

BISFENOL A

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL BISFENOL A

DLEP 60

2019

VLA-ED®: 2 mg/m³

VLA-EC®: -

Notación: Sen

Sinónimos: 2,2-bis (4-hidroxifenil) propano, 4,4'- (propano-2,2-diil) difenol, 4,4'- (1-metiletilideno) bisfenol, 4,4'- isopropilidenodifenol

Nº CAS: 80-05-7

Nº CE: 201-245-8

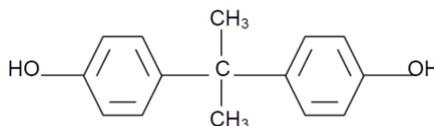
PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El bisfenol A (BPA) es un sólido blanco, que se presenta en forma de polvo o escamas dependiendo del proceso de fabricación.

Peso molecular: 228,29

Fórmula molecular: C₁₅H₁₆O₂

Fórmula estructural:



Solubilidad en agua: 300 mg/l

Punto de fusión: 155-157°C, dependiendo del proceso de fabricación

Punto de ebullición: 360°C a 101,3 kPa (también puede ocurrir descomposición)

Presión de vapor: 5,3×10⁻⁹ kPa a 25°C

Densidad relativa: 1,1-1,2 kg/m³ a 25°C

USOS MÁS FRECUENTES

El BPA se utiliza sobre todo en la fabricación de plásticos y, en menor medida, en resinas y en papel térmico.

Se usa como monómero en la fabricación de plástico de policarbonato. Los productos de plástico de policarbonato incluyen una gran variedad de bienes de consumo común, como vajillas de plástico reutilizables y botellas para bebidas, equipos deportivos, CD y DVD.

Las resinas epóxicas que contiene el BPA se utilizan para revestir el interior de las tuberías de agua y el interior de las latas para alimentos y bebidas, lo que aumenta su vida útil y evita que la comida o la bebida tengan un sabor metálico.

El BPA también se emplea para fijar la tinta en el papel térmico que se utiliza para los recibos de compra, así como en los billetes del transporte público y las multas de estacionamiento.

Algunos usos de esta sustancia están restringidos según el Anexo XVII del Reglamento REACH.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

La toxicocinética del bisfenol A tras su administración por vía oral y parenteral se ha estudiado en ratas y ratones, tanto *in vivo* como *in vitro*, y con menor detalle también en monos y humanos (EC, 2003; EFSA 2014; NTP, 2008; WHO, 2011).

En todas las especies estudiadas se ha visto que, después de administración oral, el bisfenol A se absorbía rápida-

mente y en una gran proporción (entre un 85%-100% de la dosis administrada) en el tracto gastrointestinal. La absorción dérmica *in vitro*, utilizando piel humana, resultó ser de aproximadamente un 10%. No hay datos toxicocinéticos de bisfenol A después de la exposición por inhalación, aunque se supone que la absorción será apreciable.

Atendiendo a la distribución en los tejidos después de administración oral, se ha observado que el bisfenol A desaparece rápidamente de la sangre, ya que se observa un primer paso por el hígado, donde se metaboliza en gran parte. En ratas adultas solo un 10%-20% de la dosis administrada alcanza los tejidos. En un estudio en el que se administró bisfenol A subcutáneamente a ratones hembra preñadas se detectó el compuesto libre en la placenta y en los tejidos del feto.

En todas las especies estudiadas, la ruta metabólica principal es la conjugación de bisfenol A con ácido glucurónico. Además, los estudios, tanto *in vivo* como *in vitro*, sugieren que el bisfenol A sufre una oxidación a bisfenol-O-quinona por el citocromo P450 y también conjugación con sulfato.

La principal ruta de eliminación en ratas es por las heces, eliminándose por esta ruta entre un 50% y un 83% de la dosis total administrada, mientras que la eliminación urinaria constituye la segunda ruta en importancia, entre 13% y 42% de la dosis total administrada.

En los siete días posteriores a la administración, un 70%-80% de la dosis total administrada se elimina por las heces en las ratas. La eliminación es rápida, elimi-

nándose la mayor parte en las primeras 72 horas. En ratas, se observó una diferencia en la eliminación entre sexos, eliminando las hembras una mayor proporción (24%-28%) que los machos (14%-16%). También se han observado diferencias en la eliminación entre ratas hembra F344, que eliminan por la orina aproximadamente el doble que ratas hembra CD. Algunos estudios sugieren que puede eliminarse parcialmente por la leche, sin que existan datos para cuantificar la proporción.

En contraste con lo que ocurre en roedores, en monos *cynomolgus* a los que se administró oralmente bisfenol A, la mayor parte de la dosis (82%-85%) se elimina por la orina y sólo un 2%-3% por las heces.

En un estudio limitado en humanos, a los que se administró bisfenol A oralmente, la dosis administrada se recuperó totalmente en la orina en forma de glucurónido conjugado.

Estas diferencias entre especies en la ruta principal de eliminación pueden deberse a diferencias en el umbral de la eliminación biliar. Así, el peso molecular del glucurónido conjugado está por encima del umbral en las ratas (aproximadamente 350 Dalton), pero por debajo del umbral en humanos (aproximadamente 550 Dalton).

El BPA conjugado no presenta actividad estrogénica, por lo que, cuando es metabolizado, sólo una pequeña cantidad de BPA libre puede unirse a los receptores estrogénicos produciendo la alteración hormonal y los consiguientes efectos adversos (Mileva *et ál.*, 2014).

Toxicidad aguda

No existe información sobre toxicidad aguda en humanos. Tanto en rata como en ratón, la LD₅₀ oral es superior a 2000 mg/kg. En cuanto a la LD₅₀ por vía dérmica en el conejo también es superior a 2000 mg/kg (Hazleton Laboratories, 1985; NTP, 1982; Mellon Institute 1948,1965).

Por vía inhalatoria, la exposición a 170 mg/m³ durante 6 horas no produjo ninguna muerte en ratas, observándose únicamente pequeños daños en el epitelio del tracto nasal (Nitschke *et ál.*, 1985a).

Estos datos sugieren una baja toxicidad aguda del bisfenol A, por cualquier ruta de entrada en el organismo.

Irritación y sensibilización

Hay estudios *in vitro* que indican que el BPA es rápidamente absorbido por vía cutánea (Kaddar *et ál.* 2008; Morck *et ál.* 2010). La revisión de los estudios en animales y las herramientas predictivas indican que el daño por vía dérmica del BPA es muy limitado, incluyendo la irritación.

El potencial del BPA como sensibilizante ha sido evaluado en diferentes estudios. En ellos se indica que el BPA es un sensibilizante de la piel y puede causar fotoalergia (Romaguera *et ál.*, 1981, 1986; Freeman y Warin, 1984; Van Joost, 1988; Srinivas *et ál.*, 1989; Gerberick y Ryan, 1990; Jolanki *et ál.* 1990; Van Joost *et ál.*, 1990). Basándose en estas evaluaciones se le ha asignado a esta sustancia la nota Sen.

Toxicidad por dosis repetida

No existen estudios adecuados sobre los efectos de la exposición repetida a Bisfenol A en humanos.

En animales no existen datos de exposición repetida por vía dérmica. Existen estudios de exposición repetida por vía inhalatoria en ratas (Nitschke *et ál.*, 1985b, 1988). El principal efecto encontrado es el mismo que después de una única exposición: una ligera inflamación del epitelio del tracto respiratorio superior.

Se observó inflamación e hiperplasia, desde muy leve a leve, en el epitelio olfativo después de exposición a 50 y 150 mg/m³ (6 horas/día, 5 días/semana durante 2 o 13 semanas) y se identificó un NOAEL de 10 mg/m³ en ratas en este estudio de 13 semanas de duración.

No se observaron efectos en un estudio de dos años a dosis de hasta 140 mg/kg/día, ni en un estudio multigeneracional a dosis de hasta 500 mg/kg/día (NTP, 1982; Tyl *et ál.*, 2002), aunque se trata de un experimento no significativo en humanos. Se estableció un NOAEL de 74 mg/kg/día en ratas en este estudio.

Estudios realizados a través de la dieta en ratones pusieron de manifiesto que el órgano diana es el hígado, observándose cambios en el estado y tamaño de la nucleación de los hepatocitos en estudios durante 2 años y 90 días (NTP, 1982; Furukawa *et ál.*, 1994). El efecto encontrado fue claramente mayor en machos que en hembras. No se pudo identificar un NOAEL para machos, porque se observaron efectos a todos los niveles en ensayados en la dieta, desde el nivel de 120 mg/kg/día en el estudio

de 2 años, en el que se encontraron efectos en el 84% de los animales. Sin embargo, se pudo identificar un NOAEL de 650 mg/kg/día para hembras en el estudio a dos años para estos cambios celulares. No se ha podido identificar ni el mecanismo de estos cambios, ni su posible importancia en humanos, aunque no se puede concluir que no pueda ser significativo. Otros cambios encontrados en los estudios realizados en ratones fueron reducciones en la ganancia de peso corporal a niveles de 650 mg/kg/día. Se puede identificar un LOAEL de 120 mg/kg/día en machos para hepatocitos gigantes multinucleares y un LOAEL de 650 mg/kg/día para la reducción en la ganancia de peso corporal en hembras en el estudio a dos años.

En un estudio realizado en perros durante 90 días, se identificó un NOAEL de aproximadamente 80 mg/kg/día. En dicho estudio se observó un aumento del peso del hígado a niveles de aproximadamente 270 mg/kg/día (General Electric, 1976). En ausencia de cambios histopatológicos estos datos son de dudosa significación toxicológica.

Sistema endocrino

El BPA forma parte del grupo de alteradores endocrinos. Los alteradores endocrinos son sustancias exógenas al organismo que se encuentran en el medio ambiente, en los alimentos y en los productos de consumo, que interfieren con la biosíntesis de hormonas, el metabolismo y en las acciones resultantes de estas, provocando una alteración en la homeostasia normal del individuo expuesto o en la de sus descendientes. Se

ha demostrado que el BPA tiene afinidad por los receptores de los estrógenos y, por tanto, posee la capacidad de producir efectos estrogénicos (Diamanti-Kandarakis *et ál.*, 2009).

Es importante destacar que los efectos más graves de los alteradores endocrinos, y por tanto del BPA, se han visto en niños y niñas de madres expuestas durante el embarazo y la lactancia; por este motivo, muchos estudios se centran en la evaluación de la exposición prenatal y los efectos adversos en los niños (Braun *et ál.*, 2011).

El BPA y los alteradores endocrinos siguen un comportamiento particular en sus curvas de dosis-efecto, es decir, el efecto máximo se produce a dosis bajas, por lo que es de interés evaluar y analizar los efectos que tienen lugar a concentraciones muy bajas (Vanderberg *et ál.*, 2012).

Carcinogenicidad

Según los datos publicados por SCOEL en 2014 no existen datos que corroboren la evidencia de carcinogenicidad del BPA cuando se administra en la madurez o en estadios perinatales, aunque la EFSA (2014) concluye que existen algunos estudios (Delclos *et ál.*, 2014) que indican un aumento de efectos sobre la proliferación de células de las glándulas mamarias tras una exposición pre y perinatal. La posibilidad del aumento de la incidencia del desarrollo del cáncer en años posteriores no se ha demostrado.

Existen otros estudios que relacionan la exposición al BPA con distintos tipos de cáncer. El BPA cuenta con diferentes

mecanismos por los cuales induce la aparición de carcinomas. Por una parte, el BPA promueve la inhibición o la sobreexpresión de determinados genes, proteínas reguladoras de los procesos apoptóticos o de los factores determinantes del crecimiento celular provocando el crecimiento de tumores y el desarrollo de cáncer (Hussain *et ál.*, 2015, Bhan *et ál.*, 2014, Ptak *et ál.*, 2013 y 2015). Por otra parte, el BPA también tiene la capacidad de facilitar el proceso de migración e invasión celular, y así promover la metástasis del cáncer (Ma *et ál.*, 2015).

Bhan *et ál.* (2014) han reforzado la hipótesis planteada anteriormente, en referencia a que la relación entre BPA y cáncer se debe principalmente a la capacidad del BPA para actuar como un estrógeno sintético sobre los receptores estrogénicos del organismo, modulando la expresión de determinados genes o proteínas. En este caso, se ha comprobado que el BPA, también a concentraciones nanomolares (100 nM), aumenta la expresión del gen HOTAIR en células de cáncer de pecho positivas a los receptores de estrógeno (MCF7) y en glándulas mamarias de ratones *Sprague Dawley* cuando se les administra 25 µg/kg. El gen HOTAIR es un gen que se encuentra sobreexpresado en los tejidos con cáncer de mama y cuyos niveles de expresión también están inducidos por la exposición al BPA.

Mutagenicidad

El BPA tiene la capacidad de dañar el material genético. Estudios recientes confirman estos efectos y lo califican como un agente genotóxico potente (Su-

tiaková *et ál.*, 2014). En células libres y en sistemas celulares, hay estudios que muestran que el BPA es un disruptor de la formación de microtúbulos del huso mitótico, que puede resultar en aneuploidía (EC, 2003; NTP, 2008).

Toxicidad para la reproducción

El BPA es capaz de alterar el desarrollo de la placenta y consecuentemente promover complicaciones del embarazo y del feto (Mannelli *et al.*, 2015). El trofoblasto, y más en concreto el sincitiotrofoblasto, son las capas de la placenta encargadas de producir numerosos factores de crecimiento, hormonas y enzimas importantes para el desarrollo del feto. Se ha observado que en concentraciones de 0,1 - 2 µg/mL, en células primarias del trofoblasto, aumenta los niveles de proteínas y de actividad de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD2), compuesto clave para el correcto desarrollo y la maduración del feto.

También se ha visto que dicha exposición estimula la liberación de gonadotropina coriónica humana (hCG). Niveles altos de esta hormona se relacionan con complicaciones en el embarazo como puede ser un parto prematuro o una limitación del crecimiento del feto (Rajakumar *et ál.*, 2015).

La presencia de BPA en tejidos fetales humanos en, aproximadamente, las mismas concentraciones que en la sangre materna demuestra que el BPA pasa a través de la placenta. El BPA también pasa a la leche materna, obteniendo concentraciones de, aproximadamente, 1-3 µg/L, que son similares o ligeramente superiores a las referenciadas para la

sangre materna. Así, existe una biodisponibilidad oral muy baja de la sustancia madre (el BPA) en los humanos, incluidos los fetos.

Los datos toxicocinéticos sugieren que los humanos y los animales embrionarios y neonatales carecen de la capacidad de los adultos para conjugar BPA; sin embargo, los neonatos tienen capacidad para metabolizar el BPA a través de la sulfatación. La exposición materna al BPA provoca que los embriones y los recién nacidos reciban BPA a través de la transferencia placentaria y la leche. La exposición directa de los lactantes humanos al BPA, en ausencia de transferencia materna o excreción, también se produce a través de la alimentación con biberón de policarbonato y/o preparaciones para lactantes. Por tanto, los fetos y neonatos pueden constituir una subpoblación delicada y más altamente expuesta que merece una atención especial.

Cha *et ál.* (2008) describieron la disminución de los niveles de testosterona y el aumento de los niveles de la hormona luteinizante (LH) y FSH en 25 pintores expuestos a resinas epoxi, con un aumento de los niveles de BPA en la orina (2,61 µg/g de creatinina vs. 1,38 µg/g de creatinina en los controles). Esto contrasta con los resultados hallados por Hanaoka *et ál.* (2002), que muestran una disminución de los niveles de FSH entre 42 pintores empleando las resinas epoxi en spray, en los que los niveles de BPA en orina subían levemente.

RECOMENDACIÓN

En un estudio realizado en ratas expuestas diariamente a BPA en el aire durante 13 semanas se obtuvo un NOAEC de 10 mg/m³, con una leve inflamación del epitelio olfativo a 50 y 150 mg/m³. No hubo evidencia de toxicidad sistémica en este estudio (Nitschke, 1988).

De los estudios realizados por vía oral con dosis repetidas se obtiene un NOAEL de 5 mg/kg/día para los efectos hepáticos en ratas y ratones, con efectos a 50 mg/kg/día que incluyen hipertrofia hepática leve, aumento de peso hepático y reducciones en el aumento de peso (Stump *et ál.*, 2010; Tyl *et ál.*, 2002 y 2008). A estos niveles de dosis también se observaron efectos sobre el peso del riñón en ratones (Tyl *et ál.*, 2008).

EFSA (2014) calculó las BMDL₁₀ para los efectos hepáticos y renales en ratones, que fueron ~ 3,5 mg/kg/día para los efectos hepáticos y de 3,6 mg/kg/día y 3,9 mg/kg/día para cambios de peso en la parte derecha e izquierda del riñón, respectivamente. Si se asume una absorción del 100% para ambas vías de exposición, un BMDL₁₀ de ~ 3,5 mg/kg de peso corporal y un NOAEL de 5 mg/kg de peso corporal en la exposición subcrónica continua corresponden a 34 y 49 mg/m³, respectivamente, en una exposición laboral por inhalación (8 horas/día, 5 días/semana) en humanos. Cabe señalar que estos efectos hepáticos y renales observados en estudios de roedores orales fueron muy leves; incluso en los niveles de dosis más altos (50 y 500/600 mg/kg) solo se observaron efectos leves en la histopatología. Ade-

más, los cambios en el peso del riñón en ratones a niveles de dosis ≤ 50 mg/kg no fueron acompañados por ningún cambio histológico y no se observaron en ratas (Tyl *et ál.*, 2002 y 2008). Los efectos hepáticos (hipertrofia leve) observados en ratones, por otro lado, pueden haber sido de naturaleza adaptativa.

Existen algunas diferencias entre especies en el metabolismo del BPA. La circulación enterohepática en ratas da como resultado una vida media más larga del BPA en ratas en comparación con la de los humanos. Por otro lado, la tasa de glucuronidación en ratas es más alta que en humanos. Independientemente de estas diferencias aparentes en la toxicocinética con BPA, se ha demostrado que los niveles de BPA no conjugado permanecen en un nivel muy bajo después de la exposición oral en todas las especies (0,2 a 2,8% del AUC total).

Cuando se considera la extrapolación de ruta a ruta, después de la administración oral hay un metabolismo de primer paso extenso de BPA transportado directamente al hígado. Después de la exposición por inhalación, se omite este efecto de primer paso, lo que puede resultar en niveles más altos de BPA libre después de la inhalación que después de la administración oral. Por otro lado, es probable que la concentración máxima de BPA (C_{máx}) en el hígado (uno de los órganos diana principales) sea menor por inhalación o exposición dérmica que tras la exposición oral. Sin embargo, tras la inhalación de BPA es probable que una parte significativa del contaminante se ingiera, dando como resultado una exposición combinada oral y por inhalación.

Para derivar el valor límite se toma como punto de partida el NOAEC de 10 mg/m³ para inhalación. El efecto crítico en este estudio fue la irritación del tracto respiratorio. Este valor de 10 se divide por un factor de 3 para cubrir las incertidumbres relacionadas con la extrapolación entre especies en estos efectos locales. Usando el enfoque de valor preferido de SCOEL se obtiene el valor propuesto como VLA-ED® de 2 mg/m³.

También existe preocupación acerca de los efectos sistémicos a largo plazo (efectos en el hígado y los riñones) que pueden no haberse abordado completamente en este estudio de inhalación subcrónica. Hay un margen de seguridad de 17 a 25 veces superior a los niveles de exposición por inhalación de 34 y 49 mg/m³, que corresponden al BMDL₁₀ de ~ 3,5 mg/kg (EFSA, 2014) y al NOAEL de 5 mg/kg observado para efectos renales y hepáticos en estudios orales. Este margen de seguridad se considera

suficiente para cubrir la extrapolación a la exposición a largo plazo y las posibles diferencias entre especies e intra-especies en cuanto a toxicocinética y toxicodinamia.

Si bien hay algunas inquietudes relacionadas con los efectos a largo plazo del BPA a niveles de exposición inferiores a 5 mg/kg de peso corporal después de la exposición durante el período fetal y postnatal temprano, los resultados de estos estudios son controvertidos y no existe un respaldo claro para estos efectos a niveles de dosis bajas en estudios fiables con animales (incluido el estudio reciente de Delclos *et ál.*, 2014). Por lo tanto, no se han considerado para el establecimiento del valor límite.

No hay una base toxicológica para recomendar un VLA-EC®.

A los niveles recomendados no existen dificultades de medición.

BIBLIOGRAFÍA

Bhan A, Hussain I, Ansari K.I, Bobzean S.A, Perrotti L.I, & Mandal S.S, 2014. Bisphenol-A and diethylstilbestrol exposure induces the expression of breast cancer associated long noncoding RNA HOTAIR in vitro and in vivo. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology:141:160-170.

Braun JM & Hauser R, 2011. Bisphenol A and children's health. Current opinion in pediatrics.23:233-239.

Cha BS, Koh SB, Park JH, Eom A, Lee KM, Choi HS (2008). Influence of occupational exposure to bisphenol A on the sex hormones of male epoxy resin painters. Mol Cell Toxicol 4(3):230-234.

Delclos KP, Camacho L, Lewis SM, Vanlandingham MM, Latendresse JR, Olson GR, Davis KJ, Patton RE, da Costa GG, Woodling KA, Bryant MS, Chidambaram M, Trbojevič R, Juliar BE, Felton RP, Thorn BT (2014). Toxicity evaluation of bisphenol A administered by gavage to Sprague Dawley rats from

gestation day 6 through postnatal day 90. *Toxicol Sci* 139:174-197.

Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT & Gore AC, 2009. Endocrine disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*.30:293-342.

EC, European Commission (2003). European Commission EUR 20843 EN. European Union Risk Assessment Report. 4,4'-Isopropylidenediphenol (bisphenol-A). Environment and quality of life series, Volume 37. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

EFSA, European Food Safety Authority (2014). Draft Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs, 314 pp., Parma, Italy.

Freeman K, Warin AP (1984). Contact dermatitis due to bisphenol A in semi-synthetic waxes. *Contact Dermatitis* 11:259-260.

Furukawa F, Nishikawa A, Mitsui M, Sato M, Suzuki J, Imazawa T, Takahashi M (1994). A 13-week subchronic toxicity study of bisphenol-A in B6C3F1 mice. *Eisei Shikensho Hokoku* 112:89-96.

General Electric (1976). Reproductive and ninety day oral toxicity study in rats. IRDC study 313-078, unpublished report.

Gerberick GF, Ryan CA (1990). A predictive mouse-ear swelling model for investigating topical photoallergy. *Food Chem Toxicol* 28:361-368.

Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male

workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occup Environ Med* 2002;59(9):625-628.

Hazleton Laboratories (1985). Bisphenol-A: acute oral toxicity study in the rat. Hazleton Laboratories Europe Limited. Dow Chemical Company, unpublished report.

Hussain I, Bhan A, Ansari KI, Deb P, Bobzean SA, Perrotti LI, & Mandal, SS, 2015. Bisphenol-A induces expression of HOXC6, an estrogen-regulated homeobox-containing gene associated with breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) –Gene Regulatory Mechanisms*.1849:697-708.

Jolanki R, Kanerva L, Estlander T, et al. (1990). Occupational dermatoses from epoxy resin compounds. *Contact Dermatitis* 23:172-183.

Kaddar N, Harthe C, Dechaud H, Mappus E, Pugeat M (2008). Cutaneous penetration of bisphenol A in pig skin. *J Toxicol Environ Health A* 71:471-473.

Ma XF, Zhang J, Shuai HL, Guan BZ, Luo X, & Yan RL, 2015. IKKb/NF-kB mediated the low doses of bisphenol A induced migration of cervical cancer cells. *Archives of biochemistry and biophysics*.573:52-58.

Mannelli C, Ietta F, Carotenuto C, Romagnoli R, Szostek AZ, Wasniewski T, Skarzynski DJ & Paulesu, L, 2014. Bisphenol A Alters-hCG and MIF Release by Human Placenta: An In Vitro Study to

Understand the Role of Endometrial Cells. Mediators of inflammation. 635364.

Mellon Institute of Industrial Research (1948). The acute and subacute toxicity of diphenylol propane. Study no. 11-13. Union Carbide Corporation, unpublished report.

Mellon Institute of Industrial Research (1965). Range finding tests on bisphenol-A. Study no. 28-49. Union Carbide Corporation, unpublished report.

Mileva G, Baker SL, Konkle A & Bielajew C, 2014. Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior. International journal of environmental research and public health.11:7537-7561.

Morck TJ, Sorda G, Bechi N, Rasmussen BS, Nielsen JB, Ietta F, Rytting E, Mathiesen L, Paulesu L, Knudsen LE (2010). Placental transport and in vitro effects of Bisphenol A. Reprod Toxicol 30(1):131-137.

Nitschke KD, Quast JF, Schuetz DJ, Wolfe EL (1985a). Bisphenol-A: 2 week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. Dow Chemical Company, unpublished report.

Nitschke KD, Quast JF, Wolfe EL (1985b). Bisphenol-A: acute aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. Dow Chemical Company, unpublished report.

Nitschke KD, Lomax LG, Schuetz DJ, Hopkins PJ, Weiss SW (1988). Bisphenol-A: 13 week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. Dow Chemical Company, unpublished report.

NTP, National Toxicology Program (1982). Carcinogenesis bioassay of bisphenol-A (CAS No. 80-05-7) in F344

rats B6C3F1 mice (feed study). Technical Report No. 215, Order No. PB82-184060 (NTIS), 116 pp. U.S. Department of Health and Human Services.

NTP, National Toxicology Program (2008). NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A, p. 10–64. Research Triangle Park, NC, U.S. Department of Health and Human Services.

<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/bisphenol/bisphenol.pdf>.

Ptak A, Rak-Mardyła A, & Gregoraszczyk, EL, 2013. Cooperation of bisphenol A and leptin in inhibition of caspase-3 expression and activity in OVCAR-3 ovarian cancer cells. Toxicology in Vitro.27:1937-1943.

Ptak A & Gregoraszczyk EL, 2015. Effects of bisphenol A and 17 β -estradiol on vascular endothelial growth factor A and its receptor Juan-García A. , Gallego C., Font G. expression in the non-cancer and cancer ovarian cell lines. Cell biology and toxicology.31:187-197.

Rajakumar C, Guan H, Langlois D, Cernea M & Yang K, 2015. Bisphenol A disrupts gene expression in human placental trophoblast cells. Reproductive Toxicology.53:39-44.

Romaguera C, Grimalt F, Lecha M (1981). Occupational purpuric textile dermatitis from formaldehyde resins. Contact Dermatitis 7:152–153.

Romaguera C, Grimalt F, Vilaplana J (1986). Occupational dermatitis from epoxy resin. Contact Dermatitis 14:187.

SCOEL/SUM/113. Recommendation from the Scientific Committee on Occu-

pational Exposure Limits for Bisphenol-A. June 2014.

Srinivas CR, Devaldiga R, Aroor AR (1989). Footwear dermatitis due to bisphenol A. *Contact Dermatitis* 20:150-151.

Stump DG, Beck MJ, Radovsky A, Gorman RH, Freshwater LL, Sheets LP, Marty MS, Waechter JM Jr, Dimond SS, Van Miller JP, Shiotsuka RN, Beyer D, Chappelle AH, Hentges SG (2010). Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 115(1):167-182.

Sutiaková I, Kovalkovicová N, Sutiak V, 2014. Micronucleus assay in bovine lymphocytes after exposure to bisphenol A in vitro. *In vitro cellular & Developmental Biology-Animal*.50:502-506.

Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM, Fail PA, Chang TY, Seely JC, Joiner RL, Butala JH, Dimond SS, Cagen SZ, Shiotsuka RN, Stropp GD, Waechter JM (2002). Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 68:121-146.

Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM, Seely JC, Dimond SS, Van Miller JP, Shiotsuka RN, Beyer D, Hentges SG, Waechter JM, Jr (2008). Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicol Sci* 104(2):362-384.

Van Joost T (1988). Occupational sensitization to epichlorohydrin and epoxy resin. *Contact Dermatitis* 19:278-280.

Van Joost T, Roesyanto ID, Satyawan I (1990). Occupational sensitization to epichlorohydrin (ECH) and bisphenol-A during the manufacture of epoxy resin. *Contact Dermatitis* 22:125-126.

Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee D-H, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 33:378-455.

WHO, World Health Organization (2011). Toxicological and health aspects of bisphenol-A. Report of joint FAO/WHO expert meeting, 2-5 November 2010.