Tabla 2. Características morfológicas de los adipocitos.....	25
Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas de los obesógenos BPA, MEHP y butilparabeno.....	31
Tabla 4. Tratamientos con EDC.....	39
Tabla 5. Composición de los medios de cultivo empleados durante la experimentación.....	40
Tabla 6. Secuencia de oligonucleótidos y programa de PCR para amplificación de genes blanco.....	42
Tabla 7. Participaciones en congresos y publicaciones.....	66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplos de fuentes de exposición a disruptores endocrinos (EDC).....	17
Figura 2. Estructura general de hormonas tiroideas.....	19
Figura 3. Estructura de las hormonas tiroideas.....	19
Figura 4. Estructura de los TRE.....	20
Figura 5. Estructura general del receptor de hormonas tiroideas.....	21
Figura 6. Isoformas de los receptores de hormonas tiroideas.....	22
Figura 7. Etapas principales de la adipogénesis.....	26
Figura 8. Regulación molecular positiva de la adipogénesis.....	28
Figura 9. Regulación de genes tironino-dependientes durante la adipogénesis....	28
Figura 10. Estructura química del Bisfenol A.....	31
Figura 11. Estructura de la hormona tiroidea T3 y bisfenoles.....	33
Figura 12. Estructura química del mono-(2-etilhexil) ftalato (MEHP).....	33
Figura 13. Estructura química del Butilparabeno.....	34
Figura 14. Cultivo celular y diferenciación adipogénica de fibroblastos de ratón 3T3-L1.....	38
Figura 15. Expresión de TR α en células 3T3-L1 tratadas con cócteles de EDC...	45
Figura 16. Expresión de TR α en células 3T3-L1 tratadas con cócteles de EDC...	46
Figura 17. Expresión de PPAR γ en células 3T3-L1 tratadas con cócteles de EDC.....	47
Figura 18. Expresión de PPAR γ en células 3T3-L1 tratadas con cócteles de EDC.....	47
Figura 19. Efecto de EDC sobre la presencia de Glut-4.....	48
Figura 20. Efecto de mezcla de disruptores en la saturación de grasa.....	49
Figura 21. Efecto de mezcla de disruptores en el diámetro del lóculo de grasa....	49

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AG:	Ácidos grasos
aP2:	Proteína de unión a ácidos grasos 4
BAT:	Tejido adiposo pardo
BPA:	Bisfenol A.
BuP:	Butilparabeno.
bZIP:	Cremallera de leucina básica
C/EBPα:	Proteínas de unión a potenciador/ CCAAT α
C/EBPβ:	Proteínas de unión a potenciador/ CCAAT β
C/EBPδ:	Proteínas de unión a potenciador/ CCAAT δ
CCK-B:	Colecistoquinina-B
CoA:	Coactivadores
CoR:	Correpresores
CRE:	Elementos de respuesta a Camp
D1:	Desyodasa tipo 1
D2:	Desyodasa tipo 2
D3:	Desyodasa tipo 3
DBD:	Dominio de unión a DNA
DEHP:	Di (2-etilhexilo) ftalato
DEX:	Dexametasona
DIT:	Diyodotironina
EDC:	Químicos disruptores endocrinos.

EFSA:	European Food Safety Authority
FABP4:	Proteína de unión a ácidos grasos 4
FAS:	Ácido grasa sintasa
FGF:	Factor de crecimiento de fibroblastos
G:	Glomerular
GH:	Hormona del crecimiento
GLUT4:	Transportador de glucosa tipo 4
H:	Hinge
IBMX:	Isobutilmetilxantina
IGF-1:	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IMC:	Índice de masa corporal
IRD:	Vía de desyodación del anillo interno
IRE:	Elementos de respuesta a la insulina
Kg:	Kilogramo
KLF:	Factores similares a Krüppel
KLF9:	Factores similares a Krüppel isoforma 9
L:	Linker
LAT:	Transportado de aminoácidos del sistema L
LBD:	Dominio de unión a ligando
LPL:	Lipoproteína lipasa
MB:	Medio base
MCE:	Expansión clonal mitótica

MCT10:	Transportador monocarboxilato 10
MCT8:	Transportador monocarboxilato 8
MD:	Medio de diferenciación
ME:	Enzima málica
MEHP:	Mono –(2-etilhexil) ftalato.
MI:	Medio de incubación
MIT:	Monoyodotironina
MM:	Medio de maduración
MS:	Medio de sincronización
MT:	Medio con tratamiento
NPY-Y1	Neuropéptido Y receptor Y1
NTCP:	Polipeptido cotransportador de sodio/taurocolato
OATP:	Proteína transportadora de aniones orgánicos
OECD:	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OMS:	Organización mundial de la salud
ORD:	Vía de desyodación del anillo externo
PEPCK:	Fosfoenol piruvato carboxinasa
PKA:	Proteína quinasa A
PPARγ:	Receptor activado por proliferador de peroxisomas γ
PPRE:	Elementos de respuesta a PPAR
RAR:	Receptor de ácido retinoico
RE:	Retículo endoplásmico

RXR:	Receptor de retinoides X
SCD1:	Estearoil-CoA desaturasa-1
SFB:	Suero fetal bovino
SREBP1:	roteínas de unión a elementos reguladores de esteroides
SULT:	Sulfotransferasas
T3:	Triyodotironina
T4:	Tiroxina
TAG:	Triglicéridos
TBG:	Globulina transportadora de tiroxina
TBT:	Tributilo de estaño
TG:	Tiroglobulina
TGF-B:	Factor de crecimiento transformador beta
TH:	Hormonas tiroideas.
TM:	Transmembranal
TPO:	Tiroperoxidas
TRE:	Elementos de respuesta a hormonas tiroideas
TRH:	Hormona liberadora de tirotrópina hipotalámica
TRX:	Tiorredoxina dimerica
TRα:	Receptor tiroideo α
TRβ:	Receptor tiroideo β
TSH:	Hormona estimulante de tiroides
TZD:	Tiazolidinediona

UCP1: Proteína desacopladora 1

UGT: UDP-glucoronil transferasas

UNICEF: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia

WAT: Tejido adiposo blanco

INTRODUCCIÓN

Los disruptores endocrinos (EDC) son sustancias químicas exógenas que afectan cualquier aspecto de acción hormonal, a nivel de su síntesis, transporte, metabolismo o mecanismo de acción (Petrakis *et al.*, 2017), los podemos encontrar en diferentes productos que comúnmente empleamos, como juguetes, envases de plásticos para alimentos, cosméticos, lociones, perfumes, productos farmacéuticos, entre otros (Wazir *et al.*, 2019; Nowak *et al.*, 2018; Darbre, 2017). Diversos estudios han mostrado que algunos EDC afectan la acumulación de lípidos y la diferenciación de preadipocitos, a estos EDC se les ha denominado obesógenos, entre los cuales podemos encontrar al bisfenol A (BPA), mono-(2-etilhexil) ftalato (MEHP) y butilparabeno (BuP) (Veiga *et al.*, 2018). En un estudio realizado por Heimeier *et al.*, se observó que el BPA puede unirse al receptor de hormonas tiroideas (TR) y actuar como un antagonista y reprimir la expresión de genes dependientes de triyodotironina (T3) en renacuajos de *Xenopus laevis* (Heimeier *et al.*, 2009). Por lo que una de las vías de señalización que pudiera estar siendo afectada por los EDC en el adipocito es la vía tironino-dependiente, en donde regula procesos de diferenciación, lipogénesis, lipólisis y termogénesis. Por otro lado, la mayoría de los estudios sobre los efectos de los EDC se han centrado en su efecto de manera individual, sin embargo, nos encontramos expuestos a múltiples combinaciones de ellos. Kassotis *et al.* determinaron que ciertas mezclas encontradas en el polvo domestico podían inducir la adipogénesis y sugirieron que la actividad adipogénica de estas mezclas era regulada por el antagonismo del TR β (Kassotis *et al.*, 2019). No obstante, aunque se ha reportado que los EDC afectan vías de señalización tironino-dependientes, se ha prestado poca atención en la implicación de esta vía en el tejido adiposo y más aún en presencia de múltiples EDC. Por lo cual, el presente estudio evalúa si distintas combinaciones de EDC pueden alterar la vía de señalización tironino-dependiente y afectar el proceso de adipogénesis y, por tanto, favorecer el desarrollo de enfermedades como el sobrepeso y la obesidad.

1. Antecedentes

1.1. Disruptores endocrinos

El término disruptor endocrino o EDC (por sus siglas en inglés Endocrine Disruptor Chemical) fue emitido por primera vez en 1991 en una conferencia que tuvo lugar en Wingspread, Wisconsin, donde se analizó la evidencia científica que mostraba el efecto de los contaminantes químicos ambientales sobre el sistema endocrino de diversos organismos como peces, aves, mariscos, tortugas y mamíferos (Colborn et al., 1993).

De acuerdo a la segunda declaración emitida por la *Endocrine Society*, los EDC son definidos como: “una sustancia química exógena, o mezcla de sustancias químicas, que interfieren con cualquier aspecto de acción hormonal” (Gore et al. 2015), es decir pueden interferir con la síntesis, secreción, transporte, unión, mecanismo de acción y/o metabolismo de las hormonas, y de esta manera alterar la homeostasis hormonal y la fisiología de un organismo. La exposición a EDC se ha relacionado con enfermedades crónico-degenerativas como la obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, cáncer, infertilidad, entre otras (Yilmaz et al., 2020; Gore et al., 2015).

Los EDC se pueden encontrar en cualquier parte de nuestro entorno (**Figura 1**), tales como solventes, lubricantes (bifenilos policlorados y dioxinas), plásticos y juguetes (bisfenol-A y ftalatos), pesticidas (metoxicloro, diclorodifeniltricloroetano), fungicidas (vinclozolina, agentes farmacéuticos (dietilestrilbestrol), cosméticos (parabenos), y alimentos (fitoestrógenos: genisteína y cumestrol), entre otros (Gore et al. 2015), mientras que las vías de exposición principales son la ingestión, inhalación y absorción dérmica (Veiga et al., 2018).



Figura 1. Ejemplos de fuentes de exposición a disruptores endocrinos (EDC).

Los EDC poseen características fisicoquímicas similares a las de las hormonas como: i) baja solubilidad en agua ($\text{Log } K_{ow}$, menor o igual a 5) y ii) bajo peso molecular (menor a 500 g/mol) lo que favorece su bioacumulación en tejidos (Griffin *et al.*, 2020; Bourez *et al.*, 2013). Además, actúan como señales biológicas a través de diversos mecanismos moleculares, entre los que destacan: unirse a receptores hormonales presentes en membrana celular, citosol o núcleo actuando como agonistas o antagonistas, lo que se traduce en la activación, inhibición o bloqueo de la acción de las hormonas endógenas; alterar la expresión del receptor hormonal o inducir modificaciones epigenéticas; disminuir o aumentar la síntesis, el transporte y el metabolismo hormonal, al igual que la distribución y niveles circulantes hormonales (La Merrill *et al.*, 2020).

El efecto final de los EDC dependerá de distintos factores como la edad (Newbold *et al.*, 1998; Newbold *et al.*, 2000) y la latencia de exposición, es decir las consecuencias de la exposición durante el desarrollo, pueden no ser evidentes en las primeras etapas de vida, pero pueden manifestarse en la etapa adulta o durante la etapa de envejecimiento del organismo (Herbest *et al.*, 1971; McLachlan *et al.*, 1980; Li *et al.*, 1997). Otro factor importante, es la dosis del compuesto, ya que exposiciones a niveles bajos de EDC pueden causar anomalías endocrinas, mientras que exposiciones a dosis altas pueden tener efectos distintos o nulos (Diamanti-Kandakaris *et al.*, 2009).

A la fecha la exposición a los EDC se ha asociado al desarrollo de diversas enfermedades crónicas como obesidad, cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, entre otras (Gore *et al.*, 2015)

1.2. Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad son un problema de salud a nivel mundial que va en aumento, y es considerada como una epidemia ya que actualmente afecta a más de 2 mil millones de individuos en población infantil y adulta (Caballero, 2019; UNICEF 2020; OECD 2020). En los últimos 30 años, el sobrepeso y la obesidad han incrementado en población mexicana (Barquera *et al.*, 2020) y actualmente el 75.2% de la población mayor de 15 años padece de sobrepeso u obesidad, con una mayor prevalencia en mujeres (Barquera *et al.*, 2020).

En relación a su etiología se sabe que la obesidad es el resultado de alteraciones en la ingesta de alimentos y/o disminución de la actividad física, así como factores genéticos y ambientales. La evidencia científica ha mostrado que la exposición a factores ambientales en edad adulta y etapa intrauterina favorece el desarrollo de obesidad (Heindel 2003; Crews *et al.*, 2006), por ejemplo, el tabaquismo durante el embarazo se asocia con el desarrollo de obesidad infantil de la progeñie, asimismo se ha encontrado que diversas sustancias químicas pueden causar aumento de peso en animales, a través de alteraciones hormonales involucradas en la regulación del peso corporal (Heindel 2003; Von *et al.*, 2002; Rzehak *et al.*, 2016).

1.3. Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas (TH) son moléculas mensajeras derivadas de aminoácidos (tirosina). Su estructura se basa en dos anillos del aminoácido tirosina (un anillo interno y otro externo) que se unen a través de un enlace tipo éter y el anillo interno tiene unidos los grupos amino y carboxilo (cadena β alanina), (Solís *et al.*, 2011; Köhrle, 2018) (**Figura**

2). Son de suma importancia ya que actúan en múltiples tejidos como cerebro, músculo, corazón, hígado, tejido adiposo, entre otros, en los cuales regulan diversos procesos como crecimiento, desarrollo, diferenciación celular y metabolismo energético. (McAninch *et al.*, 2014; Mendoza *et al.*, 2017).

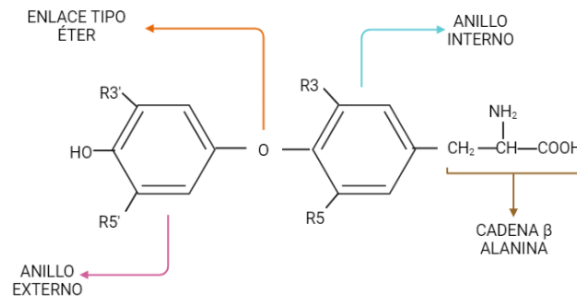


Figura 2. Estructura general de hormonas tiroideas. R3', R5', R3 y R5, representan los sitios donde se unen las moléculas de yodo (I).

La glándula de la tiroides sintetiza a las hormonas tiroideas, tetrayodotironina (tiroxina o T4), considerada como una pre-hormona y la triyodotironina (T3), que es la hormona tiroidea bioactiva (**Figura 3**) (Nilsson *et al.*, 2017). Ambas hormonas se liberan a circulación a través del transportador monocarboxilato 8 (MCT8) y viajan en torrente sanguíneo unidas a proteínas de transporte como la globulina transportadora de tiroxina (TBG), transtiretina y albúmina; y durante el trayecto las TH se unen y se liberan de sus proteínas transportadoras, y solo la fracción libre de TH es la que se encuentra disponible para la captación celular (Shahid *et al.* 2021; Ortega *et al.*, 2016).

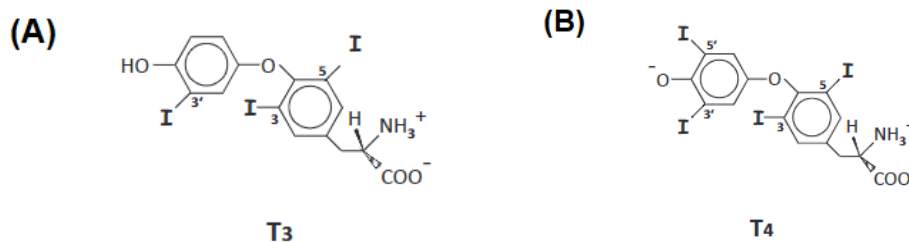


Figura 3. Estructura de las hormonas tiroideas. **A.** Triyodotironina (T₃), **B.** Tetrayodotironina (T₄). Modificada de Köhrle, 2018.

Una vez que alcanzan su tejido diana, las TH son internalizadas por transportadores selectivos como la proteína transportadora de aniones orgánicos (OATP), el MCT8, transportador monocarboxilato 10 (MCT10), polipéptido cotransportador de sodio / tauroato (NTCP) y transportadores de aminoácidos del sistema L (LAT 1 y LAT 2) (Karapanou *et al.*, 2011; Braun *et al.*, 2018). Al interior de las células, la disponibilidad de TH es regulada por las enzimas desyodasas tipo D1, D2 y D3, para activar o inactivar a la T3, la cual inducirá sus efectos biológicos a través de su unión a los receptores de hormonas tiroideas (Sinha *et al.*, 2018).

1.3.1. Receptores de hormonas tiroideas

Los receptores de hormonas tiroideas (TR) pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares y son factores de transcripción dependientes del ligando que reconocen secuencias específicas en el DNA denominadas elementos de respuesta a hormonas tiroideas (*TRE*, del inglés, *thyroid hormone response elements*), que se encuentran ubicados en las regiones promotoras de genes tironino-dependientes. Los TRE son secuencias que se componen de dos sitios (G/A)GGT(C/G)A que se encuentran separados por una secuencia espaciadora de 0 a 5 pb de longitud, estas secuencias pueden presentar arreglos palindrómicos, repeticiones directas o palindrómicos indirectos (**Figura 4**).

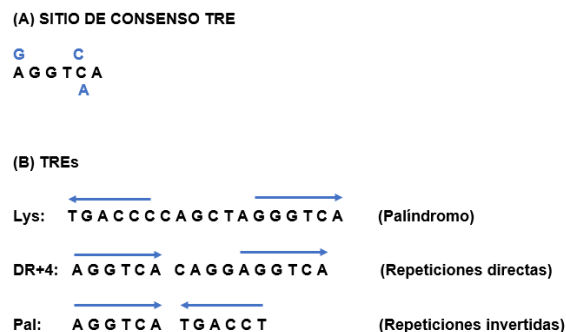


Figura 4. Estructura de los TRE. **A.** Secuencia consenso del TRE. **B.** Tipos de arreglos estructurales de los TRE. Modificado de Cheng *et al.*, 2010.

En humanos, los TR son codificados por dos genes THRA (NR1A1) y THRB (NR1A2) ubicados en el cromosoma 17 y 3, respectivamente. Los TR están conformados por: *i*) un dominio de unión a DNA (DBD), el cual es una región conservada, formado por una secuencia de 66 a 68 aminoácidos, 4 de las primeras cisteínas y 4 de las últimas cisteínas se coordinan con un átomo de zinc, formando los famosos “dedos de zinc”; *ii*) una región N-terminal (A/B), que es una región no conservada que permite la interacción con proteínas correguladoras, y *iii*) una región C-terminal posee la región bisagra (D) y el dominio de unión al ligando (LBD), el cual permite la interacción con la T3. El dominio LBD interactúa con correpresores (CoR) y coactivadores (CoA) y participa en la homodimerización y heterodimerización con receptores como los receptores de retinoides X (RXR) (Karapanou *et al.*, 2011; Lee, 2017; Weikum *et al.*, 2018; Cheng *et al.*, 2010) (**Figura 5**).

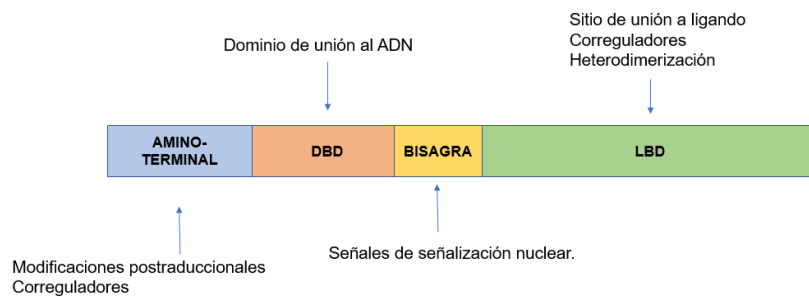


Figura 5. Estructura general del receptor de hormonas tiroideas.

El THRA genera tres isoformas por splicing alternativo, el TR α 1, que une T3, y el TR α 2 y TR α 3, las cuales no unen T3, mientras que el gen THRB genera tres isoformas TR β 1, TR β 2 y TR β 3 que unen T3 (**Figura 6**). Su expresión es dependiente del tejido, en adipocitos blancos (WAT) y marrones (BAT), α 1, β 1, β 2 son expresados, siendo TR α 1 la isoforma TR predominante y necesaria para llevar a cabo una termogénesis adecuada, además de que participa en la homeostasis metabólica, mientras que la isoforma TR β 1 regula el metabolismo del colesterol. En células madre derivadas del tejido adiposo humano multipotentes (hADSC), se ha observado que predomina el TR α 1, mientras que el TR β 1 se encuentra en menor proporción y es durante la etapa diferenciación celular

que este último incrementa su expresión (Cheng *et al.*, 2010; Lee, 2017; Saponaro *et al.* 2020; Cvorovic *et al.*, 2016).

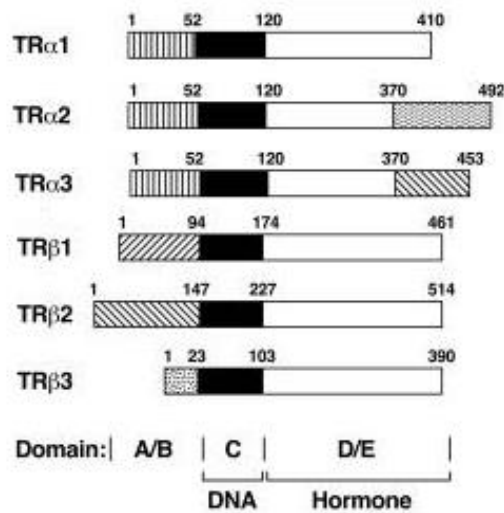


Figura 6. Isoformas de los receptores de hormonas tiroideas. Modificado de Cheng *et al.* 2010.

La regulación transcripcional mediada por T3 a través de los TR está regulada por proteínas reguladoras, como los coactivadores y correpresores, estos se unen a los complejos receptor-ADN promoviendo o reprimiendo la transcripción (**Tabla 1**). En ausencia de T3, los TR se unen al TRE como heterodímeros con el RXR y reclutan correpresores que desacetilan las histonas, permitiendo que la cromatina se compacte y se reprima la actividad transcripcional. En presencia de ligando T3, se liberan los correpresores y se asocian coactivadores, que reclutarán enzimas como acetilasas de histonas, que generarán relajamiento de la cromatina y favorecerán la entrada de la maquinaria general de la transcripción (Saponaro *et al.*, 2020; Mullur *et al.*, 2014).

Tabla 1. Correpresores y coactivadores que participan en la regulación TH-dependiente

CORREPRESORES	COACTIVADORES
NCoR (nuclear receptor co-repressor)	SRC (steroid receptor co-activator)
SMRT (silencing mediador for RAR and TR)	DRIP/TRAP (vitamin D receptor interacting protein/ TRassociated protein).
	CBP/p300

1.4. Tejido adiposo

El tejido adiposo un órgano endocrino con una elevada actividad metabólica que participa en el mantenimiento de la homeostasis energética y regulación metabólica. Es un tejido conformado por diversos tipos celulares: adipocitos, preadipocitos, fibroblastos, leucocitos, macrófagos, células del estroma vascular e innervación.

De acuerdo a su coloración, función, vascularización y estructura, se han identificado tres tipos de tejido adiposo: pardo o BAT (*por sus siglas en ingles brown tissue adipose*), blanco o WAT (*por sus siglas en ingles white tissue adipose*) y beige (**Tabla 2**) (Frigolet *et al.* 2020; Murawska 2017; Vega *et al.* 2019).

El BAT es un tejido muy vascularizado e innervado que predomina en niños pequeños y lactantes, distribuido en el área axilar, cervical, perirrenal y periadrenal, mientras que en adultos se encuentra en menor proporción en la región torácica, supraclavicular, cuello, paravertebrales, paraórticas y suprarrenales. Sus funciones principales son: termogénesis adaptativa (disipa la energía en forma de calor a través de la proteína desacopladora 1, UCP1), homeostasis metabólica (almacenamiento de glucosa y participa en la disminución de los TAG circulantes) y secreción (prostaglandinas, adiposina, citocinas, entre otros) (Wang *et al.*, 2016; Vega *et al.*, 2019; Murawska, 2017).

El WAT, es el más abundante del cuerpo humano y se encuentra distribuido en forma de depósito en distintas partes del organismo: subcutáneo (corresponde al 80% del total), perivascular y visceral, siendo este último el de mayor relación con síndrome metabólico y patologías asociadas con la obesidad (Frigolet *et al.*, 2020; Murawska, 2017; Vega *et al.*, 2019). El WAT se encuentra menos vascularizado e innervado que el BAT, almacena la energía en forma grasa. El 60-85% de la masa del WAT lo ocupa la grasa, donde el 90-99% son TAG y el resto lo ocupan los ácidos grasos (AG), los diglicéridos, los monoglicéridos, el colesterol y los fosfolípidos. Entre los AG que posee se encuentran: mirístico, palmítico, esteárico, oleico y linolénico (Murawska 2017).

El WAT controla el metabolismo energético y secreta citocinas, proteínas y lípidos, por lo que se comunica con otros sistemas como el endocrino, el muscular, el nervioso, el circulatorio, el inmunológico y el reproductivo, mediante la secreción de adipocinas (sustancias similares a hormonas conocidas también como adipocitocinas), y recibe señales a través de receptores de insulina, glucagón, GH, TSH, gastrina, colecistoquinina-B (CCK-B), NPY-Y1, FGF, TGF- β , angiotensina, T3, glucocorticoides, andrógenos, vitamina D, estrógeno, progesterona, PPARG, RAR/ RXR, por mencionar algunos (Frigolet *et al.* 2020; Murawska, 2017; Vega *et al.* 2019).

El tejido adiposo beige aparece en tejido WAT, tras la exposición al frío o algún otro estímulo como algunas citocinas. El cual, al ser estimulado expresa la proteína UCP1 que es un componente termogénico característico del BAT, sus funciones principales son almacenar o eliminar energía en forma de calor (Vega *et al.*, 2019).

Tabla 2. Características morfológicas de los adipocitos.

CARACTERÍSTICA	ADIPOCITO BLANCO	ADIPOCITO BEIGE	ADIPOCITO PARDO
FORMA	Generalmente esféricos	Ligeramente elipsoide	Elipsoide
DIÁMETRO	20- 200 μm	Intermedio (entre el adipocito blanco y pardo)	20- 40 μm
ORGÁNULOS	Núcleo periférico (comprimido entre la grasa y membrana plasmática). Escasas mitocondrias.	Núcleo centralizado. Abundantes mitocondrias.	Núcleo centralizado dentro del citoplasma. Abundantes mitocondrias.
GOTA DE LÍPIDO	Unilocular	Multiloculares	Multiloculares

En el tejido adiposo el tamaño de los adipocitos puede variar hasta 20 veces debido a la acumulación elevada de ácidos grasos libres en forma de TAG que genera una gota lipídica (proceso conocido como lipogénesis). Por otro lado, durante el ayuno o una actividad continua, los TAG se hidrolizan (lipólisis) a ácidos grasos libres y son liberados a la circulación. Después son movilizados a otros tejidos, y son empleados como fuente de energía de acuerdo a las necesidades metabólicas. El almacenamiento excesivo de lípidos en el tejido adiposo ocasiona un aumento del tamaño de los adipocitos lo que provoca una alteración hormonal, liberación de citocinas y adipocinas inflamatorias, alterando de esta manera la homeostasis energética normal (Moseti *et al.*, 2016; Hafidi *et al.*, 2019).

Para el estudio del tejido adiposo se han empleado modelos de cultivo celular, como las líneas celulares preadiposas 3T3-L1 y 3T3-F442, derivadas de fibroblastos de subclon de ratón Swiss 3T3, de 17 a 19 días de edad, ambas desarrollan una población

de adipocitos maduros homogénea y son similares morfológica y bioquímicamente a los adipocitos *in situ* (Lee, 2017).

1.5. Adipogénesis

La adipogénesis es un proceso de diferenciación celular, en el cual células precursoras como las mesenquimales se diferencian a adipocitos maduros, es decir adipocitos con contenido lipídico. Este proceso es regulado y orquestado por factores de transcripción que se encargan de la expresión de proteínas importantes en la inducción de la formación de adipocitos maduros, (el transportador de glucosa 4 (GLUT4), la lipoproteína lipasa (LPL), la estearil-CoA-desaturasa (SCD) y la sintasa de ácidos grasos (FAS), entre otras). Como todo proceso de diferenciación traerá consigo cambios en la morfología celular, los adipocitos inducen la sensibilidad a la insulina y cambios en su capacidad secretora (Mosesti *et al.*, 2016).

La actividad de los factores de transcripción adipogénicos es regulada por señales extracelulares (señalización de WNT/ β -catenina y superfamilia de proteínas TGF β) y hormonas endocrinas como insulina/IGF-1, hormona de crecimiento, glucocorticoides; hormonas esteroideas, hormonas tiroideas, vitamina D; vitamina A/retinoides, leptina y citocinas proinflamatorias (Lee, 2017).

La adipogénesis consta de cuatro etapas principales: detención del crecimiento, expansión clonal mitótica (MCE), diferenciación temprana y diferenciación terminal (**Figura 7**).

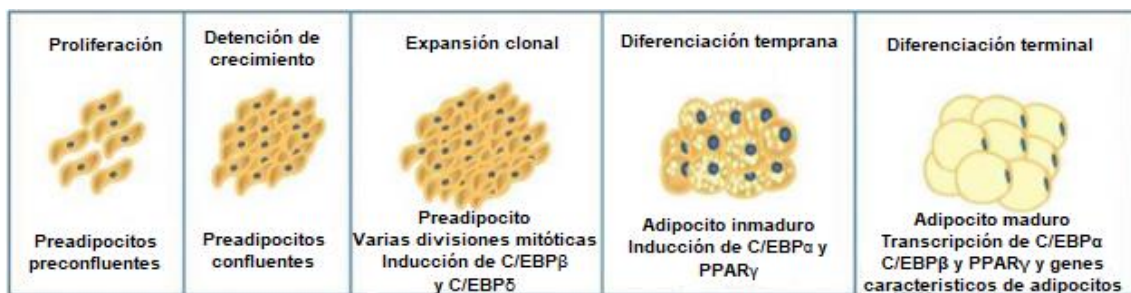


Figura 7. Etapas principales de la adipogénesis. Modificada de Esteve *et al.*, 2014.

Los preadipocitos cultivados proliferan antes de entrar en la etapa de detención del crecimiento y comienzan a expresar marcadores tempranos de diferenciación. Los fibroblastos 3T3-L1 pueden diferenciarse en adipocitos maduros aproximadamente en una semana, empleando inductores de la diferenciación como suero fetal bovino, dexametasona (DEX), la cual activa la vía de glucocorticoides, isobutilmetilxantina (IBMX) que activa la proteína quinasa A (PKA) induciendo la producción de AMPc; y la insulina, que estimula la captación de glucosa que se almacena en forma de TAG. La DEX e IBMX inducen la expresión de proteínas de unión a potenciador/ CCAAT δ (C/EBP δ) y proteínas de unión a potenciador/ CCAAT β (C/EBP β), respectivamente (Moseti *et al.*, 2016; Lee, 2017).

Durante la etapa de MCE las células aumentan temporalmente la expresión de los factores de transcripción C/EBP β y C/EBP δ que inducen la expresión de receptor activado por proliferador de peroxisomas γ (PPAR γ) y proteínas de unión a potenciador/ CCAAT α (C/EBP α). Al activarse, el PPAR γ induce la expresión de otros genes importantes implicados en la adipogénesis, como C/EBP α , y juntos forman un bucle de autorregulación positiva, y controlan la expresión de otros genes responsivos a C/EBP α y PPAR γ , como la fosfoenol piruvato carboxicinasa (PEPCK), aP2 y el transportador de glucosa 4 (GLUT4), entre otros (**Figura 8**).

La etapa terminal de la diferenciación se caracteriza por la estimulación con insulina, la síntesis y el transporte de lípidos en el interior del adipocito. El mantenimiento de la diferenciación terminal es regulado principalmente por la expresión sostenida de C/EBP α (Moseti *et al.*, 2016; Lee, 2017). Existen otros factores que participan en la regulación de la diferenciación de adipocitos como la familia *Krüppel-like factor* (KLF), que son factores de transcripción de dedos de zinc entre los que se encuentran KLF4, KLF5, KLF9 y KLF15. La expresión de KLF9 se regula positivamente durante la etapa intermedia de la diferenciación adipogénica, KLF9 se une directamente al promotor PPAR γ 2 y lo activa indirectamente al unirse a C / EBP α . SREBP1 regula la expresión génica de FAS y LPL, importantes en el metabolismo de ácidos grasos. Cabe mencionar

que la expresión de SREBP1 aumenta la actividad de PPAR γ (Moseti *et al.*, 2016) y la subsecuente regulación de proteínas como FAS, SCD1, ap2, PEPCK, LPL y Glut 4.

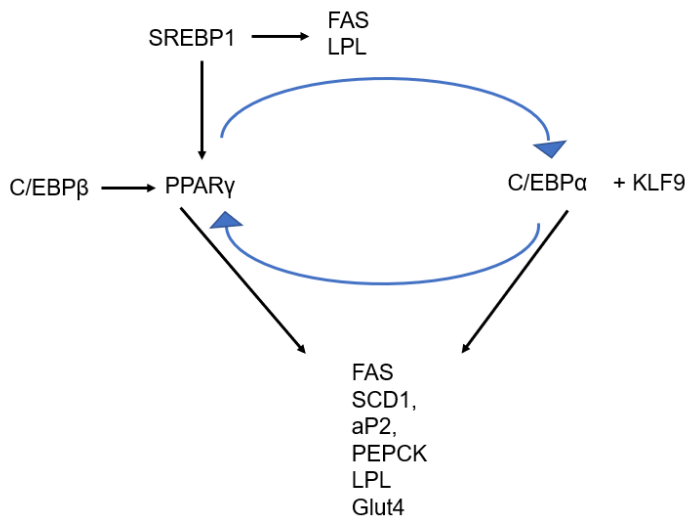


Figura 8. Regulación molecular positiva de la adipogénesis.

Durante la adipogénesis, la T3 regula la expresión de genes como los receptores TR α y TR β , PPAR γ , C/EBP α , C/EBP β , enzima málica (ME), transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4), KLF-9, SREBP1, entre otros (**Figura 9**) (Lee, 2017; Obregón, 2008; Denver *et al.*, 2009; Stahlberg *et al.*, 2005).

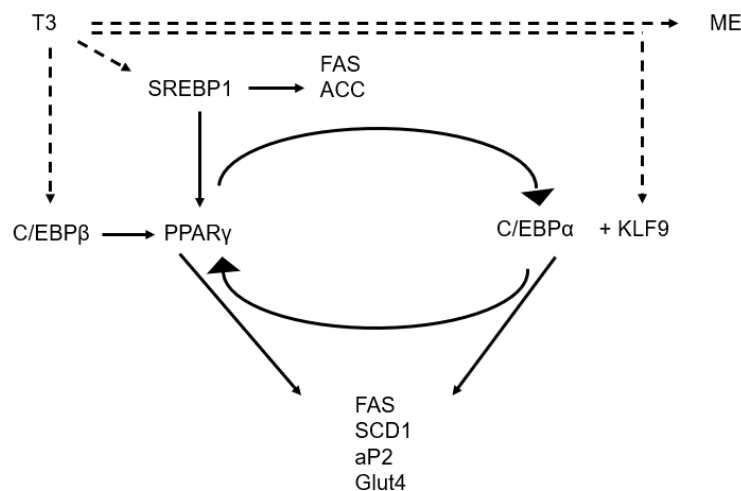


Figura 9. Regulación de genes tironino-dependientes durante la adipogénesis.

1.5.1. Receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR- γ)

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) pertenecen a la familia de receptores de nucleares, son una subfamilia de factores de transcripción activados por ligandos. Conformada de tres isotipos PPAR- α (NR1C1), PPAR- β / δ (NR1C2) y PPAR γ (NR1C3), codificados por genes separados. Los PPAR participan de manera importante en la regulación de genes implicados en la homeostasis energética, metabolismo de TAG, almacenamiento de lípidos, glucosa y lipoproteínas, la lipogénesis de novo, captación de ácidos grasos, proliferación celular e inflamación (Han et al., 2017).

PPAR γ contiene un dominio A/B N-terminal, un dominio C de unión al ADN, un dominio D y un dominio de unión a ligando C-terminal (dominio E/F). Los PPAR forman heterodímeros con receptores de retinoides X (RXR, α , β , γ).

PPAR γ cuenta con dos isoformas PPAR γ -1, que se expresa en la mayoría de los tejidos, incluyendo tejido adiposo, y PPAR γ -2 se considera una isoforma proadipogénica y expresa mayoritariamente en el tejido adiposo y sus niveles aumentan durante la adipogénesis. (Han *et al.*, 2017; Lee, 2017). En el tejido adiposo PPAR γ es el regulador central de la adipogénesis al dirigir la expresión transcripcional de genes como aP2, lipoproteína lipasa, acil-CoA sintasa, PEPCK, proteína transportadora de ácidos grasos, Glut 4 y adipisina (Moseti *et al.*, 2016).

1.5.2. GLUT-4

El transportador de glucosa pertenece a la familia de proteínas de transportadores de glucosa (GLUT) que comprende de 14 isoformas, las cuales poseen 12 dominios transmembranales, con extremos N- y C-terminales orientados hacia el citoplasma. Los GLUT se dividen en tres clases: i) clase I, incluye a GLUT 1-4 y GLUT 14, ii) clase II, incluye a GLUT 5, 7, 9 Y 11, iii) clase III, conformada por los GLUT 6, 8, 10, 12 y el transportador de mioinositol impulsado por protones HMIT (GLUT 13).

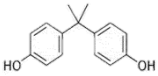
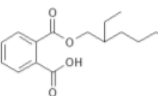
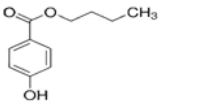
El transportador de glucosa 4 (GLUT4, SLC2A4) es responsable de la captación de glucosa en el tejido adiposo y muscular. GLUT4 es retenido en vesículas dentro del citoplasma y en presencia de insulina, se activan vías de señalización que inducen su translocación a la membrana plasmática, para así regular el transporte de la glucosa y aportar sustratos para el metabolismo celular. La expresión de GLUT4 es inducida por T3 durante el proceso de diferenciación de los adipocitos para aumentar el consumo de glucosa (Augustin, 2010; Teixeira *et al.*, 2012; Foley *et al.*, 2011).

1.6. Obesógenos

Los obesógenos son compuestos químicos xenobióticos que regulan y promueven de forma inapropiada la acumulación de lípidos y la adipogénesis, tanto en humanos como en animales. Poseen la capacidad de estimular a células madre y aumentar el compromiso o la diferenciación a adipocitos (adipogénesis), aumentando el número de adipocitos y el almacenamiento de triglicéridos, provocando hiperplasia e hipertrofia del tejido adiposo.

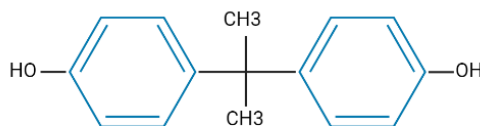
Los obesógenos poseen características fisicoquímicas como bajo peso molecular y de naturaleza lipofílica, lo que les permite el paso a través de la membrana y/o sobre receptores de membrana, citosólicos y nucleares, imitando o bloqueando el funcionamiento de las hormonas endógenas (**Tabla 3**). Estudios en células 3T3-L1 han mostrado que EDC como los ftalatos, parabenos y el bisfenol A, poseen actividad obesogénica (Heindel *et al.*, 2019; Griffin *et al.*, 2020; Egusquiza *et al.*, 2020; Guerrero-Meza *et al.*, 2022).

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas de los obesógenos BPA, MEHP y butilparabeno.

EDC	ESTRUCTURA QUÍMICA	PESO MOLECULAR (g/mol)	VIDA MEDIA	RECEPTORES BLANCO	COEFICIENTE DE PARTICIÓN OCTANOL/AGUA
BPA		228.291	5-8 h	ER α PPAR γ TR	3.32
MEHP		278.348	8 h	PPAR γ TR	4.92
BUTILPARABENO		194.227	8-10 h	PPAR γ GR	4.0-4.3

1.6.1. Bisfenol A

El bisfenol-A (BPA, 4,4'-isopropilidenedifenol) es un compuesto empleado para fabricación de plástico de policarbonato y resinas epoxi para el revestimiento de latas de alimentos, juguetes, biberones y selladores dentales (**Figura 10**). Sus principales rutas de exposición son la vía oral, inhalación y absorción dérmica. La ingesta diaria tolerable del BPA es de 4 μ g/kg peso corporal/día (EFSA, 2015) y 50 μ g/kg/día (Gore *et al.*, 2015). Una vez ingerido, el BPA es metabolizado en el hígado por UDP-glucuronil-transferasas y sulfottransferasas para su eliminación por la orina y una fracción de BPA se mantendrá libre en el organismo (Mileva *et al.* 2014).



Fórmula química: C₁₅H₁₆O₂

Figura 10. Estructura química del Bisfenol A.

El BPA ha sido detectado en fluidos corporales como saliva, orina, suero del cordón umbilical, leche materna, sangre e incluso en placenta, en neonatos, lactantes, niños, hombres y mujeres (Konieczna *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2019; Berge *et al.*, 2019; Lee *et al.*, 2018; Mantzouki *et al.*, 2019).

Diversos estudios han mostrado que la exposición a BPA se correlaciona con obesidad y adipogénesis. En un modelo de preadipocitos subcutáneos humanos que fueron expuestos a 50 μM de BPA durante 48 horas, se observaron cambios en la expresión de genes implicados en la acumulación de triacilglicerol y alteración de vías de señalización de SREBF1, mTOR y TR-RXR (Boucher *et al.*, 2014). Por otro lado, la exposición prolongada a dosis bajas de BPA (1 nM) aumento la expresión de genes maestros involucrados en el metabolismo de lípidos y glucosa como PPAR γ , FABP4/AP2 y C/EBP α en preadipocitos 3T3-L1, e indujo alteraciones en vías de señalización dependientes de insulina en adipocitos maduros (Ariemma *et al.*, 2016).

La exposición a BPA durante el embarazo y lactancia induce aumento de adiposidad en la descendencia, generando un aumento en la proliferación de preadipocitos que poseen un mayor contenido de adipocitos en ratas (Desai *et al.*, 2018). Mientras que la administraron de dosis de 10 y 50 BPA $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, durante la gestación y lactancia, induce cambios en la regulación metabólica de la progeñe, afectando niveles de hormonas esteroideas y tiroideas en ratas Wistar (Silva *et al.*, 2019). A nivel estructural el BPA y sus análogos tienen un gran parecido con la T3 (**Figura 11**), y puede unirse a TR, en particular a la isoforma beta de TR (TR β) y actuar como antagonista, a dosis de 0,1 a 10 μM , reprimiendo la expresión de genes dependientes de T3 en renacuajos de *X. leavis* (Kim *et al.*, 2019; Heimeier *et al.*, 2009).

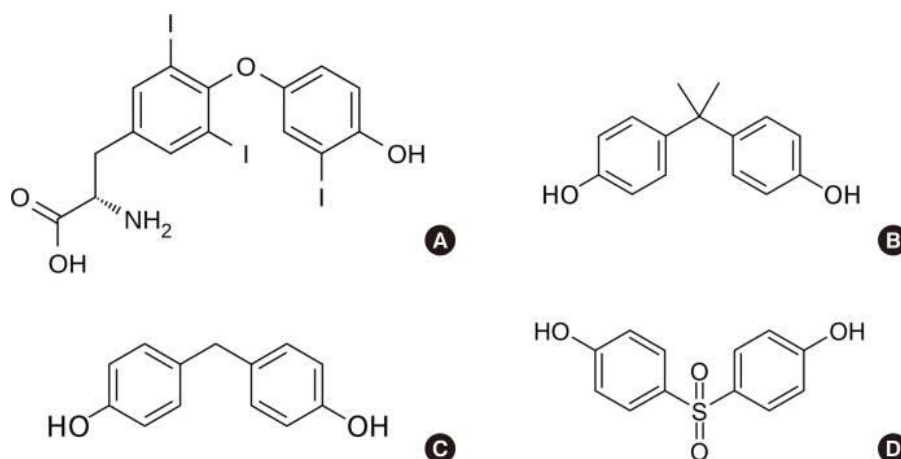


Figura 11. Estructura de la hormona tiroidea T3 y bisfenoles. **A.** T3, **B.** bisfenol A, **C.** bisfenol F y **D.** bisfenol S. Modificado de Kim *et al.*, 2019.

1.6.2. Mono-(2-etilhexil) ftalato (MEHP)

Los ftalatos son compuestos orgánicos sintéticos derivados del ácido ftálico empleados en productos de envasado de alimentos, muebles, pinturas, plásticos, productos de limpieza, materiales de construcción, cosméticos y juguetes para niños. Se filtran fácilmente al aire, agua, alimentos e incluso pueden adherirse a partículas de polvo, siendo sus principales rutas de exposición la inhalación, ingestión o contacto con la piel (García *et al.*, 2012; Weiss *et al.*, 2018). El mono-2-etilhexil ftalato (MEHP) es el principal metabolito activo del di-2-etilhexil ftalato (DEHP) (**Figura 12**). El DEHP es metabolizado por esterasas que se encuentran en el tracto digestivo, hacia MEHP, posteriormente el MEHP se oxidara por enzimas aldehído deshidrogenasas generando productos de oxo y carboxitransformación, los cuales se conjugaran con ácido glucurónico con la ayuda de la enzima UDP y se eliminaran por la orina (EFSA, 2019; Frederiksen *et al.*, 2007).

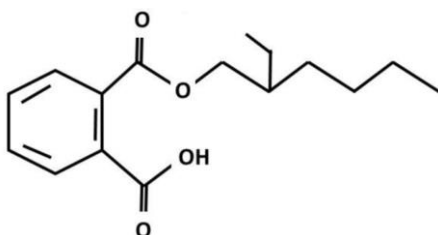


Figura 12. Estructura química del mono-(2-etilhexil) ftalato (MEHP). Modificado de EFSA, 2019.

El efecto adipogénico del MEHP se ha evaluado en cultivos de preadipocitos, en los cuales induce adipogénesis al aumentar la expresión de PPAR γ (García *et al.*, 2012; Hao *et al.*, 2012), inducción de gotas lipídicas de menor tamaño y aumento en la lipólisis y captación de glucosa, así como cambios correlacionados en la expresión de genes marcadores implicados en la adipogénesis, metabolismo de lípidos y captación de glucosa, como PPAR γ , Ap2, C/EBP α , C/EBP β y Glut-4 (Chiang *et al.*, 2016). Asimismo, el tratamiento con 10 μ M de MEHP induce un aumento significativo en la acumulación de lípidos y la actividad de PPAR γ (Shoaito *et al.*, 2019).

1.6.3. Butilparabeno (BuP)

Los parabenos son ésteres de alquilo del ácido p-hidroxibenzoico que se encuentran dentro del grupo de los obesógenos (**Figura 13**). Los parabenos han sido utilizados en diversos productos como agente antimicrobiano en productos alimenticios, farmacéuticos y cuidado personal. Los parabenos empleados con mayor frecuencia son el metil, etil, propil y butilparabeno, los cuales se han detectado en suero, orina, leche materna, placenta, líquido seminal, entre otros fluidos (Darbre 2017; Hu *et al.*, 2017; Petric *et al.*, 2021).

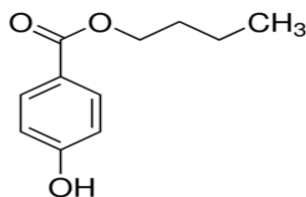


Figura 13. Estructura química del Butilparabeno

Los parabenos son metabolizados por las esterasas hepáticas, renales y cutáneas, y una gran fracción de ellos es excretada por la orina y la bilis como conjugados glucoronido y sulfatos, y una fracción se mantiene libre y se puede bioacumular en el cuerpo (Petric *et al.*, 2021; Aydemir *et al.*, 2019).

La exposición a butilparabeno induce efectos adipogénicos en cultivo celular 3T3-L1 y células hADSC, promoviendo la adipogénesis mediante la activación de PPAR γ de forma dependiente de la longitud de cadena alquilo del compuesto, siendo mayor el efecto inducido por el butilparabeno (Hu *et al.*, 2013; Hu *et al.*, 2017).

1.7. Mezclas de disruptores endocrinos

En la vida cotidiana, los organismos se encuentran expuestos a múltiples químicos de forma simultánea, los cuales provienen de diversas fuentes, y actualmente su exposición se asocia a efectos adversos para la salud. En este sentido, en un estudio realizado por Biemann y col. (2014) en donde analizaron los efectos adipogénicos de una combinación de EDC: bisfenol A, dietilhexilftalato y tributilestaño, en células madre mesenquimales multipotentes de ratón (C3H10T1/2), las cuales fueron expuestas durante 12 días a dosis altas o bajas de la mezcla de EDC. Los resultados mostraron una disminución del número de adipocitos, el contenido total de TG y la expresión de ARNm de genes marcadores adipogénicos en las células tratadas con las dosis bajas; mientras que, con las dosis altas, se incremento el número de adipocitos, aunque no hubo cambios en la expresión de triglicéridos y ARNm de LPL y PPAR γ 2 (Biemann *et al.*, 2014).

En otro experimento realizado Kassotis y col. se demostró que extractos de polvo domestico promovian la adipogénesis de preadipocitos 3T3-L1, aumentando la acumulación de triglicéridos y proliferación de preadipocitos, más aún, los efectos eran regulados en parte por el antagonismo del TR β (Kassotis *et al.*, 2019). En un estudio realizado por Baralic y col., se analizaron los efectos metabólicos y hormonales de una mezcla de DEHP, DBP y BPA (dosis altas, DEHP: 50 mg/kg peso corporal/día + DBP: 50 mg/kg peso corporal/día + BPA: 25 mg/kg peso corporal/día) en ratas tratadas durante 28 días. Los resultados mostraron que la mezcla redujo el consumo de agua, así como el consumo de alimentos, alteraciones a la alta en el perfil de lípidos, parámetros bioquímicos relacionados con el hígado y el nivel de glucosa, niveles hormonas tiroideas en donde se observó un incremento sérico de T4 y una disminución significativa en la relación T3/T4 (Baralic *et al.*, 2020).

En conjunto, se ha descrito que los EDC afectan vías de señalización tironino-dependientes, no obstante, se ha prestado poca atención en la implicación de su alteración en el tejido adiposo y más aún en presencia de múltiples EDC. Por lo tanto, el presente estudio evaluará si distintas combinaciones de EDC alteran vías de señalización tironino-dependientes en el proceso de adipogénesis.

2. JUSTIFICACIÓN

La obesidad es un problema de salud que afecta a más de 2 mil millones de individuos a nivel mundial y es una enfermedad causada por múltiples factores como cambios en el estilo de vida, aumento en la ingesta calórica, falta de actividad física, factores genéticos y ambientales. Entre los factores ambientales destacan los compuestos disruptores endocrinos o EDC, los cuales están presentes en envasados de alimentos, juguetes, productos para el cuidado personal, tubería médica, pisos de vinilo, herbicidas, insecticidas, entre otros, por lo que nos encontramos expuestos a múltiples EDC de forma simultánea, es decir a mezclas de compuestos disruptores endocrinos. Los EDC poseen la capacidad de alterar a los sistemas endocrinos involucrados en el mantenimiento del balance energético, tales como el eje tiroideo, que al verse alterado puede afectar el metabolismo energético, ya que las hormonas tiroideas tienen un rol importante en el metabolismo de ácidos grasos, regulando la expresión de genes y actividad de enzimas involucradas en la adipogénesis. A la fecha, la relación entre la obesidad y los EDC ha sido estudiada de forma individual, es decir, evaluando el efecto de un solo compuesto disruptor; sin embargo, son pocos los estudios relacionados a mezclas de EDC y más aún enfocados en el tejido adiposo, por lo que resulta de suma importancia evaluar si distintas combinaciones de EDC pueden alterar el proceso de adipogénesis a través de vías tironino-dependientes y, por tanto, favorecer el desarrollo de sobrepeso u obesidad. Nuestro estudio permitirá profundizar en los mecanismos moleculares involucrados en la etiología de la obesidad asociada a la exposición a EDC, así como desarrollar estrategias para prevenir su desarrollo y reducir su mortalidad.

3. HIPOTESIS

La exposición a cócteles de disruptores endocrinos reprimirá las vías de señalización tironino-dependientes involucradas en la adipogénesis.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Evaluar el efecto de la exposición a cócteles de disruptores endocrinos en las vías de señalización tironino-dependientes durante la adipogénesis *in vitro*.

4.2. Objetivos específicos

- Evaluar el efecto de cócteles de disruptores endocrinos en la expresión de genes tironino-dependientes involucrados en la adipogénesis.
- Evaluar el efecto de cócteles de disruptores endocrinos en la presencia de proteínas adipogénicas.
- Determinar el efecto de la exposición a cócteles de disruptores endocrino en la acumulación de triglicéridos en adipocitos maduros.

5. MATERIALES Y METODOS

5.1. Materiales

5.1.1. Población

Fibroblastos 3T3-L1 de ratón (CL-173™) se obtuvieron del laboratorio de biología celular y molecular de campus Juriquilla, UAQ, por parte de la Dra. Marisela Ahumada.

5.2. Metodología

5.2.2. Cultivo de la línea celular 3T3-L1

Los fibroblastos 3T3-L1 de ratón (CL-173™) se almacenaron en nitrógeno líquido hasta su empleo. Las células se cultivaron en cajas de 6 pozos de poliestireno, en condiciones de cultivo estándar: atmósfera humidificada de 95% de O₂ y 5% de CO₂ a 37°C, empleando medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS), penicilina 100 UI/ml y estreptomycin 100 UI/ml con una densidad celular de 5 x10³ por pozo y/o caja. Se realizó una cuantificación del porcentaje de supervivencia de las células 3T3-L1 en cámara de Neubauer mediante tinción con azul de tripano.

Posteriormente las células se sincronizaron con medio de sincronización (MS) 24 h después de realizar la siembra y se incubaron durante 24 h. Luego de ser sincronizadas las células se dejaron proliferar con medio con tratamiento (MT), el cual se cambió cada 48h, hasta alcanzar una confluencia de 80% (10 días) (**Tabla 5**) (**Figura 14**).

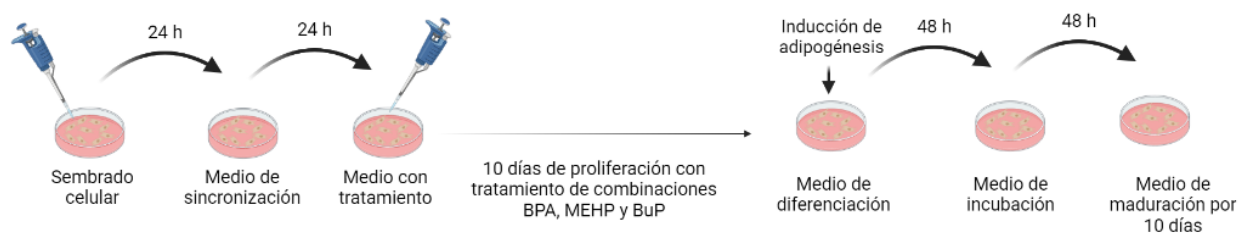


Figura 14. Cultivo celular y diferenciación adipogénica de fibroblastos de ratón 3T3-L1.

5.2.3. Tratamiento con cócteles EDC.

Una vez que se concluyó el periodo de sincronización, las células fueron incubadas con cócteles de EDC durante 10 días, hasta alcanzar una confluencia del 80%, durante este tiempo las células fueron incubadas con medio con tratamiento con recambio del mismo cada 48h.

En cada experimento fueron incluidos los grupos: control basal y vehículo (etanol y DMSO) y grupos de tratamiento con EDC: A, B y C (**Tabla 4**). Cada grupo fue evaluado por duplicado. Las concentraciones empleadas fueron elegidas por su efecto adipogénico (Ariemma *et al.*, 2016; Guerrero-Meza *et al.*, 2020; Hao *et al.*, 2012; Hu *et al.*, 2013).

Tabla 4. Tratamientos con EDC.

EDC	A	B	C
BPA	0.01 nM	0.1 nM	1 nM
MEHP	0.3 μ M	3 μ M	30 μ M
BuP	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M

5.2.4. Inducción de la adipogénesis *in vitro*.

Una vez alcanzada la confluencia del 80%, las células fueron cultivadas en medio de diferenciación (MD) durante 48 h, después se realizó el recambio a medio de incubación (MI) por 48 h y posteriormente se reemplazó por medio de maduración (MM) durante 10 días (**Tabla 5**).

Tabla 5. Composición de los medios de cultivo empleados durante la experimentación.

Componentes	Medio Base (MB)	Medio de sincronización (MS)	Medio con tratamiento (MT)	Medio de diferenciación (MD)	Medio de incubación (MI)	Medio de Maduración (MM)
DMEM	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Suero Fetal Bovino 10%	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Penicilina (100 UI/ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Estreptomina (100 UI/ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dexametasona 10 nM				✓		
Insulina 174 nM				✓	✓	
3- isobutil-1- metilxantina 0.5 nM				✓		
Tratamientos: BPA (A: 0.01 nM, B: 0.1nM, C: 1 nM) MEHP (A:0.3 µM, B:3 µM, C:30 µM) BuP (A: 0.1 µM, B: 1 µM, C:10 µM).			✓			

5.2.5. Determinación de la expresión de genes blanco.

5.2.5.1. Extracción de RNA.

La extracción del RNA total de las células 3T3-L1 se realizó con el método de Trizol™ (Biosciences) a las 24h y 72h post-diferenciación. El RNA total obtenido fue cuantificado mediante espectrofotometría (Nanodrop) y observamos su índice de pureza a dos longitudes de onda A260/A280 (2.0) y A260/A230 (1.5-2.2) y se verificó su integridad mediante electroforesis en agarosa.

Una vez obtenido el RNA total, se realizó la retrotranscripción del mRNA para obtener cDNA, empleando el Script cDNA Synthesis kit (Jenna Bioscience), de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

5.2.5.2. Técnica de qPCR.

La expresión de genes se determinó mediante qPCR empleando el kit SYBR™ Green PCR Master Mix (Applied biosystems) y el equipo Applied Biosystems StepOne™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems). Las secuencias de oligonucleotidos fueron diseñadas empleando el buscador de secuencias genéticas del National Center for Biotechnology Information (NIH-NLM, EUA) y con las secuencias elegidas se empleó la herramienta de Primer Blast (NCBI) para generar los oligonucleótidos, los cuales fueron analizados con el programa OligoAnalyzer para determinar si formaban dímeros u horquillas; y con la herramienta de análisis *in silico* PCR (University of California Santa Cruz) para determinar su efectividad y especificidad (**Tabla 6**).

La expresión génica relativa se determinó por medio del método $2^{-\Delta\Delta C_t}$ empleando a 36B4 y β -actina como genes endógenos. Se calculó la media geométrica de los datos para obtener la expresión relativa en las células tratadas con EDC con respecto al grupo control (basal).

Tabla 6. Secuencia de oligonucleótidos y programa de PCR para amplificación de genes blanco.

GEN	Amplión (pb)	Cebador	Secuencia	Protocolo PCR en tiempo real
TR α	204	FWD	5'- GCTCAAGAATGGTGGCTTGG -3'	95°C/10 min; 95°C/15 s; 56°C/ 30 y 72°C/30 s durante 25 ciclos
		REV	5'- TTGACGTAGTGCTCAAACGC -3'	
PPAR γ	150	FWD	5'- ATGCACTGCCTATGAGCACT-3'	95°C/10 min; 95°C/15 s; 53°C/ 30 y 72°C/30 s durante 35 ciclos
		REV	5'- CAACTGTGGTAAAGGGCTTG -3'	
B-actina	273	FWD	5'- TACAGCTTCACCACCACAGC-3'	95°C/10 min; 95°C/15 s; 60°C/ 30 y 72°C/30 s durante 40 ciclos
		REV	5'- TCTCCAGGGAGGAAGAGGA -3'	
36B4	191	FWD	5'- CCACGAAAATCTCCAGAGGCA -3'	95°C/10 min; 95°C/15 s; 60°C/ 40 y 72°C/30 s durante 25 ciclos
		REV	5'- TGTGATGTCGAGCACTTCAGG -3'	

5.2.6. Determinación de la presencia de marcadores adipogénicos durante el proceso de adipogénesis.

5.2.6.1. Extracción de proteínas.

Las células diferenciadas se homogenizaron en tampón TRIS-HCl y fueron incubadas por 20 minutos a 4°C, posteriormente el homogenizado se sometió a sonicación por 10 minutos a 4°C y se centrifugó a 15,000 g, a 4° C durante 10 minutos y se recuperó el sobrenadante. La concentración de proteínas totales fue determinada mediante el método de Bradford (Becerril-Campos, *et al.*, 2021).

5.2.6.2. Western blot.

Para determinar la presencia del marcador adipogénico GLUT4 se llevó a cabo la técnica de western blot. Para ello se empleó el anticuerpo primario anti-GLUT4 (sc-53566) y el anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante (sc-525409) (Becerril-Campos, *et al.*, 2021).

El lisado celular fue resuelto mediante electroforesis SDS-PAGE a voltaje constante 100 V por 1.5 h y posteriormente se realizó la transferencia de las proteínas a una membrana de nitrocelulosa (200 mA) y para verificar que la transferencia se realizó adecuadamente, la membrana fue teñida con rojo de Ponceau (1-3 min). Posteriormente la membrana fue bloqueada con leche al 3% durante 30 minutos, se realizaron 3 lavados de 10 minutos con buffer salino TBS. La membrana fue incubada con el anticuerpo primario (1:2000 en leche al 1%) durante 12 h, después se retiró y nuevamente se lavó la membrana. A continuación, se agregó el anticuerpo secundario (1:5000 en leche al 1%) y se incubó por 2 h en agitación, posteriormente se lavó la membrana y finalmente se colocó la solución de revelado (diaminobencidina) la cual se mantuvo en agitación hasta la observación del bandeo. Una vez observadas las bandas en la membrana se obtuvo una imagen en el fotodocumentador (*Bio-Rad*), y se analizó con el software *Image Lab* para su densitometría (Becerril-Campos, *et al.*, 2021).

5.2.7. Tinción rojo oleoso (ORO).

Para la determinación del efecto adipogénico de los cócteles de EDC se midió la acumulación de lípidos mediante la técnica de tinción de rojo oleoso (ORO). Los adipocitos maduros se lavaron con solución salina tamponada con fosfatos (PBS) y se fijaron con formaldehído al 4% en PBS durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se retiró el formaldehído y los adipocitos fueron teñidos con solución de Rojo Oleoso al 0.2% (40% de propanolol) durante 30 minutos. Posteriormente, se lavó el colorante con agua destilada por cinco ocasiones y un enjuague con 2-propanolol. Después se procedió con la observación de las células utilizando un microscopio invertido (Kraus *et al.*, 2016). Se capturaron diez microfotografías por campo (por duplicado), empleando los objetivos 10X

y 40X, con una cámara fotográfica acoplada al microscopio (VE-BC3, Velab). Las imágenes obtenidas fueron analizadas con el software ImageJ®, con ayuda de las herramientas color threshold y watershed, para determinar, saturación de grasa por campo y diámetro locular respectivamente (Guerrero-Meza *et al.*, 2020).

5.2.8. Bioética y seguridad.

5.2.8.1. Manejo y eliminación de material contaminado con EDC.

Los EDC se manipularon bajo medidas de seguridad básicas del laboratorio, utilizando equipo de protección personal (bata de manga larga de algodón, guantes de nitrilo, lentes de seguridad, zapato cerrado), para evitar el contacto directo del analista con las sustancias químicas.

Las placas con medio de cultivo y material biológico se neutralizaron antes de su desecho empleando etanol al 70 % y cloro al 2%. Todo material desechable contaminado con EDC se descartó en recipientes especiales para los desechos de tipo químico de acuerdo a la norma oficial Mexicana NOM 018 STPS 2015.

El material biológico (medio de cultivo y muestras biológicas) que contenía EDC se incubó con carbón activado para que su adsorción y se almacenó en contenedores especiales de residuos peligrosos para su desecho y eliminación industrial.

5.3. Análisis estadístico.

Para la determinación de los efectos del tratamiento con EDC los datos se analizaron mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA) acoplada a una prueba posthoc Tukey para evaluar los cambios en los grupos experimentales con respecto a los grupos control.

6. RESULTADOS

6.1. Efecto del tratamiento con cócteles de EDC en vías de señalización tironino-dependientes.

Para determinar el efecto de los cócteles de EDC en vías de señalización tironino-dependientes se evaluó la expresión del gen TR α , que es un gen responsivo a TH, a las 24h y 72h post-diferenciación de fibroblastos de ratón 3T3-L1, con o sin tratamiento con EDC. Los resultados muestran una disminución significativa de la expresión de TR α a las 24 h post-diferenciación, en los grupos B y C, comparado con los controles basal y vehículo ($p < 0.05$) (**Figura 15**). Mientras que, a las 72 h post-diferenciación se observa una disminución significativa en la expresión del receptor TR α , únicamente en el grupo A (**Figura 16**).

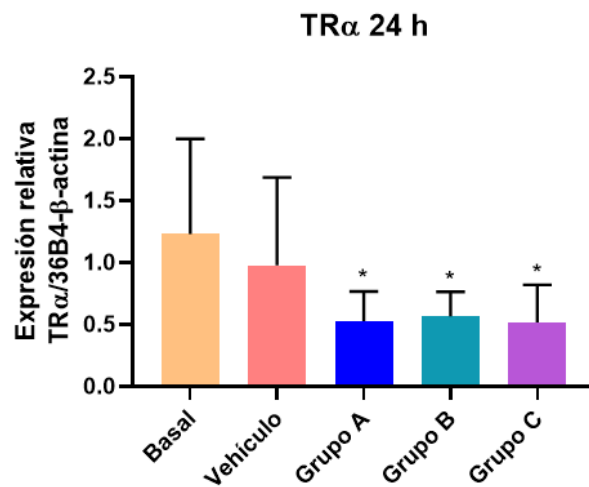


Figura 15. Expresión de TR α en células 3T3-L1 tratadas con cócteles de EDC. Se muestra la expresión relativa a las 24 h post-diferenciación en los grupos control y grupos experimentales A, B y C. Los datos representan la media \pm DE de dos experimentos independientes. Los datos fueron analizados mediante ANOVA de una vía. Se indican las diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo basal (* $p < 0.05$).

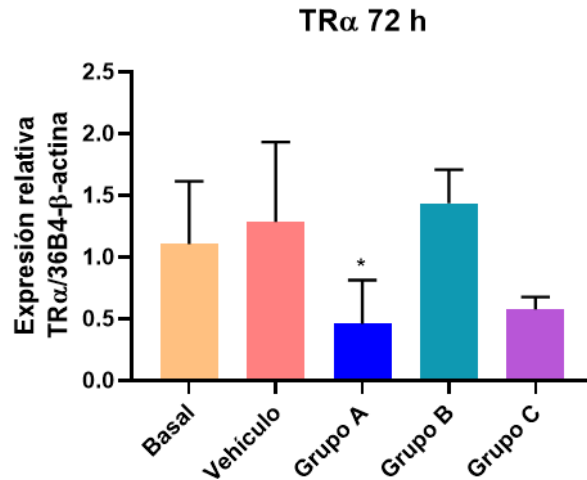


Figura 16. Expresión de TRα en células 3T3-L1 tratadas con cócteles de EDC. Se muestra la expresión relativa a las 72 h post-diferenciación en los grupos control y grupos experimentales A, B y C. Los datos representan la media \pm DE de dos experimentos independientes. Los datos fueron analizados mediante ANOVA de una vía. Se indican las diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo basal (* $p < 0.05$).

Posteriormente, se evaluó la expresión del gen PPAR γ , que es un gen maestro regulador de la adipogénesis y cuya expresión es afectada por TH, a través de mecanismos de comunicación cruzada entre TRα y PPAR γ (Lu *et al.*, 2010). Los resultados muestran cambios la expresión del gen PPAR γ dependientes del tiempo de determinación, siendo que a las 24 h post-diferenciación el tratamiento del grupo C incrementó la expresión de PPAR γ comparado con grupos controles basal y vehículo ($p < 0.0001$) (**Figura 17**). Mientras que a las 72 h post-diferenciación se observó un incremento significativo en la expresión del receptor en los grupos B y C, comparado con los controles ($p < 0.0001$) (**Figura 18**).

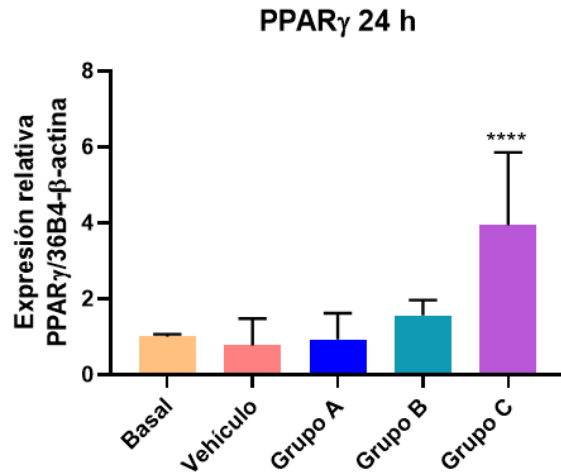


Figura 17. Expresión de PPAR γ en células 3T3-L1 tratadas con cócteles de EDC. Se muestra la expresión relativa a las 24 h post-diferenciación en los grupos control y grupos experimentales A, B y C. Los datos representan la media \pm DE de dos experimentos independientes. Los datos fueron analizados mediante ANOVA de una vía. Se indican las diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo basal (**** $p < 0.0001$).

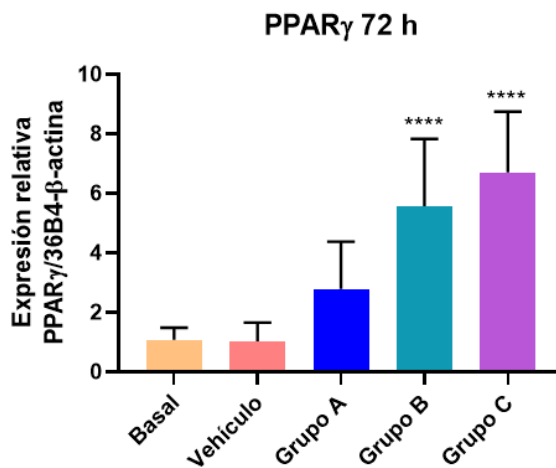


Figura 18. Expresión de PPAR γ en células 3T3-L1 tratadas con cócteles de EDC. Se muestra la expresión relativa a las 72h post-diferenciación en los grupos control y grupos experimentales A, B y C. Los datos representan la media \pm DE de dos experimentos independientes. Los datos fueron analizados mediante ANOVA de una vía. Se indican las diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo basal (**** $p < 0.0001$).

6.2 Efecto del tratamiento con cócteles de EDC sobre marcadores adipogénicos.

Para evaluar el efecto de cócteles de disruptores endocrinos en la expresión de marcadores adipogénicos, se evaluó la expresión de la proteína Glut-4, ya que es una proteína específica en adipocitos regulado por hormonas tiroideas y por PPAR γ , su función es regular el transporte de la glucosa para brindar sustratos para el metabolismo celular (Ferryhough *et al.* 2007). Los resultados muestran que el tratamiento con la menor dosis de EDC (grupo A) reduce la presencia de la proteína Glut-4 comparado con los controles basal y vehículo ($p < 0.05$), mientras que el tratamiento del grupo B induce un aumento significativo del Glut-4, comparado con los controles ($p < 0.05$) (Figura 19).

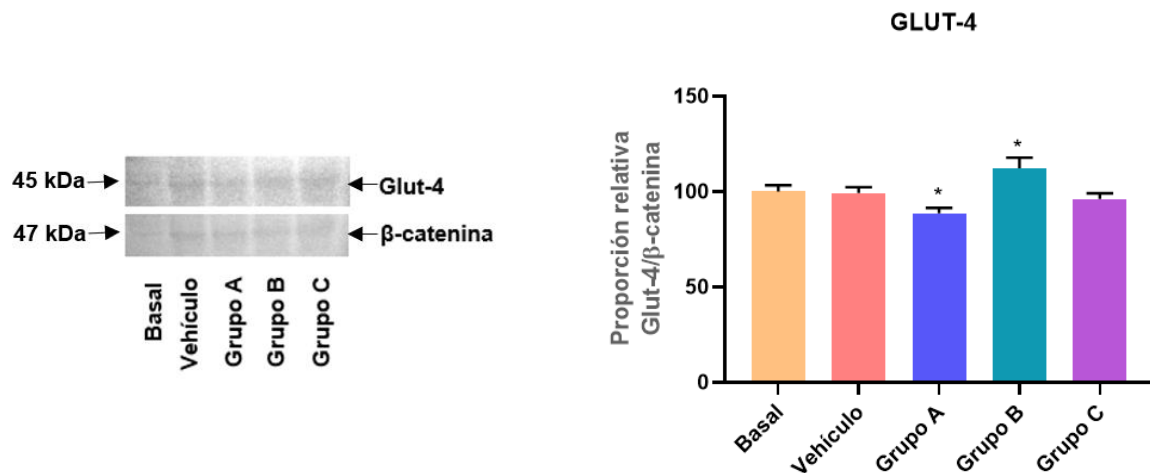


Figura 19. Efecto de EDC sobre la presencia de Glut-4. Se muestra el efecto de la mezcla de disruptores luego de 10 días de exposición durante la proliferación de 3T3-L1 sobre los niveles de proteína Glut-4, 8 días post-diferenciación en los grupos control y grupos experimentales A, B y C. Las barras representan la media \pm DE, $n=2$, analizados por ANOVA de una vía con post hoc Tukey. Se indican las diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo basal (* $p < 0.05$).

6.3 Efecto del tratamiento con cócteles de EDC en la acumulación de lípidos.

Para determinar el efecto del tratamiento con EDC sobre la acumulación de lípidos se empleó la técnica de tinción ORO para detectar la presencia de triglicéridos en adipocitos maduros y posteriormente se evaluó la saturación de grasa, el diámetro del lóculo de grasa y el diámetro celular mediante análisis de imagen (*ImageJ*). La evaluación de saturación de grasa mostró que el tratamiento con EDC (grupo A) aumento los niveles

de lípidos al compararlo con los grupos control ($p < 0.0001$), mientras que los grupos B y C también aumentaron los niveles de lípidos, en comparación con los controles ($p < 0.01$ y $p < 0.05$ respectivamente) (**Figura 20**). Y finalmente, el análisis del diámetro del lóculo de grasa mostró un aumento en todos los grupos experimentales (A, B y C), en comparación con el grupo basal y vehículo ($p < 0.0001$) (**Figura 21**).

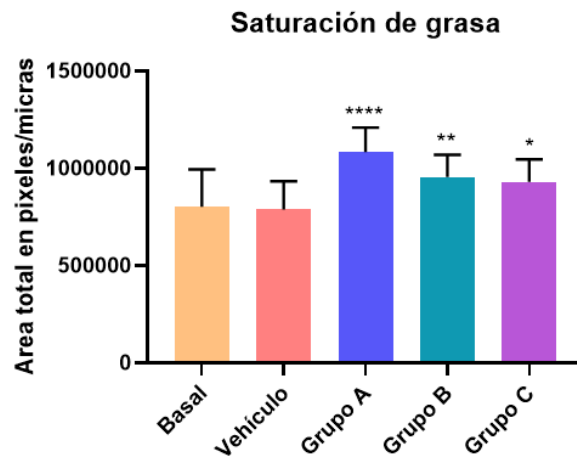


Figura 20. Efecto de mezcla de disruptores en la saturación de grasa. Se muestra el área total en pixeles/ micra de imágenes de células teñidas con rojo oleoso, capturadas 14 días post-diferenciación, las cuales fueron analizadas con el software ImageJ para determinar la saturación de grasa celular por campo, en los grupos control y grupos experimentales A, B y C. Los datos representan la media \pm DE de diez campos distintos de dos experimentos independientes. Los datos fueron analizados mediante ANOVA de una vía. Se indican las diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo basal (**** $p < 0.0001$) (** $p < 0.01$) (* $p < 0.05$).

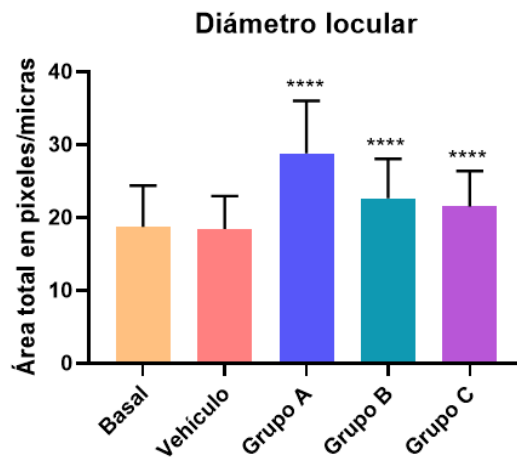


Figura 21. Efecto de mezcla de disruptores en el diámetro del lóculo de grasa. Se muestra el área total en pixeles/ micra de imágenes de células teñidas con rojo oleoso, capturadas 14 días post-diferenciación, las cuales fueron analizadas con el software ImageJ para determinar el diámetro locular en los grupos control y grupos experimentales A, B y C. Los datos representan la media \pm DE de diez campos distintos de dos experimentos independientes. Los datos fueron analizados mediante ANOVA de una vía. Se indican las diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo basal (**** $p < 0.0001$).

7. DISCUSIÓN

Los EDC son sustancias químicas que alteran la homeostasis hormonal, los disruptores BPA, MEHP, y BuP poseen actividad obesogénica al aumentar la acumulación de lípidos y el proceso de adipogénesis en tejido adiposo. Una vía de señalización que es afectada por los EDC es la dependiente de hormonas tiroideas (TH), las cuales poseen un rol importante en el metabolismo energético al regular genes implicados en la adipogénesis, lipogénesis, lipólisis y termogénesis. A la fecha, los efectos de los EDC han sido estudiados únicamente de manera individual y pocos estudios han evaluado sus efectos obesogénicos en combinaciones. En el presente estudio evaluamos si distintas combinaciones de EDC pueden alterar la vía de señalización tironino-dependiente en el proceso de adipogénesis.

Para ello empleamos la línea celular 3T3-L1 que es un modelo celular establecido para el estudio de la diferenciación adipogénica, y evaluamos el efecto del tratamiento con distintas mezclas de EDC, grupo A: 0.01 nM BPA, 0.1 μ M BuP y 0.3 μ M MEHP, grupo B: 0.1 nM BPA, 1 μ M BuP y 3 μ M MEHP y grupo C: 1 nM BPA, 10 μ M BuP y 30 μ M MEHP; durante la etapa de proliferación celular. Posteriormente, las células fueron diferenciadas hacia adipocitos y se evaluaron los cambios inducidos a nivel de la expresión génica, marcadores adipogénicos y acumulación de triglicéridos.

Los resultados muestran una inhibición en la expresión del receptor TR α en los grupos tratados con distintas concentraciones de las mezclas de EDC (A, B y C) en comparación con los grupos control, lo que indica que estos cocteles inducen un efecto represor al disminuir la expresión del gen TR α a distintos tiempos de la adipogénesis.

Algunos estudios han estudiado el efecto de los EDC en la expresión o actividad de los receptores TR. En un estudio realizado por Kassotis *et al.*, evaluaron el efecto de extractos de polvo (que contenían mezcla de retardantes de llama bromados y organofosforados) en la actividad del receptor TR β ; y observaron que las mezclas de EDC antagonizaban la actividad del receptor, lo cual favorecía la acumulación de triglicéridos en adipocitos maduros (Kassotis *et al.* 2019). Asimismo, el tratamiento de renacuajos con BPA (100 nM-10 000 nM) durante la etapa de pre-metamorfosis (etapa 54), indujo un efecto antagónico en la expresión de genes TH-dependientes de respuesta

directa y tardía de la metamorfosis (Heimeier *et al.*, 2009); de igual forma, Zhang *et al.* mostraron que el BPA induce un efecto inhibitorio en la expresión de genes tironino-dependientes empleando dosis de 1000 nM BPA en renacuajos de *Pelophylax nigromaculatus* (Zhang *et al.*, 2018). Por otro lado, se ha descrito una inducción en la expresión génica en cerebro de renacuajos con dosis de 10 nM de BPA (Niu *et al.*, 2021), lo cual sugiere que el efecto del BPA en vías de señalización responsivas a TH dependerá de la concentración del disruptor.

En relación al MEHP, se ha descrito que actúa como agonista parcial del TR α e induce crecimiento de células GH3 (Kambia *et al.*, 2021), mientras que el BuP modifica la expresión de TH-dependientes: Dio1 y TPO en tiroides de rata (Gogoi y Kalita, 2020), y aunque aún no se ha descrito el mecanismo de acción de dichos efectos, es posible que en parte se encuentren mediados por TRs.

Nuestros resultados coinciden con los efectos observados por Kassotis *et al.*, al encontrar un efecto inhibitorio en la expresión del receptor TR β por el tratamiento con mezclas de distintos EDC. El receptor TR α es uno de los principales mediadores de los efectos biológicos de la T3 en la adipogénesis, presenta un aumento en su expresión a las 24 y 72 h de la diferenciación, por lo que la disminución del TR α durante la etapa de adipogénesis implicaría una alteración de los genes regulados por T3 que son de gran relevancia en el proceso de adipogénesis, como PPAR γ , C/EBP α y Glut-4 (Kassotis *et al.* 2019; Lee, 2017; Obregón, 2008; Fu *et al.* 2005).

Con respecto a los resultados obtenidos sobre el efecto de las distintas mezclas de EDC en la expresión de PPAR γ , se observó un aumento significativo en el grupo C; y en los grupos B y C a las 24 y 72h post diferenciación, respectivamente. El aumento de PPAR γ provocaría un incremento de las enzimas encargadas de síntesis de ácidos grasos como FAS y SCD1, así como de Ap2 y Glut-4; lo que favorecería el aumento en la acumulación de lípidos y diámetro del lóculo lipídico (Obregon, 2008). En estudios previos realizados en células 3T3-L1 que fueron tratadas con los distintos disruptores BPA, MEHP o BuP, se determinó un aumento en la expresión de PPAR γ y un incremento en la acumulación de lípidos en los adipocitos expuestos (Ariemma *et al.*, 2016; Hao *et al.*, 2012. y Hu *et al.*, 2013). En este sentido, sería interesante evaluar los efectos

individuales de los EDC empleados para determinar si el efecto observado en nuestro estudio es un efecto sinérgico sobre el gen PPARG.

El análisis de acumulación de triglicéridos en el adipocito mostró una mayor acumulación en las muestras del grupo A, seguido del grupo B y C, a los 14 días de post-diferenciación. Este aumento en la acumulación de lípidos en los adipocitos ha sido observado anteriormente por nuestro grupo de trabajo con los grupos B y C (Guerrero-Meza *et al.*, 2020), bajo una exposición individual a los EDC (Ariemma *et al.*, 2016; Hao *et al.*, 2012. y Hu *et al.*, 2013) y al utilizar mezclas de EDC que contienen BPA (Kassotis *et al.* 2019). Nuestro estudio muestra un efecto dosis-dependiente en la acumulación de lípidos, siendo mayor el efecto con la dosis más baja de EDC, la cual se encuentra dentro de los límites de exposición seguros establecidos por organismos de regulación sanitaria (FDA, 2021; EFSA, 2019). En cuanto al análisis del diámetro del loculo de grasa en los adipocitos se observó un incremento en todos los grupos tratados (A, B y C), lo cual se puede comparar con los resultados obtenidos anteriormente bajo una exposición individual a los EDC (Ariemma *et al.*, 2016; Taxving *et al.*, 2012) y resultados reportados anteriormente por nuestro equipo de trabajo con los grupos B y C (Guerrero-Meza *et al.*, 2020). Por lo tanto, nuestro estudio muestra un incremento en el diámetro de los lóculos de los adipocitos a dosis bajas de los EDC que se encuentran en los límites seguros de exposición regulados por la FDA y EFSA (FDA, 2021; EFSA, 2019).

Finalmente, al analizar la presencia de la proteína Glut-4 a los 8 días post-diferenciación se observó una disminución en la expresión en el grupo A y un aumento en el grupo B. Estudios previos han observado que el PPAR γ reprime la actividad del promotor Glut-4 y reduce la presencia de la proteína (esto fue observado en el grupo A de nuestros resultados), lo cual se ha asociado con el desarrollo de resistencia a la insulina y obesidad (Armoni *et al.*, 2003; Virtue *et al.*, 2018). Por otro lado, en el grupo B se observó aumento de Glut-4, lo que promovería la captación de glucosa en la célula (Sun, *et al.* 2021). La regulación del metabolismo de la glucosa resulta ser compleja en un contexto de exposición múltiple a EDC, por lo que sería relevante estudiar la regulación de la expresión del gen GLUT4 y la captación de glucosa durante la adipogénesis, bajo una exposición a dosis bajas de EDC, y profundizar en su posible

implicación en el desarrollo de comorbilidades asociadas a obesidad como resistencia a la insulina y diabetes.

Resulta de gran importancia continuar con el estudio de las vías de señalización alteradas por el tratamiento con distintas combinaciones de EDC, como aquellas dependientes de hormonas peptídicas como hormona del crecimiento (GH) y esteroideas, que podrían ser blanco molecular de los EDC empleados en nuestro estudio, lo cual favorecerá el incremento en la acumulación de triglicéridos. Asimismo, es importante evaluar el efecto individual de los EDC y profundizar en los mecanismos moleculares implicados empleando agonistas/antagonistas y herramientas moleculares de silenciamiento genético que nos permitan comprender el efecto obesogénico de la exposición múltiple a EDC.

En conjunto, nuestro estudio muestra que la exposición a dosis bajas de mezclas de EDC durante la etapa de proliferación celular altera la vía señalización tironino-dependiente, y modula la expresión de marcadores adipogénicos y la acumulación de lípidos en adipocitos, por lo que la señalización dependiente de TH podría ser uno de los mecanismos moleculares involucrados en los efectos obesogénicos de los EDC.

8. CONCLUSIÓN

La exposición a cócteles de disruptores endocrinos disminuye la expresión del gen TR α , a las 24 y 72 h post-diferenciación adipogénica, y aumenta la expresión de PPAR γ de forma dosis-dependiente en células 3T3-L1.

La exposición a cócteles de disruptores endocrinos altera la expresión de la proteína Glut-4 y aumenta la concentración de lípidos de forma dosis dependiente en adipocitos.

9. BIBLIOGRAFÍA

Ariemma F, D'Esposito V, Liguoro D, Oriente F, Cabaro S, Liotti A, et al., 2016. Low-Dose Bisphenol-A Impairs Adipogenesis and Generates Dysfunctional 3T3-L1 Adipocytes. *PLoS One.*; 11(3): e0150762. doi: 10.1371/journal.pone.0150762.

Armoni M, Kritz N, Harel C, Bar-Yoseph F, Chen H, Quon MJ, Karnieli E. 2003. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma represses GLUT4 promoter activity in primary adipocytes, and rosiglitazone alleviates this effect. *J Biol Chem.*; 278(33):30614-23. doi: 10.1074/jbc.M304654200.

Augustin R. 2010. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life.*; 62(5):315-33. doi: 10.1002/iub.315.

Aydemir D, Öztaşçı B, Barlas N, Ulusu NN. 2019. Effects of butylparaben on antioxidant enzyme activities and histopathological changes in rat tissues. *Arh Hig Rada Toksikol.*; 70(4):315-324. doi: 10.2478/aiht-2019-70-3342.

Programa de control de calidad de ácidos nucleicos. 2020. Banco Nacional de ADN Carlos III (Universidad de Salamanca). www.bancoadn.org.

Baralić K, Buha Djordjevic A, Živančević K, Antonijević E, Anđelković M, Javorac D, et al., 2020. Toxic Effects of the Mixture of Phthalates and Bisphenol A-Subacute Oral Toxicity Study in Wistar Rats. *Int J Environ Res Public Health.*; 17(3):746. doi: 10.3390/ijerph17030746.

Barquera S, Rivera JA. 2020. Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. *Lancet Diabetes Endocrinol.*; 8(9):746-747. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30269-2.

Becerril-Campos, AA, Ocampo-Anguiano PV y Ahumada-Solórzano SM. 2021. Efecto protector de la hoja de frijol en el desarrollo de hígado graso no alcohólico. *Revista científica Nthe, CONCYTEQ ISSN 2007-9079.*

Berge TLL, Lygre GB, Lie SA, Lindh CH, Björkman L. 2019. Bisphenol A in human saliva and urine before and after treatment with dental polymer-based restorative materials. *Eur J Oral Sci.*;127(5):435-444. doi: 10.1111/eos.12647.

Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B, Ribeiro MO, Fonseca TL, Fernandes GW, *et al.*, 2019. Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. *Endocr Rev.*; 40(4):1000-1047. doi: 10.1210/er.2018-00275.

Biemann R, Fischer B, Navarrete Santos A. 2014. Adipogenic effects of a combination of the endocrine-disrupting compounds bisphenol A, diethylhexylphthalate, and tributyltin. *Obes Facts.*; 7(1):48-56. doi: 10.1159/000358913.

Boucher JG, Husain M, Rowan-Carroll A, Williams A, Yauk CL, Atlas E. 2014. Identification of mechanisms of action of bisphenol a-induced human preadipocyte differentiation by transcriptional profiling. *Obesity (Silver Spring)*; 22(11):2333-43. doi: 10.1002/oby.20848.

Bourez S, Van den Daelen C, Le Lay S, Poupaert J, Larondelle Y, Thomé JP, *et al.*, 2013. The dynamics of accumulation of PCBs in cultured adipocytes vary with the cell lipid content and the lipophilicity of the congener. *Toxicol Lett.*; 216(1):40-6. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.09.027.

Braun D, Schweizer U. 2018. Thyroid Hormone Transport and Transporters. *Vitam Horm.*; 106:19-44. doi: 10.1016/bs.vh.2017.04.005.

Caballero B. 2019. Humans against Obesity: Whom Will Win? *Adv Nutr.*; 10(suppl_1): S4-S9. doi: 10.1093/advances/nmy055.

Chawla A, Schwarz EJ, Dimaculangan DD, Lazar MA. 1994. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology.*; 135(2):798-800. doi: 10.1210/endo.135.2.8033830.

Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. 2010. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev.* 2010 Apr;31(2):139-70. doi: 10.1210/er.2009-0007.

Chiang HC, Kuo YT, Shen CC, Lin YH, Wang SL, Tsou TC. 2016. Mono(2-ethylhexyl) phthalate accumulation disturbs energy metabolism of fat cells. *Arch Toxicol.*; 90(3):589-601. doi: 10.1007/s00204-014-1446-9.

Citterio CE, Targovnik HM, Arvan P. 2019. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat Rev Endocrinol.*; 15(6):323-338. doi: 10.1038/s41574-019-0184-8.

Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. 1993. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.*; 101(5):378-84. doi: 10.1289/ehp.93101378.

Crews D, McLachlan JA. 2006. Epigenetics, evolution, endocrine disruption, health, and disease. *Endocrinology.*; 147(6 Suppl): S4-10. doi: 10.1210/en.2005-1122.

Crewe C, Zhu Y, Paschoal VA, Joffin N, Ghaben AL, Gordillo R, *et al.* 2019 SREBP-regulated adipocyte lipogenesis is dependent on substrate availability and redox modulation of mTORC1. *JCI Insight*; 5(15):e129397. doi: 10.1172/jci.insight.129397.

Cvoro A, Bajic A, Zhang A, Simon M, Golic I, Sieglaff DH, *et al.*, 2016. Ligand Independent and Subtype-Selective Actions of Thyroid Hormone Receptors in Human Adipose Derived Stem Cells. *PLoS One.*; 11(10):e0164407. doi: 10.1371/journal.pone.0164407.

Darbre PD. 2017. Endocrine Disruptors and Obesity. *Curr Obes Rep.*; 6(1):18-27. doi: 10.1007/s13679-017-0240-4.

Darras VM. 2021. Deiodinases: How Nonmammalian Research Helped Shape Our Present View. *Endocrinology.*; 162(6):bqab039. doi: 10.1210/endocr/bqab039.

Desai M, Ferrini MG, Jellyman JK, Han G, Ross MG. 2018. In vivo and in vitro bisphenol A exposure effects on adiposity. *J Dev Orig Health Dis*; 9(6):678-687. doi: 10.1017/S2040174418000600.

Denver RJ, Williamson KE. 2009. Identification of a thyroid hormone response element in the mouse Kruppel-like factor 9 gene to explain its postnatal expression in the brain. *Endocrinology.*; 150(8):3935-43. doi: 10.1210/en.2009-0050.

Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, *et al.*, 2009. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*; 30(4):293-342. doi: 10.1210/er.2009-0002.

EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids), 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *EFSA Journal* 2015;13(1):3978, 23 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.3978.

EFSA CEP Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids), Silano V, Barat Baviera JM, Bolognesi C, Chesson A, Cocconcelli PS, Crebelli R, *et al.*, 2019. Scientific Opinion on the update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DINP) and di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. *EFSA Journal* 2019;17(12):5838, 85 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5838>.

Egusquiza RJ, Blumberg B. 2020. Environmental Obesogens and Their Impact on Susceptibility to Obesity: New Mechanisms and Chemicals. *Endocrinology*; 161(3):bqaa024. doi: 10.1210/endo/bqaa024.

El-Jack AK, Hamm JK, Pilch PF, Farmer SR. 1999. Reconstitution of insulin-sensitive glucose transport in fibroblasts requires expression of both PPAR γ and C/EBP α . *J Biol Chem*.; 274(12):7946-51. doi: 10.1074/jbc.274.12.7946.

Esteve Ràfols M. 2014. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr*.; 61(2):100-12. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2013.03.011.

Fernyhough ME, Okine E, Hausman G, Vierck JL, Dodson MV. 2007. PPAR γ and GLUT-4 expression as developmental regulators/markers for preadipocyte differentiation into an adipocyte. *Domest Anim Endocrinol*.; 33(4):367-78. doi: 10.1016/j.domaniend.2007.05.001

Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. 2007. Metabolism of phthalates in humans. *Mol Nutr Food Res*.; 51(7):899-911. doi: 10.1002/mnfr.200600243.

Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. 2020. The colors of adipose tissue. *Gac Med Mex*.; 156(2):142-149. English. doi: 10.24875/GMM.M20000356.

Fu M, Sun T, Bookout AL, Downes M, Yu RT, Evans RM, Mangelsdorf DJ. 2005. A Nuclear Receptor Atlas: 3T3-L1 adipogenesis. *Mol Endocrinol.*; 19(10):2437-50. doi: 10.1210/me.2004-0539.

García-Mayor RV, Larrañaga Vidal A, Docet Caamaño MF, Lafuente Giménez A. 2012. Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos [Endocrine disruptors and obesity: obesogens]. *Endocrinol Nutr.*; 59(4):261-7. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2011.11.008.

Ghaben AL, Scherer PE. 2019. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol.*; 20(4):242-258. doi: 10.1038/s41580-018-0093-z.

Griffin MD, Pereira SR, DeBari MK, Abbott RD. 2020. Mechanisms of action, chemical characteristics, and model systems of obesogens. *BMC Biomed Eng.*; 2:6. doi: 10.1186/s42490-020-00040-6.

Gogoi P, Kalita JC. 2020. Effects of butylparaben exposure on thyroid peroxidase (TPO) and type 1 iodothyronine deiodinase (D1) in female Wistar rats. *Toxicology.*; 443:152562. doi: 10.1016/j.tox.2020.152562

Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, *et al.*, 2015. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.*; 36(6):E1-E150. doi: 10.1210/er.2015-1010.

Guerrero-Meza FM, Hernández-Puga AG, Sánchez-Tusie AA, Ahumada-Solorzano SM, Vergara Castañeda HA, Solís Sáinz JC. 2020. Análisis de los efectos de distintas combinaciones de bisfenol-A, mono(2-etilhexil) ftalato y butilparabeno en la regulación genética y morfológica durante la adipogénesis en modelo in vitro. (Tesis de maestría). Universidad Autónoma de Querétaro.

Hafidi ME, Buelna-Chontal M, Sánchez-Muñoz F, Carbó R. 2019. Adipogenesis: A Necessary but Harmful Strategy. *Int J Mol Sci.*; 20(15):3657. doi: 10.3390/ijms20153657.

Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. 2017. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ . *Future Cardiol.*; 13(3):279-296. doi: 10.2217/fca-2017-0019.

Hao C, Cheng X, Xia H, Ma X. 2012. The endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl) phthalate promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice. *Biosci Rep.*; 32(6):619-29. doi: 10.1042/BSR20120042. Erratum in: *Biosci Rep.* 2013;33(1):185.

Heimeier RA, Das B, Buchholz DR, Shi YB. 2009. The xenoestrogen bisphenol A inhibits postembryonic vertebrate development by antagonizing gene regulation by thyroid hormone. *Endocrinology*; 150(6):2964-73. doi: 10.1210/en.2008-1503.

Heindel JJ. 2003. Endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Toxicol Sci.*;76(2):247-9. doi: 10.1093/toxsci/kfg255.

Heindel JJ, Blumberg B. 2019. Environmental Obesogens: Mechanisms and Controversies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*; 59:89-106. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021304.

Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. 1971. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in Young women. *N Engl J Med.*;284(15):878-81. doi: 10.1056/NEJM197104222841604.

Hu P, Chen X, Whitener RJ, Boder ET, Jones JO, Porollo A, Chen J, Zhao L. 2013. Effects of parabens on adipocyte differentiation. *Toxicol Sci.*; 131(1):56-70. doi: 10.1093/toxsci/kfs262.

Hu P, Overby H, Heal E, Wang S, Chen J, Shen CL, Zhao L. 2017. Methylparaben and butylparaben alter multipotent mesenchymal stem cell fates towards adipocyte lineage. *Toxicol Appl Pharmacol.*; 329:48-57. doi: 10.1016/j.taap.2017.05.019.

Kambia N, Séverin I, Farce A, Dahbi L, Dine T, Moreau E, *et al.* 2021. Comparative Effects of Di-(2-ethylhexyl) phthalate and Di-(2-ethylhexyl) terephthalate Metabolites on Thyroid Receptors: In Vitro and In Silico Studies. *Metabolites.*; 11(2):94. doi: 10.3390/metabo11020094.

Karapanou O, Papadimitriou A. 2011. Thyroid hormone transporters in the human. *Hormones (Athens).*;10(4):270-9. doi: 10.14310/horm.2002.1318.

Kim MJ, Park YJ. 2019 Bisphenols and Thyroid Hormone. *Endocrinol Metab (Seoul).*; 34(4):340-348. doi: 10.3803/EnM.2019.34.4.340.

Kassotis CD, Kollitz EM, Hoffman K, Sosa JA, Stapleton HM. 2019. Thyroid receptor antagonism as a contributory mechanism for adipogenesis induced by environmental mixtures in 3T3-L1 cells. *Sci Total Environ*; 666:431-444. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.02.273.

Kraus NA, Ehebauer F, Zapp B, Rudolphi B, Kraus BJ, Kraus D. 2016. Quantitative assessment of adipocyte differentiation in cell culture. *Adipocyte*.; 5(4):351-358. doi: 10.1080/21623945.2016.1240137.

Köhrle J. 2018. Thyroid Hormones and Derivatives: Endogenous Thyroid Hormones and Their Targets. *Methods Mol Biol.*; 1801:85-104. doi:10.1007/978-1-4939-7902-8_9.

Konieczna A, Rutkowska A, Rachoń D. 2015. Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Rocz Panstw Zakl Hig.*;66(1):5-11.

La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, *et al.*, 2020. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol.*; 16(1):45-57. doi: 10.1038/s41574-019-0273-8.

Lee J, Ahn YA, Choi K, Park J, Moon HB, Choi G, *et al.*, 2019. Bisphenol A in infant urine and baby-food samples among 9- to 15-month-olds. *Sci Total Environ.*;697:133861. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.133861

Lee J, Choi K, Park J, Moon HB, Choi G, Lee JJ, *et al.*, 2018. Bisphenol A distribution in serum, urine, placenta, breast milk, and umbilical cord serum in a birth panel of mother-neonate pairs. *Sci Total Environ.*;626:1494-1501. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.042.

Lee JE, Schmidt H, Lai B, Ge K. 2019. Transcriptional and Epigenomic Regulation of Adipogenesis. *Mol Cell Biol.*; 39(11): e00601-18. doi: 10.1128/MCB.00601-18.

Lee MJ. 2017. Hormonal Regulation of Adipogenesis. *Compr Physiol.*;7(4):1151-1195. doi: 10.1002/cphy.c160047.

Li S, Washburn KA, Moore R, Uno T, Teng C, Newbold RR, *et al.*, 1997. Developmental exposure to diethylstilbestrol elicits demethylation of estrogen-responsive lactoferrin gene in mouse uterus. *Cancer Res.*; 57(19):4356-9.

- Lu C, Cheng SY. 2010. Thyroid hormone receptors regulate adipogenesis and carcinogenesis via crosstalk signaling with peroxisome proliferator-activated receptors. *J Mol Endocrinol.*; 44(3):143-54. doi: 10.1677/JME-09-0107.
- Luongo C, Dentice M, Salvatore D. 2019. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.*; 15(8):479-488. doi: 10.1038/s41574-019-0218-2.
- Mantzouki C, Bliatka D, Iliadou PK, Margeli A, Papassotiriou I, Mastorakos G, *et al.*, 2019. Serum Bisphenol A concentrations in men with idiopathic infertility. *Food Chem Toxicol.*;125:562-565. doi: 10.1016/j.fct.2019.02.016.
- McAninch EA, Bianco AC. 2014. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. *Ann N Y Acad Sci.*; 1311:77-87. doi: 10.1111/nyas.12374.
- McLachlan JA, Newbold RR, Bullock BC. 1980. Long-term effects on the female mouse genital tract associated with prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Cancer Res.*; 40(11):3988-99.
- Mendoza A, Hollenberg AN. 2017. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.*; 173:135-145. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.012.
- Mileva G, Baker SL, Konkle AT, Bielajew C.2014. Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior. *Int J Environ Res Public Health.*; 11(7):7537-61. doi: 10.3390/ijerph110707537.
- Moseti D, Regassa A, Kim WK. 2016. Molecular Regulation of Adipogenesis and Potential Anti-Adipogenic Bioactive Molecules. *Int J Mol Sci*; 17(1):124. doi: 10.3390/ijms17010124.
- Mota de Sá P, Richard AJ, Hang H, Stephens JM. 2017. Transcriptional Regulation of Adipogenesis. *Compr Physiol.*; 7(2):635-674. doi: 10.1002/cphy.c160022.
- Mullur R, Liu YY, Brent GA. 2014. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014 Apr;94(2):355-82. doi: 10.1152/physrev.00030.2013.

Murawska-Ciałowicz E. 2017. Adipose tissue - morphological and biochemical characteristic of different depots. *Postepy Hig Med Dosw (Online).*; 71(0):466-484. doi: 10.5604/01.3001.0010.3829.

Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, Bullock BC, Haseman J, McLachlan JA. 1998. Increased tumors but uncompromised fertility in the female descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis.* 19(9):1655-63. doi: 10.1093/carcin/19.9.1655.

Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, Bullock BC, Haseman J, McLachlan JA. 2000. Proliferative lesions and reproductive tract tumors in male descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis.*;21(7):1355-63.

Nilsson M, Fagman H. 2017. Development of the thyroid gland. *Development.*; 144(12):2123-2140. doi: 10.1242/dev.145615.

Niu Y, Zhu M, Dong M, Li J, Li Y, Xiong Y, Liu P, Qin Z. 2021. Bisphenols disrupt thyroid hormone (TH) signaling in the brain and affect TH-dependent brain development in *Xenopus laevis*. *Aquat Toxicol.*; 237:105902. doi: 10.1016/j.aquatox.2021.105902.

Nowak K, Ratajczak-Wrona W, Górská M, Jabłońska E. 2018. Parabens and their effects on the endocrine system. *Mol Cell Endocrinol.*; 474:238-251. doi: 10.1016/j.mce.2018.03.014.

Obregon MJ. 2008. Thyroid hormone and adipocyte differentiation. *Thyroid.*; 18(2):185-95. doi: 10.1089/thy.2007.0254.

Obregon MJ. 2014. Adipose tissues and thyroid hormones. *Front Physiol.*; 5:479. doi: 10.3389/fphys.2014.00479.

OCDE. 2021. "Población con sobrepeso u obesidad" (indicador), <https://doi.org/10.1787/86583552-en> (consultado el 13 de septiembre de 2021).

OMS, Obesidad y sobrepeso. 2021. [Internet] [Consultado el 12 de septiembre del 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. 2016. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol.*; 6(3):1387-428. doi: 10.1002/cphy.c150027.

Petrakis D, Vassilopoulou L, Mamoulakis C, Psycharakis C, Anifantaki A, Sifakis S, *et al.* 2017. Endocrine Disruptors Leading to Obesity and Related Diseases. *Int J Environ Res Public Health.*; 14(10):1282. doi: 10.3390/ijerph14101282.

Petric Z, Ružić J, Žuntar I. 2021. The controversies of parabens - an overview nowadays. *Acta Pharm.*; 71(1):17-32. doi: 10.2478/acph-2021-0001.

Rzehak P, Saffery R, Reischl E, Covic M, Wahl S, Grote, *et al.* 2016. Closo-Monasterolo R, Verduci E, Riva E, Socha P, Gruszfeld D, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study group. Maternal Smoking during Pregnancy and DNA-Methylation in Children at Age 5.5 Years: Epigenome-Wide-Analysis in the European Childhood Obesity Project (CHOP) Study. *PLoS One.*; 11(5):e0155554. doi: 10.1371/journal.pone.0155554.

Saponaro F, Sestito S, Runfola M, Rapposelli S, Chiellini G. 2020. Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TR β) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders. *Front Med (Lausanne).*; 7:331. doi: 10.3389/fmed.2020.00331.

Sarjeant K, Stephens JM. 2012 Adipogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*; 4(9):a008417. doi: 10.1101/cshperspect.a008417.

Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. 2021. Physiology, Thyroid Hormone. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.

Shoaito H, Petit J, Chissey A, Auzeil N, Guibourdenche J, Gil S, *et al.*, 2019 The Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ) in Mono(2-ethylhexyl) Phthalate (MEHP)-Mediated Cytotrophoblast Differentiation. *Environ Health Perspect.*; 127(2):27003. doi: 10.1289/EHP3730.

Silva BS, Bertasso IM, Pietrobon CB, Lopes BP, Santos TR, Peixoto-Silva N, *et al.*, 2019.Oliveira E, Moura EG, Lisboa PC. Effects of maternal bisphenol A on behavior, sex

steroid and thyroid hormones levels in the adult rat offspring. *Life Sci.*; 218:253-264. doi: 10.1016/j.lfs.2018.12.039.

Simmen FA, Alhallak I, Simmen RCM. 2020. Malic enzyme 1 (ME1) in the biology of cancer: it is not just intermediary metabolism. *J Mol Endocrinol.*; 65(4):R77-R90. doi: 10.1530/JME-20-0176.

Sinha RA, Singh BK, Yen PM. 2018. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol.*;14(5):259-269. doi: 10.1038/nrendo.2018.10.

Solís JC, Orozco A, García C, Robles-Osorio L, Valverde C. 2011, Bioactividad de las hormonas tiroideas. Importancia clínica de los transportadores de membrana, de las desyodasas y de los receptores nucleares [Bioactivity of thyroid hormones. Clinical significance of membrane transporters, deiodinases and nuclear receptors]. *Rev Invest Clin.*; 63(3):287-308. Spanish.

Spike AJ, Rosen JM. 2020. C/EBP β Isoform Specific Gene Regulation: It's a Lot more Complicated than you Think! *J Mammary Gland Biol Neoplasia.*; 25(1):1-12. doi: 10.1007/s10911-020-09444-5.

Ståhlberg N, Merino R, Hernández LH, Fernández-Pérez L, Sandelin A, Engström P, et al., 2005. Exploring hepatic hormone actions using a compilation of gene expression profiles. *BMC Physiol.*;5(1):8. doi: 10.1186/1472-6793-5-8.

Tang QQ, Zhang JW, Daniel Lane M. 2004. Sequential gene promoter interactions of C/EBP β , C/EBP α , and PPAR γ during adipogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.*; 319(1):235-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.04.176.

Taxvig C, Dreisig K, Boberg J, Nellemann C, Schelde AB, Pedersen D, Boergesen M, et al. 2012. Differential effects of environmental chemicals and food contaminants on adipogenesis, biomarker release and PPAR γ activation. *Mol Cell Endocrinol.*; 361(1-2):106-15. doi: 10.1016/j.mce.2012.03.021.

UNICEF, WHO, The World Bank Group. Joint child malnutrition estimates levels and trends in child malnutrition: key findings of the (edición 2020). [Internet] [consultado el 12 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/jme-2020-edition>.

Vázquez-Velázquez V, Laviada-Molina H, García-García E, Sandoval-Diez E, Mancillas-Adame L. 2021. Perceptions, Attitudes, and Barriers to Obesity Care in Mexico: Data From the ACTION-IO Study. *Obesity (Silver Spring).*; 29(2):317-326. doi: 10.1002/oby.23077.

Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. 2019. Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad [Adipose tissue: immune function and alterations caused by obesity]. *Rev Alerg Mex.*; 66(3):340-353. Spanish. doi: 10.29262/ram.v66i3.589.

Veiga-Lopez A, Pu Y, Gingrich J, Padmanabhan V. 2018. Obesogenic Endocrine Disrupting Chemicals: Identifying Knowledge Gaps. *Trends Endocrinol Metab.*; 29(9):607-625. doi: 10.1016/j.tem.2018.06.003.

Virtue S, Petkevicius K, Moreno-Navarrete JM, Jenkins B, Hart D, Dale M, *et al.* 2018. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ 2 Controls the Rate of Adipose Tissue Lipid Storage and Determines Metabolic Flexibility. *Cell Rep.*; 24(8):2005-2012.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.063.

Von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W Jr. 2002. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol.*; 156(10):954-61. doi: 10.1093/aje/kwf128.

Wang W, Seale P. 2016. Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol.*; 17(11):691-702. doi: 10.1038/nrm.2016.96.

Wazir U, Mokbel K. 2019. Bisphenol A: A Concise Review of Literature and a Discussion of Health and Regulatory Implications. *In Vivo.*; 33(5):1421-1423. doi: 10.21873/invivo.11619.

Weiss JM, Gustafsson Å, Gerde P, Bergman Å, Lindh CH, Krais AM. 2018. Daily intake of phthalates, MEHP, and DINCH by ingestion and inhalation. *Chemosphere.*; 208:40-49. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.05.094.

Weikum ER, Liu X, Ortlund EA. 2018. The nuclear receptor superfamily: A structural perspective. *Protein Sci.*;27(11):1876-1892. doi: 10.1002/pro.3496.

Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. 2020. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and

strategies for prevention. Rev Endocr Metab Disord.; 21(1):127-147. doi: 10.1007/s11154-019-09521-z.

Zhang YF, Ren XM, Li YY, Yao XF, Li CH, Qin ZF, Guo LH. 2018. Bisphenol A alternatives bisphenol S and bisphenol F interfere with thyroid hormone signaling pathway in vitro and in vivo. Environ Pollut.; 237:1072-1079. doi: 10.1016/j.envpol.2017.11.027.

Zebisch K, Voigt V, Wabitsch M, Brandsch M. 2012. Protocol for effective differentiation of 3T3-L1 cells to adipocytes. Anal Biochem.; 425(1):88-90. doi: 10.1016/j.ab.2012.03.005.

10. ANEXOS

Tabla 7. Participaciones en congresos y publicaciones

EXPOSICIONES EN CONGRESOS Y/O PUBLICACIONES	FECHA	DOCUMENTO RECIBIDO	TEMA DE EXPOSICIÓN	INSTITUCIÓN QUE OTORGA/ LUGAR DEL EVENTO
Foro de investigación y posgrado	12-17/Abr/2021	Constancia (participación, cartel digital)	"Efecto de la exposición a cócteles de disruptores endocrinos en vías de señalización tironino-dependientes durante la adipogénesis <i>in vitro</i> "	Facultad de Medicina, UAQ.
Seminario de investigación 2021	28/Abr/2021	Constancia (participación exposición oral)	"Efecto de la exposición a cócteles de disruptores endocrinos en vías de señalización tironino-dependientes durante la adipogénesis <i>in vitro</i> "	Facultad de Medicina, UAQ.
Primer coloquio en ciencia biomédica y Diagnóstico molecular	6-7/May/ 2021	Constancia (participación exposición oral) Segundo lugar	"Efecto de la exposición a cócteles de disruptores endocrinos en vías de señalización tironino-dependientes durante la adipogénesis <i>in vitro</i> "	Universidad Autónoma de Querétaro
Segundo coloquio en ciencia biomédica y Diagnóstico molecular	5-6/May/ 2022	Constancia (participación exposición oral) Segundo lugar	"Efecto de la exposición a cócteles de disruptores endocrinos en vías de señalización tironino-dependientes durante la adipogénesis <i>in vitro</i> "	Universidad Autónoma de Querétaro
7mo. Foro estatal de investigación en salud	31/Ago- 1 y 2/Sep/2022	Constancia (participación oral) Primer lugar	"La exposición a cócteles de disruptores endocrinos altera la expresión del receptor TR durante la adipogénesis"	Secretaria de salud- SESEQ
Escrito de artículo de difusión	Edición Mayo/2022	Publicado en revista "GACETA UAQ"	Disruptores endocrinos y embarazo	Revista "GACETA UAQ"

10.1. Evidencia de participaciones en congresos y publicaciones



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina



Reconocimiento
a:

Maritza Cuevas Cruz
Director/a: Ana Gabriela Hernández Puga

Colaboradores: Fernando Manuel Guerrero Meza, Pablo García Solís, María Carlota García Gutiérrez

Por su valiosa participación en CARTEL DIGITAL/GALERIA en el Foro de Investigación y Posgrado de la Facultad de Medicina 2021-1 del 12-17 de abril. Valor 20 hrs.


DRA. GUADALUPE ZALDIVAR LEÍDO DE LARREA
Directora


DR. NICOLÁS CAMACHO CALDERÓN
Jefatura de Investigación y Posgrado


DRA. ROSA MARTHA PÉREZ SERRANO
Coordinación de investigación de posgrado




Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias en Neurometabolismo
Maestría y Doctorado en Ciencias en Biomedicina
Seminario de Investigación 2021-1





Otorga la presente constancia a Maritza Cuevas, alumna de la Maestría en Ciencias en Biomedicina, quien presentó el seminario titulado "Efecto de la exposición a cócteles de disruptores endocrinos en vías de señalización tironino-dependientes durante la adipogénesis in vitro" dirigido a los docentes y alumnos de los diferentes programas de posgrado pertenecientes a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.


Santiago de Querétaro, Qro., a 28 de abril del 2021.


"Educo en la Verdad y en el Honor"


Dr. Hebert Luis Hernández Montiel
Coordinador de la Maestría en Ciencias en Neurometabolismo


Dra. Ana Gabriela Hernández Puga
Coordinadora de la Maestría en Ciencias en Biomedicina


Dr. Pablo García Solís
Coordinador del Doctorado en Ciencias en Biomedicina


Dr. Nicolás Camacho
Jefatura de Investigación y Posgrado



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultades de Química y Medicina

Otorgan el presente

RECONOCIMIENTO


a


Maritza Cuevas Cruz


Por haber obtenido el 2º lugar en la categoría "Estudiante de Maestría presentación de protocolo" con la presentación de la ponencia :


Efecto de la exposición a cócteles de disruptores endocrinos en vías de señalización tironino-dependientes durante la adipogénesis in vitro


En el marco del **Primer Coloquio de Ciencias Biomédicas y Diagnóstico Molecular**, organizado por: Maestría y Doctorado en Ciencias en Biomedicina, Maestría en Química Clínica Diagnóstica y Especialidad en Bioquímica Clínica. Realizado en Querétaro, Qro., el 06 y 07 de mayo de 2021.



 Dr. Nicolás Carrión Calderón
 Jefe de Investigación y Posgrado, Facultad de Medicina


 Dr. Eduardo Castaño Tostado
 Jefe de Investigación y Posgrado, Facultad de Química


 Dr. Pablo García Solís
 Coordinador de Doctorado en Ciencias en Biomedicina


 Dra. Ana Gabriela Fernández Puga
 Coordinadora de la Maestría en Ciencias en Biomedicina


 M.I.M. David Gustavo García Gutiérrez
 Coordinador de la Maestría en Química Clínica Diagnóstica


 M.S.P. Juana Susana Flores Robles
 Especialidad en Bioquímica Clínica



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina y Facultad de Química

Otorgan el presente

RECONOCIMIENTO

A:

MARITZA CUEVAS CRUZ

GANADORA DEL 2DO LUGAR EN LA CATEGORÍA "NIVEL MAestrÍA, MODALIDAD PROTOCOLO"

Con el trabajo titulado

Efecto de la exposición a cócteles de disruptores endocrinos en vías de señalización tironino-dependientes durante la adipogénesis in vitro

Presentado en el Segundo Coloquio en Ciencias Bio-médicas y Diagnóstico Molecular. Realizado en Querétaro, Qro. el 5 y 6 de Mayo del 2022.


 Dra. Guadalupe Zaldivar Lelo de Larrea
 Directora de la Facultad de Medicina


 Dra. Silvia Lorena Amaya Llano
 Directora de la Facultad de Química


 Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
 Directora de la Secretaría de Investigación, Innovación y Posgrado

FOLIO: 000090008000000





Otorga la presente

CONSTANCIA

A: CUEVAS CRUZ MARITZA, HERNÁNDEZ PUGA ANA GABRIELA, GARCÍA SOLÍS PABLO, GARCÍA GUTIÉRREZ MARÍA CARLOTA, AHUMADA SOLORZANO SANTIAGA MARISELA, SÁNCHEZ TUSIE ANA ALICIA

Por haber obtenido el PRIMER LUGAR en la presentación de su trabajo en modalidad ORAL, en la mesa de ENFERMEDADES CRÓNICAS en el 7mo Foro Estatal de Investigación en Salud 2022, con título:

"LA EXPOSICIÓN A COCTELES DE DISRUPTORES ENDOCRINOS AUMENTA LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR TR DURANTE LA ADIPOGÉNESIS"

Realizado vía web
31 de Agosto, 1 y 2 de septiembre
(8 horas)

Dr. Jesús Enrique Espinoza Palomo
Subdirector de Enseñanza, SESEQ

DSS-SEFEIS-012022

Somos Salud

ALTERACIONES POR EXPOSICIÓN

DISRUPTORES ENDOCRINOS Y EMBARAZO

Durante la vida intrauterina existen ventanas de vulnerabilidad donde se producen cambios en la maduración de tejidos y órganos.

DR. MARITZA CRUZ CUEVA, DR. ANA GABRIELA HERNÁNDEZ PUGA

En nuestra vida diaria estamos en contacto con diversos sustancias químicas, presentes en objetos y/o productos de uso cotidiano, como los disruptores endocrinos (DE), por sus siglas en inglés. Los DE alteran en los efectos de los hormonas.

En el cuerpo humano, las hormonas actúan como mensajeros químicos que promueven el desarrollo temprano, el crecimiento, la reproducción y el metabolismo. Al verse afectadas pueden provocar efectos adversos para la salud.

Debido a la presencia de los DE en productos como botellas de plástico, shampoo, cremas, medicamentos, entre otros, la exposición humana a disruptores endocrinos ocurre desde etapas tempranas del desarrollo, es decir, desde la vida intrauterina en la cual los disruptores pueden

abanzar al feto o través del cordón placentario y llegar a alterar su desarrollo.

En 1959 se detectaron algunos de los efectos más dañinos de los DE durante los primeros etapas de desarrollo del ser humano en mujeres embarazadas, como ejemplos están la baldricidad, un medicamento empleado para tratar las náuseas en el primer trimestre de las embarazadas, y en los primeros años de vida del ser humano, existen ventanas de vulnerabilidad donde se producen cambios en la maduración de tejidos y órganos, lo que lo vuelve muy vulnerable ante la exposición a DE. Por esta razón es de suma importancia estudiar y conocer los efectos de los disruptores endocrinos durante la gestación.

Es por ello que es muy relevante estar al pendiente de los productos a los que se está expuesto, sea que se esté embarazada o no, más cobra mayor relevancia durante el embarazo, dados los posibles factores que pueden alterar el desarrollo del producto.

que los bebés expuestos intrasuterinamente nacen con malformaciones en sus extremidades. Por otro lado, el uso del diétilstilbestrol como medicamento para prevenir el aborto en mujeres embarazadas, incluye malformaciones en los genitales de sus hijos, quienes posteriormente desarrollan cáncer de cuello uterino en la etapa adolescente.

Durante la vida intrauterina y en los primeros años de vida del ser humano, existen ventanas de vulnerabilidad donde se producen cambios en la maduración de tejidos y órganos, lo que lo vuelve muy vulnerable ante la exposición a DE. Por esta razón es de suma importancia estudiar y conocer los efectos de los disruptores endocrinos durante la gestación.

Es por ello que es muy relevante estar al pendiente de los productos a los que se está expuesto, sea que se esté embarazada o no, más cobra mayor relevancia durante el embarazo, dados los posibles factores que pueden alterar el desarrollo del producto.

DISRUPTOR ENDOCRINO	TIPO DE EXPOSICIÓN	ALTERACIÓN
Estilbestrol	Medicamento	Malformaciones en extremidades
Diétilstilbestrol	Medicamento	Riesgo de malformaciones en genitales y aumento de cáncer en etapas reproductiva
Endosulfato	Pesticidas	Aumento en obesidad en el feto
Meloxicam	Antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos	Aumento en obesidad en el feto
Dióxido de benceno	Sales, aceites, tintes, ceras y parafina	Alteraciones en metabolismo y reproducción
Metilcloro	Sales, aceites, tintes, ceras y parafina	Alteraciones en metabolismo y reproducción
Polifenoles	Medicamentos, productos de limpieza	Alteración del desarrollo pulmonar, sistema reproductivo, y nacimiento con obesidad

MAYO 2022

CONTAMINACIÓN Y SALUD

BIENVENIDA

DR. ANA C. BARRA MORALES

FACTORES DE DETERMINACIÓN AMBIENTALES

La edad de los padres, el tiempo de exposición al contaminante, el tipo de exposición (piel, gases, aerosoles, producto consumido, inhalado, entre otros), contar con patologías agudas y crónicas, pueden influir.

En el medio ambiente podemos encontrar múltiples contaminantes que a corto o largo plazo, pueden afectar la salud de quienes están expuestos a ellos. Los contaminantes no distinguen edad o género, sin embargo, existen diversas circunstancias que pueden agravarlos.

Los contaminantes del agua pueden afectar en la piel o incluso al nivel de pH de la piel, lo que puede ser irritante.

Los contaminantes del aire perjudican la vida aérea respiratoria, por lo que se pueden manifestar desde síntomas hasta problemas crónicos.

Igualmente, se pueden encontrar productos nocivos en alimentos (dependiendo del material de su elaboración) así como en productos químicos para limpieza, tratamiento de mobiliario o actividades de mantenimiento.

Si bien, la idea no es sospechar de todo lo que nos rodea, sí es verificar de qué está hecho cada artículo que utilizamos o tenemos en el hogar, desde recipientes para cocinar, productos plásticos, incluso liberados en el caso de cosas muy antiguas.

De igual manera, es necesario considerar cualquier síntoma que se pueda presentar o bien que está presente por un tiempo largo si decir, no considera el hecho de que pueda ser normal.