

Contaminantes atmosféricos y su incidencia sobre la reproducción en murinos y humanos

Atmospheric pollutants and their impact on murine and human reproduction

Yulieth Guerra-Rangel^{1*}, Viviana Torres-Osorio²

Resumen

La contaminación atmosférica se da por la presencia o combinación de contaminantes físicos, químicos o biológicos en el aire. En los últimos años, el más estudiado es el material particulado (PM), una mezcla variada de partículas sólidas y líquidas, que, además, transporta elevados componentes tóxicos provenientes de la combustión del humo del cigarrillo, con diferentes tamaños microscópicos presentes en la atmósfera, las cuales pueden inhalarse y provocar graves problemas de salud debido a la toxicidad a nivel celular y consecuencias a nivel inflamatorio. Actualmente, la exposición al PM se ha asociado con alteraciones en los procesos reproductivos en mamíferos, afectando la viabilidad de gametos y embriones. El objetivo de esta revisión fue describir los efectos de los contaminantes atmosféricos en el ámbito reproductivo y los posibles mecanismos de acción tanto celulares como moleculares, los cuales son de interés en las ciencias de la salud humana y animal. Los estudios evidencian una relación de causa-efecto entre la exposición a los contaminantes y la calidad de los gametos, generando daños del ADN, modificaciones epigenéticas, aumento de estrés oxidativo y alteraciones morfológicas. Asimismo, se reportan efectos en el periodo prenatal y postnatal, como nacimientos prematuros, neonatos con bajo peso y abortos espontáneos. Los resultados de revisión evidencian que los contaminantes atmosféricos influyen negativamente en el proceso reproductivo de algunos mamíferos, debido a que pueden alterar los mecanismos de regulación oxidativa y regulación en la expresión génica en los gametos, lo que conlleva a toxicidad celular y potenciales alteraciones en la estabilidad genómica.

Palabras clave: embriones, espermatozoides, material particulado, ovocitos

Abstract

Atmospheric pollution is caused by the presence or combination of physical, chemical, or biological pollutants in the air. In recent years, the most studied pollutant is particulate matter (PM), a varied mixture of solid and liquid particles. PM also carry highly toxic components from cigarette smoke combustion, with different microscopic sizes present in the atmosphere that can be inhaled and cause serious health problems due to toxicity at the cellular level and consequences at the inflammatory level. Currently, exposure to PM is associated with alterations in processes of reproduction in mammals, affecting gamete and embryo viability. The objective of this review is to describe the effects of atmospheric pollutants on reproductive processes and the possible mechanisms of action, both cellular and molecular, which are of interest in human and animal health sciences. Studies show a cause and effect relationship between exposure to pollutants and gamete quality, with pollutants causing DNA damage, epigenetic modifications, an increase in oxidative stress and alterations in morphology. Likewise, effects in the prenatal and postnatal period are reported, such as premature births, low birth weight and spontaneous abortion. The results of this review show that atmospheric

¹. Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia, Facultad Ciencias de la salud. Grupo de Investigación Huellas calidad de vida. Medellín, Antioquia, Colombia.

². Universidad CES, Facultad de Ciencias y Biotecnología. Grupo de Investigación Biología CES. Medellín, Antioquia, Colombia.

* Autor para correspondencia: <yulieth.guerra@colmayor.edu.co>

pollutants negatively influence reproductive processes in some mammals, as they can alter the mechanisms of oxidative regulation and regulation of gene expression in gametes, leading to cell toxicity and potential alterations in genomic stability.

Keywords: embryos, spermatozoa, particulate matter, oocytes

INTRODUCCIÓN

Como resultado del crecimiento económico e industrial de los grandes centros urbanos durante el último siglo, se ha presentado un aumento considerable en las emisiones de contaminantes atmosféricos, generando un problema mundial en la calidad del aire (D'Amato et al., 2010). Estos factores pueden ser influenciados por parámetros meteorológicos, que intervienen en el comportamiento de los contaminantes del aire como la temperatura, la humedad, la precipitación y la velocidad del viento (Elminir, 2005).

La contaminación atmosférica está relacionada con la disminución de la esperanza de vida y el aumento en las tasas de morbilidad de las poblaciones humanas debido especialmente a enfermedades respiratorias y cardiovasculares (Dastoorpoor et al., 2018; Díez et al., 1999). Estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que los contaminantes atmosféricos tienen un efecto genotóxico, promueven el estrés oxidativo y actúan como disruptores endocrinos (Conforti et al., 2018).

Uno de los contaminantes atmosféricos más estudiado es el material particulado (PM), considerado una mezcla compleja de partículas sólidas y líquidas suspendidas en el aire, compuesta en su mayoría por carbono elemental (EC), hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), sulfatos, nitratos y metales pesados de alta toxicidad y potencial efecto cancerígeno y mutagénico (Ramírez et al., 2009).

Según la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US EPA, 2016), el PM se clasifica según el tamaño en partículas inhalables con diámetros de 10 μm o menores (PM_{10}), producidas por la combustión no controlada y en su mayoría con un pH básico, y en partículas inhalables finas con diámetros de 2,5 μm o menores ($\text{PM}_{2,5}$) generalmente ácidas, las cuales contienen derivados de emisiones vehicula-

res e industriales, convirtiéndolas en partículas más agresivas, por su alto porcentaje de inhalación y penetración en el organismo.

Estudios clínicos epidemiológicos en humanos y en el modelo murino (usado por su similitud con el hombre en procesos bioquímicos y genéticos, además de las ventajas económicas, proliferativas y adaptativas que generan científicamente) (Benavides y Guénet, 2001), han demostrado que el PM tiene efectos nocivos a nivel reproductivo evidenciando un aumento en los casos de infertilidad y afectaciones embrionarias, en países que reportan alta contaminación atmosférica, como es el caso de China, India y Estados Unidos (Wu et al., 2019; Wu et al., 2021; Zhou et al., 2014). Estos estudios, sirven de referente para Colombia dado que ciudades como Bogotá, Medellín, Cali, Barranquilla, Cartagena, Bucaramanga y Pereira presentan características de contaminación atmosférica altas (Cardenas, 2017). Por tanto, deben activarse las alarmas de las entidades gubernamentales para el desarrollo de estrategias que permitan mejorar la calidad del aire y conocer el impacto que pueden generar en la salud reproductiva de la población.

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) manifestó su preocupación por una posible extinción humana, y planteó que la exposición continua a la contaminación por sustancias tóxicas representa una amenaza global para los derechos humanos, incluido el derecho a la salud reproductiva reflejado por una disminución de la fertilidad (ONU, 2019).

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión narrativa de la literatura fue analizar el efecto que tienen los contaminantes atmosféricos, en especial el PM, sobre la reproducción en mamíferos (murinos y humanos), a través de parámetros celulares y moleculares que indiquen la calidad de los gametos y el desarrollo embrionario y/o postnatal. Además, se espera con-

tribuir al conocimiento de los efectos y alcances de la problemática de la calidad del aire para mejorar estrategias de reducción, control y prevención de los impactos en la salud pública, el cual es un objetivo dentro del Plan Nacional de Desarrollo (PND, 2019).

MATERIALES Y MÉTODOS

Inicialmente, se realizó una búsqueda de artículos en revistas de investigación que siguen procesos editoriales con arbitraje o revisión por pares y de acceso libre, publicados en las bases de datos PUBMED, ScienceDirect, SciELO, ClinicalKey, Redalyc, SpringerLink y Google académico, en el periodo 2011 a 2021.

Se identificaron 65 artículos de los cuales solo 26 fueron seleccionados por ser estudios que hacían referencia a evaluar la viabilidad de gametos y embriones de mamíferos expuestos a PM y algunos de sus componentes: PM_{2,5}, PM₁₀, dióxido de azufre (SO₂), óxidos de nitrógeno (NO_x), hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), metales pesados como plomo (Pb), mercurio (Hg), Cadmio (Cd) y la exposición al humo del cigarrillo que contiene todos los contaminantes anteriores y en pequeñas fracciones (<PM₁₀ y <PM_{2,5}). El resto de los estudios fueron excluidos por no considerarse componentes del PM.

La búsqueda se filtró a referencias de ciencias biológicas, clínica humana, medicina laboral y social, utilizando los siguientes descriptores y sus combinaciones tanto en español como en inglés: contaminación del aire, gametos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, metales pesados y mamíferos (*air pollution, gametes, polycyclic aromatic hydrocarbons, heavy metals and mammals*). Estos términos fueron verificados en los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS, <https://decs.bvsalud.org/es/>) y en PubMed (MeSH, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>). Posteriormente, se realizó un análisis de similitud, verificando y relacionando los diferentes resultados, evaluando la consistencia entre los hallazgos de diferentes autores bajo la presencia de relación causa-efecto. Para validar la coherencia de la evidencia científica se analizó la conexión lógica entre los resultados de diversos autores, identificando similitudes en los

resultados de experimentos similares con poblaciones y ambientes diferentes (Asia, Europa y América). Finalmente, se organizó la información en efectos de contaminación atmosférica sobre gametos (espermatozoides y ovocitos) y sobre embriones y consecuencias postnatales.

RESULTADOS

Efecto de los contaminantes atmosféricos sobre la viabilidad de gametos y embriones en murinos y humanos

El efecto de los contaminantes atmosféricos sobre las alteraciones reproductivas en gametos y embriones se ha convertido en tema de estudio en la última década (tabla 1). A través de la revisión de los estudios científicos que evalúan la asociación entre los contaminantes atmosféricos, especialmente el PM y sus componentes se describen y analizan algunos hallazgos relacionados con los efectos de los componentes del PM sobre la calidad y viabilidad de gametos en mamíferos y afectaciones durante el periodo prenatal y postnatal.

Efectos sobre la viabilidad de los gametos masculinos

Diversos estudios epidemiológicos en el mundo han logrado determinar efectos negativos de la contaminación por PM, sobre la calidad espermática y su asociación con la infertilidad, especialmente exposición a los HAPs, inducen un daño del ADN espermático (Yang et al., 2017), generan aductos en el ADN (Ji et al., 2013) y disminuyen el número de copias de ADN mitocondrial (ADNmt) (Ling et al., 2017). Jurewicz et al. (2013) evaluaron la relación del 1-hidroxipireno (1-OHP), un biomarcador de exposición a HAPs, con la calidad seminal en hombres fumadores, encontrando anomalías de la pieza intermedia de los espermatozoides, bajo volumen de semen y bajo porcentaje de espermatozoides móviles en los pacientes con concentraciones más altas de 1-OHP urinarios. Adicionalmente, el biomarcador de exposición a HAPs 2-OHNa (2-hidroxinaftaleno) se asoció con daños en el ADN de espermatozoides humanos (Han et al., 2011).

Tabla 1. Resultados de estudios evaluando los efectos de los contaminantes atmosféricos en murinos y humanos

	CONTAMINANTES	EFFECTOS	REFERENCIAS
OVOCITOS En humanos y murinos	Humo del cigarrillo	Disminución en reserva ovárica (reducción de folículos primordiales y primarios, aumento de atresia folicular), cambios en la expresión génica, aumento de ROS mitocondriales. Aumento del daño del ADN en las células de la granulosa y baja proliferación, disminución del tamaño de los ovocitos. Aumento de los niveles de FSH.	Caserta et al. (2013) Paixão et al. (2012) Kilic et al. (2012) Sobinoff et al. (2013)
	Metales pesados Pb, Cd y Hg	Anomalías extracitoplasmáticas en los ovocitos (oolema frágil, gran espacio perivitelino, citoplasma oscuro y tamaño gigante)	Nandi et al. (2011)
	HAPS Benzo B fluoranteno Benzo A pireno 1-OHP	Aumento del porcentaje de aneuploidía, daños en el ADN, reducción de mitocondrias, disminución en la maduración y en la fertilización de los ovocitos, desalineación cromosómica, falta de unión de cinetocoros a microtúbulos, aumento de ROS y apoptosis.	Guo et al. (2020) Zhang et al. (2018)
	PM _{2,5} - PM ₁₀	Disminución de reserva ovárica (Reducción de folículos primordiales). Disminución de las tasas de fertilidad y número de nacimientos.	Wu et al. (2021)
ESPERMATOZOIDES En humanos y murinos	Humo de cigarrillo	Disminución en la calidad espermática (baja concentración, baja motilidad y aumento en morfología anormal)	Caserta et al. (2013)
	HAPS	Afectación a la calidad del semen (disminución de concentración, volumen y motilidad espermática, morfología anormal con anomalías del cuello de los espermatozoides). Aneuploidías, fragmentación del ADN, disfunción y acortamiento en la longitud de los telómeros de los espermatozoides, disminución del número de copias de DNAm. Alteración en los niveles hormonales de la testosterona, estradiol, LH, prolactina, aumento de ROS, senescencia y apoptosis de células espermatogénicas	Han et al. (2011) Ji et al. (2013) Jurewicz et al. (2013) Radwan et al. (2018) Ling et al. (2017) Yang et al. (2017)
	Metales pesados Pb, Cd y Hg	Afectación en la calidad espermática (disminución de concentración y motilidad de los espermatozoides, morfología anormal), disminución de testosterona y hormona luteinizante, daño en la integridad del ADN y apoptosis de los espermatozoides	Wijesekara et al. (2015) Mendiola et al. (2011)
	PM _{2,5} - PM ₁₀	Disminución de la calidad del semen (menor concentración, menor motilidad y mayor anormalidad en la morfología espermática), aneuploidía de los espermatozoides y afectación en los niveles séricos de LH, prolactina, estradiol y testosterona	Zhou et al. (2014) Jurewicz et al. (2015) Wu et al. (2019) Wang and Xu. (2019)
ETAPA PRENATAL Y POSNATAL En humanos y murinos	Humo de cigarrillo	Disminución del tamaño y peso al nacer, interrupción de la señalización de inhibina / activina y estrógeno, mayor exposición a estrógenos y desregulación de múltiples vías moleculares en el ovario fetal humano expuesto	Kilic et al. (2012) Fowler et al. (2014)
	O ₂ y NO ₂	Retraso en el desarrollo verbal y motricidad	Yorifuji et al. (2016)
	Metales pesados Pb, Cd, Ni y Hg	Niveles de mercurio en glóbulos rojos de cordón umbilical asociado a nacimientos prematuros y bajo peso al nacer	Wijesekara et al. (2015)
	PM _{2,5} - PM ₁₀	Disminución de las tasas de fertilidad, nacimientos prematuros, reducciones en el peso al nacer	Pedersen et al. (2013) Wu et al. (2019)

Dióxido de azufre (SO₂), monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrógeno (NO₂), material particulado PM₁₀ <10 μm, material particulado PM_{2,5} <2,5 μm, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), 1-hidroxipireno (1-OHP), plomo (Pb), cadmio (Cd), selenio (Se), mercurio (Hg), especies reactivas de oxígeno (ROS), hormona luteinizante (LH), ADN mitocondrial (ADNmt) y hormona estimulante del folículo basal (FSH).



Asimismo, el incremento de la fragmentación del ADN espermático, así como, la reducción de la calidad del semen, se han asociado con los aductos de HAPs-ADN (Ji et al., 2013), debido a la capacidad de estas sustancias químicas electrofílicas reactivas de unirse covalentemente a sitios nucleofílicos en el ADN y las proteínas, de manera directa o después de la activación metabólica, considerando a los HAPs como un grupo de compuestos potencialmente genotóxicos (Ewa y Danuta, 2017). Algunos derivados de HAPs, como los benzo (a) pireno (b[a]p), pueden inducir estrés oxidativo mediante la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés), generando lesiones en el ADN a través de la activación en la expresión de la enzima citocromo P450 1A1 (CYP1A1) (An et al., 2011), la cual, interviene en la inducción metabólica de los HAPs produciendo dioles epóxidos del b[a]p capaces de producir lesiones premutagénicas al reaccionar con el ADN (Vázquez et al., 2016).

Por otro lado, en el PM también se han identificado metales pesados, relacionados con alteraciones en los parámetros de calidad seminal. Se encontró una asociación positiva entre el porcentaje de espermatozoides inmóviles y las concentraciones plasmáticas seminales de plomo (Pb) (30 $\mu\text{g/L}$) y cadmio (Cd) (30,9 $\mu\text{g/L}$) en hombres que asistían a clínicas de infertilidad (Mendiola et al., 2011). Además, otro reporte indicó que las exposiciones ambientales y ocupacionales a estos metales se asocian con una mala calidad del semen, debido a que parámetros seminales como motilidad progresiva, viabilidad y morfología espermática, disminuían en pacientes expuestos a contaminantes ambientales (48,42 %, 56,67 % y 39,03 %, respectivamente) comparado con pacientes no expuestos (52,48 %, 64,71 % y 43,89 %, respectivamente) (Wijesekara et al., 2015).

En relación a esto, en los ambientes naturales, los metales pesados son reconocidos y diferenciados molecularmente y utilizados por los organismos para su funcionamiento; sin embargo, no se pueden diferenciar cuando interactúan con iones análogos ajenos a los sistemas biológicos que pueden usar los sitios de unión y alterar el metabolismo o el funcionamiento del sistema (Godwin, 2001). El Pb es capaz de sustituir al calcio y alterar los procesos como regulación

génica, síntesis proteica y metabolismo energético (Garza et al., 2005). De igual manera, el Pb y el Cd, son considerados disruptores endocrinos durante la espermatogénesis, debido que afectan el eje hipotalámico-pituitario-gonadal, lo cual, disminuye la secreción hormonal y aumentan los niveles de ROS en el tejido testicular, generando un desbalance de estado redox celular, reduciendo la calidad y cantidad espermática (Lafuente, 2013; Mathur y D'Cruz, 2011).

Por otra parte, entre los efectos del PM₁₀ y PM_{2,5}, se han identificado aneuploidías en los espermatozoides, como disomía del cromosoma sexual y disomía del 21 (Jurewicz et al., 2015). Se ha sugerido que estas alteraciones se deben a perturbaciones en los mecanismos de sinapsis o recombinación en la región de emparejamiento y a la no disyunción del cromosoma 21, incluido un aumento en la expresión de genes en el cromosoma 21 que alteran la formación de la pieza intermedia, del cual depende la movilidad del espermatozoide (Tempest et al., 2004). Adicionalmente, en humanos se ha reportado una asociación negativa entre la exposición de PM (PM_{2,5-10}) y la proporción de espermatozoides con cromosomas Y/X, lo cual indica que la concentración del cromosoma Y es menor con respecto al cromosoma X ante el aumento de los niveles de PM. Aunque los mecanismos toxicológicos de esta modificación no han sido establecidos, se ha propuesto una alteración del funcionamiento testicular por estos contaminantes, lo que permitiría mayor concentración de espermatozoides X (Radwan et al., 2018). Además, se ha sugerido que el efecto del PM_{2,5} sobre la movilidad de los espermatozoides, se debe a una alteración en la transcripción o factores de traducción que conducen a la síntesis de las proteínas necesarias para la movilidad espermática (Hammoud et al., 2010).

Asimismo, el PM contiene metales, HAPs, dióxido de nitrógeno (NO₂) y otros contaminantes, que son liberados por fuentes móviles, como los vehículos. Calogero et al. (2011), reportaron fragmentación del ADN, baja concentración, baja movilidad y morfología anormal de espermatozoides en hombres que trabajaban en peajes expuestos a los contaminantes del tráfico. Aunque la diversidad de contaminantes atmosféricos por tráfico vehicular dificulta



la identificación de los efectos individuales, se ha relacionado con un desbalance en la generación de agentes oxidantes y antioxidantes a nivel celular y en consecuencia un aumento en los niveles de ROS, los cuales pueden atacar los grupos nucleofílicos de la desoxirribosa y de las bases nitrogenadas expuestas en la molécula de ADN, modificando sus bases, generando rupturas en el ADN y activando e inactivando genes supresores (Zorrilla et al., 2004), afectando de forma negativa la fertilidad de los machos. Por un lado, el alto índice de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en la membrana espermática puede generar daños por peroxidación lipídica y por el otro lado, la reducción del citoplasma, lo cual limita el número de enzimas antioxidantes, desencadenando una cascada de cambios degradativos que alteran las funciones y organización de la membrana espermática, produciendo daños del ADN y proteólisis, lo cual conlleva a la reducción de la movilidad afectando el genoma paternal (Vicenta et al., 2015).

Finalmente, los resultados de los estudios mencionados anteriormente evidencian que la exposición a PM y a sus componentes puede afectar la viabilidad espermática, aunque es difícil determinar el efecto de cada contaminante por su diversidad y naturaleza. No obstante, en machos estos impactos negativos, pueden ser mitigados por la presencia de células madres espermatozonales ayudando a mantener la fertilidad a lo largo de la vida debido a su potencial de auto-renovación (Canipari et al., 2020; Gonzalez y Gonzalez, 2017).

Efectos sobre la viabilidad de los gametos femeninos

La maduración del ovocito es un proceso meiótico complejo, ya que estos al ser sensibles a agentes tóxicos exógenos, pueden experimentar disfunción de la maduración nuclear y citoplasmática, disminuyendo su capacidad de fertilización y el potencial de desarrollo embrionario (Guo et al., 2020).

Los efectos del PM y sus componentes sobre la fertilidad y fisiología ovárica en especial la exposición al humo de cigarrillo, una mezcla que contiene más de 7000 sustancias químicas, de las cuales 69 se sabe que causan cáncer, provocan defectos congénitos y

trastornos reproductivos entre ellas HAPs, metales, NO₂ (OMS, 2019; Estrada et al., 2016). En un estudio realizado en ratas expuestas a humo de cigarrillo, se observó una disminución en el crecimiento de los ovocitos debido a daños en la función ovárica que afectaron el desarrollo folicular y generaron una baja proliferación de las células de la granulosa (Paixão et al., 2012). Igualmente, en ovarios de ratas expuestas a humo de cigarrillo, se encontró un aumento en la expresión de los genes que participan en la proliferación y crecimiento celular (Myc11 y Stat1), genes asociados a la activación del folículo primordial (Gdnf y Cxcl12), genes que participan en el proceso de maduración del folículo ovárico (Ihh, Cyp19a1, Cldn5) y marcadores de atresia folicular y apoptosis temprana (p53, Casp3 y Casp2). Igualmente, se evidenciaron daños en el ADN y aumento de la atresia folicular; debido a la sobre regulación el biomarcador de daño oxidativo del ADN 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-oxo-dG); aumento de los niveles de ROS mitocondrial y peroxidación lipídica, los cuales causan daño oxidativo en la membrana del oolema, reduciendo el potencial de fertilización en ovocitos murinos (Sobinoff et al., 2013).

Con respecto a los agentes ambientales como el humo del cigarrillo han sido asociados con un aumento de los niveles de ROS (Nicolich et al., 2013), generación de estrés oxidativo por su alta reactividad química, lo cual induce daños de las estructuras moleculares y biológicas, alterando el desarrollo correcto de procesos fisiológicos celulares como actividades enzimáticas y hormonales (Sierra et al., 2004). Además, el aumento de ROS está asociado con la endometriosis, una inflamación crónica relacionada con dos marcadores de estrés oxidativo: el 8-oxo-dG; uno de los aductos de ADN más importantes formados por el ataque de radicales hidroxilo en residuos de guanina; y el biomarcador 8-isoprostano, implicado en la peroxidación de las membranas celulares (Polak et al., 2013). Asimismo, los niveles altos de ROS pueden generar daño oxidativo, degradación ADNmt y alteración en los procesos de transcripción y traducción importantes para inducir la actividad mitocondrial y la biosíntesis de Adenosín trifosfato (ATP). Por tanto, bajos niveles de ATP afectan la actividad proliferativa de las células de la granulosa durante el desarrollo folicular y por ende, el proceso

de foliculogénesis (Hoque et al., 2021).

Por otra parte, Caserta et al. (2013) evaluaron los niveles de hormonas reproductivas en mujeres infértiles fumadoras y no fumadoras, encontrando un menor recuento de folículos antrales (RFA) y un aumento en la concentración de la hormona folículo estimulante basal (FSH) en mujeres fumadoras, mientras que en las mujeres que no tenían el hábito de fumar, no se reportaron efectos sobre estas hormonas. El RFA es un predictor significativo de la reserva ovárica ya que se asocia con el número de ovocitos recuperados o disponibles para ser ovulados, lo que significa que se afectaría el proceso de fertilización si hay disminución en el RFA (Vrontikis et al., 2010).

Con respecto a los HAPs son un grupo extenso de contaminantes que presentan toxicidad variable por su estructura molecular (López et al., 2016) y están relacionados con problemas de infertilidad. Ovocitos de ratones expuestos a benzo a pireno (b[a]p), mostraron una mayor proporción de alteraciones morfológicas del huso meiótico (desorganizadas), desalineación de los cromosomas en la placa ecuatorial, aumento de ROS y apoptosis (Zhang et al., 2018). La desalineación cromosómica y la falta de unión de los microtúbulos a los cinetocoros, proporcionan una ruta potencial de aneuploidía, ya que dificulta el envío de los cromosomas a las células hijas en formación (Shomper et al., 2014).

También, se ha demostrado que la exposición al benzo (b) fluoranteno (b[b]f), produce daños en el ADN, pérdida de trimetilación de la histona H3 lisina 4 (H3K4me3), apoptosis en los ovocitos, disminución del número de mitocondrias e incremento de la proteína quinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK, por sus siglas en inglés) (Guo et al., 2020). En el marco de los procesos oxidativos normales en el metabolismo celular, la mitocondria se caracteriza por ser el principal productor de ROS, sin embargo, un aumento en la generación de ROS induce daño oxidativo a diversos componentes celulares, alterando la función de la cadena respiratoria, que conlleva a la acumulación de mutaciones de ADNmt (Macedo, 2012). Una disminución o alteración en la función mitocondrial hace que los niveles de ATP intracelular disminuyan, siendo detectados por las

AMPK (proteínas que regulan el balance energético), y activándose para restaurarlos cascada arriba. Sin embargo, cascada abajo, las AMPK pueden fosforilar proteínas quinasas como la p53, que al unirse molecularmente, induce a la apoptosis celular como resultado del estrés oxidativo (Filomeni et al., 2009). Por otro lado, la H3K4me3 es un marcador de maduración epigenética vinculado a regiones activas e inactivas del genoma, involucrado en la transcripción, proliferación y replicación del ADN, y de gran importancia en la diferenciación de células madres embrionarias y el desarrollo de los ovocitos, lo que significa que la trimetilación insuficiente de H3K4 disminuye la transcripción del genoma, perjudicando el proceso de maduración de los ovocitos y el desarrollo embrionario (Yu et al., 2017).

En relación con algunos metales como Pb, Cd y As (arsénico), se han estudiado por su relación con la reproducción femenina. Se ha demostrado que las pacientes con resultados exitosos a tratamientos de fertilización *in vitro* (FIV) tienen baja concentración de estos metales en el líquido folicular, comparado con los altos niveles de metales en pacientes que no lograron embarazarse (Nandi et al., 2011). Estos resultados probablemente se deben a que el Cd afecta las modificaciones epigenéticas al disminuir las metilaciones de histona H3K9me3 y la acetilación de histona H3K9ac, implicadas en la actividad regulatoria de la expresión génica y configuración de cromatina (Huang et al., 2012). Además, el Cd produce daño al ADN a través del aumento de 8-oxo-dG, afectando la estabilidad del genoma y por ende, la maduración nuclear del ovocito (Cheng et al., 2019). Asimismo, el As induce el aumento de ROS, produciendo daños y un bajo número de copias de ADNmt en los ovocitos, lo que conlleva a una disminución del estado energético y la actividad metabólica dependiente del ATP (Zhang et al., 2011). También, el Pb ha mostrado disminuir los niveles de GSH y genera disfunción mitocondrial, lo que conlleva a activar la cascada de señalización de estrés oxidativo Nrf2/Keap1, afectando el desarrollo de embriones y la maduración de los gametos femeninos (Jiang et al., 2021). El glutatión reducido (GSH) es el principal mecanismo de defensa celular ante el estrés oxidativo y el aumento de la producción de ROS y participa en procesos reguladores como expresión génica, modulación de síntesis



de ADN y proliferación celular (Scirè et al., 2019).

En cuanto a el $PM_{2,5}$, su incremento podría estar relacionada con la reducción en las tasas de fertilidad. Esto se evidencia en una investigación realizada en mujeres sometidas a FIV en Estados Unidos, en la cual se encontró relación de la exposición del $PM_{2,5}$ con una menor probabilidad de embarazo, después de un ciclo de FIV (Legro et al., 2010). En otro estudio, se encontró que ratas hembra expuestas a $PM_{2,5}$, presentaron una regulación negativa en genes relacionados con las funciones mitocondriales pertenecientes al complejo I (Ndufa5 y Ndufa7) y genes del complejo III (Lymr7 y Uqcr10) de la cadena respiratoria mitocondrial, los cuales se encargan de la codificación de proteínas activas en las reacciones de transporte de electrones en la membrana mitocondrial. Igualmente, se encontró daño celular y aumento de los niveles ROS en los ovocitos (Guo et al., 2021). Este aumento en la producción de ROS, disminuye la eficiencia de la transferencia electrónica, incrementa la oxidación lipídica y aumenta el estrés oxidativo, desestabilizando los complejos de proteínas con funciones mitocondriales, que buscan contrarrestar el exceso de ROS, causantes de producir rupturas en la cadena del ADNmt (Martínez et al., 2005). Estas alteraciones en los componentes estructurales generaría afectaciones en el metabolismo, disfuncionalidad y muerte celular de los gametos femeninos (Córdova et al., 2010).

Alteraciones en la etapa prenatal y postnatal

La exposición al PM y sus componentes no solo incide negativamente en el proceso de gametogénesis, sino también en la gestación y posterior al nacimiento. Desde la concepción y durante el crecimiento y desarrollo intrauterino, los organismos reciben señales ambientales con potencial de atravesar la barrera placentaria y generar cambios funcionales en los adultos, que facilitan el desarrollo de enfermedades como diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, entre otras (Casanello et al., 2015). Esas señales pueden mediar en cambios epigenéticos, modificando la expresión de genes a través de las modificaciones de histonas, la expresión de micro ARN (miARN), la metilación del ADN y la remodelación del nucleosoma (Esteller, 2008).

Debido a los efectos adversos que han sido reportados en diversas investigaciones, la exposición al humo del cigarrillo es una de las más estudiadas durante el desarrollo fetal y neonatal. Se ha encontrado que alteran el desarrollo ovárico en fetos humanos, debido a la disminución en la proporción de folículos primordiales y proliferación de células germinales (Fowler et al., 2014). Asimismo, se encontró que inhiben el desarrollo embrionario e inducen la formación de defectos del tubo neural en ratas (Yin et al., 2021). Además, ratas recién nacidas expuestas a humo de cigarrillo, evidenciaron un aumento de la atresia folicular, apoptosis en las células de la granulosa y un bajo peso de las crías al nacer (Kilic et al., 2012). El aumento de las sustancias provenientes del humo de cigarrillo, activan el receptor de hidrocarburo aril (AhR); un factor de transcripción citoplasmático que participa en la respuesta adaptativa al estrés celular; el cual se ha reportado que afecta la proliferación celular, genera apoptosis al disminuir la síntesis de ATP y aumenta el estrés oxidativo (Wang y Xu, 2019). Por tanto, la exposición en el útero al humo del cigarrillo y otros productos de combustión antes del nacimiento influyen en la proliferación de células germinales en el ovario y posteriormente en la función reproductora femenina en respuesta a la acción de ligandos AhR (Anderson et al., 2014). Adicionalmente, en mujeres que han tenido bebés con defectos del tubo neural, se ha encontrado un aumento de homocisteína sérica, un aminoácido sulfurado producto metabólico de la metionina, siendo éste el mecanismo propuesto por el cual la exposición al humo del cigarrillo se relaciona con mayor frecuencia de defectos del tubo neural y muertes fetales (Pintó, 2000; Suarez et al., 2011).

Por otra parte, la exposición de mujeres embarazadas a metales pesados como el Hg y el Pb se relacionó con nacimientos prematuros y bebés de bajo peso, debido a la transferencia de estos metales de la madre al feto, lo que generó el incremento de anomalías metabólicas perinatales (Chen et al., 2014). El Pb se ha asociado negativamente con la expresión del gen colágeno tipo I Alfa 2 (COL1A2), debido a que disminuye su metilación, comprometiendo la reproducción humana (Hanna et al., 2012). El COL1A2 codifica las cadenas $\alpha 2$ del colágeno tipo I, una proteína fibrilar estructural presente en las membranas corio-

amnióticas y en el cuello uterino. Las alteraciones en la expresión del gen del colágeno I materno, conllevan a insuficiencia cervical por degradación prematura de membranas antes del parto (Romero et al., 2010). De igual manera, la exposición al Hg en el útero puede afectar el epigenoma al hipermetilar regiones CpG relevantes (zonas del genoma ricas en citosina y guanina) que tienen el potencial de influir en el desarrollo neurológico infantil (Rebello y Caldas, 2016).

En cuanto a los niveles elevados de monóxido de carbono (CO), PM_{2,5}, PM₁₀ y NO₂ producidos por la alta densidad de tráfico, también han sido estudiados por su relación con nacimientos prematuros, niños de bajo peso (Pedersen et al., 2013) y retrasos en el proceso de adquisición de la habilidad verbal en niños expuestos a PM (Yorifuji et al., 2016). En un estudio realizado en Estados Unidos con mujeres expuestas a PM_{2,5} durante períodos gestacionales, se encontró que de 53.094 neonatos, 4.543 eran de partos prematuros (8,56%), lo que asoció la exposición de las madres con alteraciones en el desarrollo fetal (Zhu et al., 2019). Otro estudio encontró que al exponer ratas en el periodo gestacional a partículas finas de sulfato de amonio (constituyente del PM), se incrementó la tasa de mortinatos, disminuyó el número y peso de las crías, se alteró la organogénesis de las crías con disfunciones metabólicas y se generaron alteraciones de algunos órganos (corazón, intestino delgado, cerebro y pulmones, entre otros) y en adultos, se encontró un aumento de las concentraciones de glucosa, ácidos grasos no esterificados y lípidos hepáticos (Wu et al., 2019).

Por otro lado, concentraciones elevadas de triptófano está relacionado con afectaciones del desarrollo del cerebro fetal, debido a que el triptófano en respuesta a la inflamación materna en la placenta, brinda protección inmunosupresora para el feto a través de las vías indolamina 2,3-dioxigenasa y triptófano hidroxilasa 1 (TPH1; la enzima inicial de la vía de la serotonina) y como consecuencia, aumenta los niveles de serotonina (5-HT) lo cual puede afectar importantes procesos de desarrollo en el cerebro fetal que normalmente son modulados por 5-HT en las primeras etapas del embarazo (Goeden et al., 2016). El PM y sus componentes, inducen la activación inflamatoria dependiente de receptores de reconocimiento

TLR2/4 y la oxidación de lípidos, provocando disfunción metabólica y aumento de peso (Wei et al., 2016). Además, las alteraciones metabólicas causadas por la exposición a contaminantes ambientales, se han explicado por la alteración en el perfil de expresión génica de forma permanente o temporal debido a modificaciones químicas en la cromatina, modificaciones de histonas o por la metilación del ADN (Rogers, 2019). La hipótesis del fenotipo ahorrador relaciona mecanismos epigenéticos involucrados en el desarrollo prenatal y defectos de nacimiento, planteando que los fetos se adaptan a un ambiente intrauterino con limitación de nutrientes para lograr sobrevivir, haciendo que se desarrollen algunos sistemas más que otros, alterando el crecimiento y función de tejidos, lo que genera vulnerabilidad durante la exposición a agentes ambientales subsecuentes que involucran un balance energético positivo, llevando a riesgos de desarrollar obesidad, hiperlipidemia e hipertensión, si dispone de un exceso de nutrientes en su vida adulta (Simmons, 2005).

En conclusión, el PM afecta negativamente la formación de gametos (ovocitos y espermatozoides), debido al incremento de especies reactivas de oxígeno que conducen a estrés oxidativo alterando vías de señalización importantes para el buen funcionamiento celular, induciendo a daños en el ADN, modificaciones epigenéticas, alteraciones hormonales y muerte celular, los cuales se han relacionado con afectaciones en la viabilidad reproductiva, la morfología y la calidad de los gametos.

Los efectos directos de la contaminación atmosférica sobre el desarrollo embrionario incluyen aumento de neonatos con bajo peso, abortos espontáneos y nacimientos prematuros, esto debido a que el aumento de radicales libres alteran el equilibrio entre dichas moléculas y el sistema de defensa antioxidante, lo que conduce a alteraciones en la expresión de genes necesarios para la formación de moléculas que participan en procesos celulares, daños en las biomoléculas y alterando así el metabolismo y desarrollo embrionario. Esto genera una reducción de las tasas de fertilidad en mujeres fértiles y en las que han recurrido a técnicas de FIV.

Finalmente, este artículo aporta elementos referen-



ciales que contribuyen a la comprensión de los efectos y alcances que genera la contaminación del aire por PM en la salud reproductiva de la población expuesta, ya que permite conocer algunos mecanismos moleculares y biológicos que inducen a la afectación de los contaminantes atmosféricos sobre la capacidad y eficiencia reproductiva.

AGRADECIMIENTOS

Esta revisión fue realizada con el apoyo de la Universidad CES, la cual facilitó el acceso a las diferentes bases de datos utilizadas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tiene ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

- An, J., Yin, L., Shang, Y., Zhong, Y., Zhang, X., Wu, M., Yu, Z., Sheng, G., Fu, J., & Huang, Y. (2011). The combined effects of BDE47 and BaP on oxidatively generated DNA damage in L02 cells and the possible molecular mechanism. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 721(2), 192–198. DOI:10.1016/j.mrgentox.2011.02.002
- Anderson, R. A., McIlwain, L., Coutts, S., Kinnell, H. L., Fowler, P. A., & Childs, A. J. (2014). Activation of the aryl hydrocarbon receptor by a component of cigarette smoke reduces germ cell proliferation in the human fetal ovary. *Molecular Human Reproduction*, 20(1), 42–48. DOI:10.1093/molehr/gat059
- Benavides, F., & Guénet, J. -L. (2001). *Modelos murinos de enfermedades humanas*. 61, 215–231. <http://www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vol61-01/2/modelosmurinos.htm>
- Calogero, A. E., La Vignera, S., Condorelli, R. A., Perdichizzi, A., Valenti, D., Asero, P., Carbone, U., Boggia, B., De Rosa, N., Lombardi, G., D'Agata, R., Vicari, L. O., Vicari, E., & De Rosa, M. (2011). Environmental car exhaust pollution damages human sperm chromatin and DNA. *Journal of Endocrinological Investigation*, 34(6), e139–e143. DOI:10.1007/BF03346722
- Canipari, R., De Santis, L., & Cecconi, S. (2020). Female Fertility and Environmental Pollution. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 8802. DOI:10.3390/ijerph17238802
- Cardenas, J. (2017). La calidad del aire en Colombia: Un problema de salud pública, un problema de todos. *Revista Biosalud*, 16(2), 5–6. DOI:10.17151/biosa.2017.16.2.1
- Casanello, P., Krause, B. J., Castro-Rodriguez, J. A., & Uauy, R. (2015). Programación fetal de enfermedades crónicas: Conceptos actuales y epigenética. *Revista chilena de pediatría*, 86(3), 135–137. DOI:10.1016/j.rchipe.2015.06.008
- Caserta, D., Bordi, G., Di Segni, N., D'Ambrosio, A., Mallozzi, M., & Moscarini, M. (2013). The influence of cigarette smoking on a population of infertile men and women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 287(4), 813–818. DOI:10.1007/s00404-012-2643-5
- Chen, Z., Myers, R., Wei, T., Bind, E., Kassim, P., Wang, G., Ji, Y., Hong, X., Caruso, D., Bartell, T., Gong, Y., Strickland, P., Navas-Acien, A., Guallar, E., & Wang, X. (2014). Placental transfer and concentrations of cadmium, mercury, lead, and selenium in mothers, newborns, and young children. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 24(5), 537–544. DOI:10.1038/jes.2014.26
- Cheng, Y., Zhang, J., Wu, T., Jiang, X., Jia, H., Qing, S., An, Q., Zhang, Y., & Su, J. (2019). Reproductive toxicity of acute Cd exposure in mouse: Resulting in oocyte defects and decreased female fertility. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 379, 114684. DOI:10.1016/j.taap.2019.114684
- Conforti, A., Mascia, M., Cioffi, G., De Angelis, C., Coppola, G., De Rosa, P., Pivonello, R., Alviggi, C., & De Placido, G. (2018). Air pollution and female fertility: A systematic review of literature. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 117. DOI:10.1186/s12958-018-0433-z
- Córdova, A., Saltijeral, J., Ruiz, G., Xolalpa, V., Cortés, S., Peña, S., Córdova, C., Córdova, M., Méndez, M., Huerta, R., Juárez, & Guerra, J. (2010). Estrés oxidativo en gametos. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 11(7), 1–32. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63614251015>
- D'Amato, G., Cecchi, L., D'Amato, M., & Liccardi, G. (2010). Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: An update. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 20(2), 95–102.
- Dastoorpoor, M., Idani, E., Goudarzi, G., & Khanjani, N. (2018). Acute effects of air pollution on spontaneous abortion, premature delivery, and stillbirth in Ahvaz, Iran: A time-series study. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(6), 5447–5458. DOI:10.1007/s11356-017-0692-9
- Díez, F. B., Tenías, J. M., & Pérez-Hoyos, S. (1999). Efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud: Una introducción. *Revista Española de Salud Pública*, 73, 109–121. DOI:10.1590/S1135-57271999000200002
- Elminir, H. K. (2005). Dependence of urban air pollutants on meteorology. *Science of The Total Environment*, 350(1), 225–237. DOI:10.1016/j.scitotenv.2005.01.043
- Esteller, M. (2008). Epigenetics in Cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(11), 1148–1159. DOI:10.1056/NEJMra072067
- Estrada, A., Gallo, M., & Nuñez, E. (2016). Contaminación ambiental, su influencia en el ser humano, en especial: El sistema reproductor femenino. *Revista Universidad y Sociedad*, 8(3), 80–86. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=

- S2218-36202016000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=en
- Ewa, B., & Danuta, M. (2017). Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts. *Journal of Applied Genetics*, 58(3), 321–330. DOI:10.1007/s13353-016-0380-3
- Filomeni, G., Piccirillo, S., Graziani, I., Cardaci, S., Da Costa Ferreira, A. M., Rotilio, G., & Ciriolo, M. R. (2009). The isatin-Schiff base copper(II) complex Cu(II) 2 acts as delocalized lipophilic cation, yields widespread mitochondrial oxidative damage and induces AMP-activated protein kinase-dependent apoptosis. *Carcinogenesis*, 30(7), 1115–1124. DOI:10.1093/carcin/bgp105
- Fowler, P. A., Childs, A. J., Courant, F., MacKenzie, A., Rhind, S. M., Antignac, J.-P., Le Bizec, B., Filis, P., Evans, F., Flannigan, S., Maheshwari, A., Bhattacharya, S., Monteiro, A., Anderson, R. A., & O’Shaughnessy, P. J. (2014). In utero exposure to cigarette smoke dysregulates human fetal ovarian developmental signalling. *Human Reproduction*, 29(7), 1471–1489. DOI:10.1093/humrep/deu117
- Garza, A., Chávez, H., Vega, R., & Soto, E. (2005). Mecanismos celulares y moleculares de la neurotoxicidad por plomo. *Salud Mental*, 28(2), 48–58. <https://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2005/sam052e.pdf>
- Godwin, H. A. (2001). The biological chemistry of lead. *Current Opinion in Chemical Biology*, 5(2), 223–227. DOI:10.1016/S1367-5931(00)00194-0
- Goeden, N., Velasquez, J., Arnold, K. A., Chan, Y., Lund, B. T., Anderson, G. M., & Bonnin, A. (2016). Maternal Inflammation Disrupts Fetal Neurodevelopment via Increased Placental Output of Serotonin to the Fetal Brain. *Journal of Neuroscience*, 36(22), 6041–6049. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2534-15.2016
- Gonzales, H., & Gonzales, H. M. (2017). Las espermatogonias de mamíferos. *Biotempo*, 14(2), 233–243. DOI:10.31381/biotempo.v14i2.1359
- Guo, J., Zhang, L., Li, C., Qin, Y., Liu, W., Li, J., & Huang, G. (2020). Benzo[b]fluoranthene Impairs Mouse Oocyte Maturation via Inducing the Apoptosis. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1226. DOI:10.3389/fphar.2020.01226
- Guo, Y., Cao, Z., Jiao, X., Bai, D., Zhang, Y., Hua, J., Liu, W., & Teng, X. (2021). Pre-pregnancy exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) increases reactive oxygen species production in oocytes and decrease litter size and weight in mice. *Environmental Pollution*, 268, 115858. DOI:10.1016/j.envpol.2020.115858
- Hammoud, A., Carrell, D. T., Gibson, M., Sanderson, M., Parker-Jones, K., & Peterson, C. M. (2010). Decreased sperm motility is associated with air pollution in Salt Lake City. *Fertility and Sterility*, 93(6), 1875–1879. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.12.089
- Han, X., Zhou, N., Cui, Z., Ma, M., Li, L., Cai, M., Li, Y., Lin, H., Li, Y., Ao, L., Liu, J., & Cao, J. (2011). Association between Urinary Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolites and Sperm DNA Damage: A Population Study in Chongqing, China. *Environmental Health Perspectives*, 119(5), 652–657. DOI:10.1289/ehp.1002340
- Hanna, C., Bloom, M., Robinson, W., Kim, D., Parsons, P., vom Saal, F., Taylor, J., Steuerwald, A., & Fujimoto, V. (2012). DNA methylation changes in whole blood is associated with exposure to the environmental contaminants, mercury, lead, cadmium and bisphenol A, in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Human Reproduction*, 27(5), 1401–1410. DOI:10.1093/humrep/des038
- Hoque, S., Umehara, T., Kawai, T., & Shimada, M. (2021). Adverse effect of superoxide-induced mitochondrial damage in granulosa cells on follicular development in mouse ovaries. *Free Radical Biology and Medicine*, 163, 344–355. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.434
- Huang, J., Li, T., Ding, C. -H., Brosens, J., Zhou, C. -Q., Wang, H. -H., & Xu, Y. -W. (2012). Insufficient histone-3 lysine-9 deacetylation in human oocytes matured in vitro is associated with aberrant meiosis. *Fertility and Sterility*, 97(1), 178–184.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.10.023
- Ji, G., Yan, L., Wu, S., Liu, J., Wang, L., Zhang, S., Shi, L., & Gu, A. (2013). Bulky DNA adducts in human sperm associated with semen parameters and sperm DNA fragmentation in infertile men: A cross-sectional study. *Environmental Health*, 12(1), 82. DOI:10.1186/1476-069X-12-82
- Jiang, X., Xing, X., Zhang, Y., Zhang, C., Wu, Y., Chen, Y., Meng, R., Jia, H., Cheng, Y., Zhang, Y., & Su, J. (2021). Lead exposure activates the Nrf2/Keap1 pathway, aggravates oxidative stress, and induces reproductive damage in female mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 207, 111231. DOI:10.1016/j.ecoenv.2020.111231
- Jurewicz, J., Radwan, M., Sobala, W., Brzenicki, S., Ligocka, D., Radwan, P., Bochenek, M., & Hanke, W. (2013). Association between a biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and semen quality. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 26(5), 790–801. DOI:10.2478/s13382-013-0152-9
- Jurewicz, J., Radwan, M., Sobala, W., Polaska, K., Radwan, P., Jakubowski, L., Ulaska, A., & Hanke, W. (2015). The relationship between exposure to air pollution and sperm disomy: Air Pollution and Sperm Aneuploidy. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 56(1), 50–59. DOI:10.1002/em.21883
- Kilic, S., Yuksel, B., Lortlar, N., Sertyel, S., Aksu, T., & Batioglu, S. (2012). Environmental tobacco smoke exposure during intrauterine period promotes granulosa cell apoptosis: A prospective, randomized study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(10), 1904–1908. DOI:10.3109/14767058.2012.678440
- Lafuente, A. (2013). The hypothalamic-pituitary-gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches. *Food and Chemical Toxicology*, 59, 395–404. DOI:10.1016/j.fct.2013.06.024
- Legro, R., Sauer, M., Mottla, G., Richter, K., Li, X., Dodson, W., & Liao, D. (2010). Effect of air quality on assisted human reproduction. *Human Reproduction*, 25(5), 1317–1324. DOI:10.1093/humrep/deq021
- Ling, X., Zhang, G., Sun, L., Wang, Z., Zou, P., Gao, J., Peng, K., Chen, Q., Yang, H., Zhou, N., Cui, Z., Zhou, Z., Liu, J., Cao, J., & Ao, L. (2017). Polycyclic aromatic hydrocarbons exposure decreased sperm mitochondrial DNA copy number: A cross-sectional study (MARHCS) in Chongqing, China. *Environmental Pollution*, 220, 680–687. DOI:10.1016/j.envpol.2016.10.026
- López, G., Gómez, P., & Duaso, A. (2016). Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) (I): Toxicidad, exposi-

- ción de la población y alimentos implicados. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 10(1), 1–15. DOI:10.5209/rev_RCCV.2016.v10.n1.51869
- Macedo, A. (2012). La producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) en las mitocondrias de *Saccharomyces cerevisiae*. TIP. *Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 15(2), 97–103. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1405-888X2012000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Martínez, E., Sánchez, M., & Hafidi E. (2005). Participación de la mitocondria en el desarrollo de estrés oxidativo en la obesidad. *Bioquímica*, 30(3), 82–89. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57630304>
- Mathur, P., & D'Cruz, S. (2011). The effect of environmental contaminants on testicular function. *Asian Journal of Andrology*, 13(4), 585–591. DOI:10.1038/aja.2011.40
- Mendiola, J., Moreno, J. M., Roca, M., Vergara-Juárez, N., Martínez-García, M. J., García-Sánchez, A., Elvira-Rendueles, B., Moreno-Grau, S., López-Espín, J. J., Ten, J., Bernabeu, R., & Torres-Cantero, A. M. (2011). Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: A pilot study. *Environmental Health*, 10(1), 6. DOI:10.1186/1476-069X-10-6
- Nandi, P., Banerjee, S., Basu, S., Das, M., Dasgupta, P., & Varghese, A. (2011). A preliminary study on heavy metals (Lead, Cadmium and Arsenic) in follicular fluid and its effect on oocyte, embryo quality and outcome of IVF treatment. *Fertility and Sterility*, 96(3), 155. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.07.609
- Nicolich, A., Lafuente R., López G., Peiró, A., & Brassesco M. (2013). Análisis del estrés oxidativo en el eyaculado mediante la determinación del anión superóxido. *Revista Asebir*, 18(1), 15–19. https://revista.asebir.com/assets/AF,evista;un2013c_omp.pdf
- Organización de las Naciones Unidas, ONU. (2019, octubre 24). Se avecina otra crisis que puede extinguirnos: La contaminación con sustancias tóxicas. *Noticias ONU*. <https://news.un.org/es/story/2019/10/1464381>
- Organización Mundial de la Salud, OMS. (2019, mayo 31). Día mundial sin tabaco 2019- Tabaco y salud pulmonar. <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2019/05/31/default-calendar/world-no-tobacco-day>
- Paixão, L., Gaspar, R., Gonzalez, G., Santos, A., Santana, A., Santos, R., Spritzer, P., & Nascimento, C. (2012). Cigarette smoke impairs granulosa cell proliferation and oocyte growth after exposure cessation in young Swiss mice: An experimental study. *Journal of Ovarian Research*, 5(1), 25. DOI:10.1186/1757-2215-5-25
- Pedersen, M., Giorgis, L., Bernard, C., Aguilera, I., Andersen, A., Ballester, F., Beelen, R., Chatzi, L., Cirach, M., Danileviciute, A., Dedele, A., Eijdsen, M. van, Estarlich, M., Fernández, A., Fernández, M., Forastiere, F., Gehring, U., Grazuleviciene, R., Gruziova, O., & Slama, R. (2013). Ambient air pollution and low birthweight: A European cohort study (ESCAPE). *The Lancet. Respiratory Medicine*, 1(9), 695–704. DOI:10.1016/S2213-2600(13)70192-9
- Pintó, X. (2000). La homocisteína como factor de riesgo cardiovascular. *Medicina Integral*, 36(5), 179–185. es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-homocisteina-como-factor-riesgo-10022224
- PND. (2019). *Plan Nacional de Desarrollo 2018-2022*. *ñPacto por Colombia, pacto por la equidad*. <https://www.dnp.gov.co/443/DNPN/Paginas/Plan-Nacional-de-Desarrollo.aspx>
- Polak, G., Wertel, I., Barczyski, B., Kwaniewski, W., Bednarek, W., & Kotarski, J. (2013). Increased levels of oxidative stress markers in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 168(2), 187–190. DOI:10.1016/j.ejogrb.2012.12.043
- Radwan, M., Dziewirska, E., Radwan, P., Jakubowski, L., Hanke, W., & Jurewicz, J. (2018). Contaminación del aire y proporción sexual de espermatozoides humanos. *American Journal of Mens Health*, 12(4), 907–912. DOI:10.1177/1557988317752608
- Ramirez, R., Esparza, H., Varela, A., Astorga, A., & Roman, A. (2009). Characterization of Inhalable Particulate Matter in Ambient Air by Scanning Electron Microscopy and Energy-Dispersive X-ray Analysis. *Microscopy and Microanalysis*, 15, 1320. DOI:10.1017/S1431927609097335
- Rebelo, F., & Caldas, E. (2016). Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environmental Research*, 151, 671–688. DOI:10.1016/j.envres.2016.08.027
- Rogers, J. M. (2019). Smoking and pregnancy: Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome. *Birth defects research*, 111(17), 1259–1269. DOI:10.1002/bdr2.1550
- Romero, R., Friel, A., Velez, D., Kusanovic, J., Hassan, S., Mazaki, S., Vaisbuch, E., Kim, C., Erez, O., Chaiworapongsa, T., Pearce, B., Bartlett, J., Salisbury, B., Anant, M., Vovis, G., Lee, M., Gomez, R., Behnke, E., Oyarzun, E., & Menon, R. (2010). A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(4), 361.e1–361.e30. DOI:10.1016/j.ajog.2010.05.026
- Scirè, A., Cianfruglia, L., Minelli, C., Bartolini, D., Torquato, P., Principato, G., Galli, F., & Armeni, T. (2019). Glutathione compartmentalization and its role in glutathionylation and other regulatory processes of cellular pathways. *BioFactors*, 45(2), 152–168. DOI:10.1002/biof.1476
- Shomper, M., Lappa, C., & FitzHarris, G. (2014). Kinetochores microtubule establishment is defective in oocytes from aged mice. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 13(7), 1171–1179. DOI:10.4161/cc.28046
- Sierra, M., Guzmán, A., Olivares, I., Torres, Y., & Hicks, J. (2004). Participación de las especies reactivas del oxígeno en las enfermedades pulmonares. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 17(2), 135–148. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0187-75852004000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Simmons, R. (2005). Developmental origins of adult metabolic disease: Concepts and controversies. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 16(8), 390–394. DOI:10.1016/j.tem.2005.08.004

- Sobinoff, A., Beckett, E., Jarnicki, A., Sutherland, J., McCluskey, A., Hansbro, P., & McLaughlin, E. (2013). Scrambled and fried: Cigarette smoke exposure causes antral follicle destruction and oocyte dysfunction through oxidative stress. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 271(2), 156–167. DOI:10.1016/j.taap.2013.05.009
- Suarez, L., Ramadhani, T., Felkner, M., Canfield, M., Brender, J., Romitti, P., & Sun, L. (2011). Maternal Smoking, Passive Tobacco Smoke, and Neural Tube Defects. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 91(1), 29–33. DOI:10.1002/bdra.20743
- Tempest, H., Homa, S., Dalakiouridou, M., Christopikou, D., Wright, D., Zhai, X., & Griffin, D. (2004). The association between male infertility and sperm disomy: Evidence for variation in disomy levels among individuals and a correlation between particular semen parameters and disomy of specific chromosome pairs. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2(1), 82. DOI:10.1186/1477-7827-2-82
- US EPA, O. (2016, abril 19). *Particulate Matter (PM) Basics* [Overviews and Factsheets]. <https://www.epa.gov/pm-pollution/particulate-matter-pm-basics>
- Vázquez, G., Rubio, J., & Espinosa, J. (2016). Mecanismos de acción del receptor de hidrocarburos de arilos en el metabolismo del benzo[a]pireno y el desarrollo de tumores. *TIP. Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 19(1), 54–67. DOI:10.1016/j.recqb.2016.02.006
- Vicenta, C., Pavesi, A., Feldman, R., & Bouvet, B. (2015). Importancia de la evaluación del estrés oxidativo en el semen humano. *Archivos de Medicina Interna*, 37(1), 7–14. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-423X2015000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Vrontikis, A., Chang, P., Kovacs, P., & Lindheim, S. (2010). Antral follicle counts (AFC) predict ovarian response and pregnancy outcomes in oocyte donation cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 27(7), 383–389. DOI:10.1007/s10815-010-9421-8
- Wang, B., & Xu, A. (2019). Aryl hydrocarbon receptor pathway participates in myocardial ischemia reperfusion injury by regulating mitochondrial apoptosis. *Medical Hypotheses*, 123, 2–5. DOI:
- Wei, Y., Zhang, J., Li, Z., Gow, A., Chung, K. F., Hu, M., Sun, Z., Zeng, L., Zhu, T., Jia, G., Li, X., Duarte, M., & Tang, X. (2016). Chronic exposure to air pollution particles increases the risk of obesity and metabolic syndrome: Findings from a natural experiment in Beijing. *The FASEB Journal*, 30(6), 2115–2122. DOI:10.1096/fj.201500142
- Wijesekara, G., Fernando, D., Wijerathna, S., & Bandara, N. (2015). Environmental and occupational exposures as a cause of male infertility: A caveat. *Ceylon Medical Journal*, 60(2), 52. DOI:10.4038/cmj.v60i2.7090
- Wu, G., Brown, J., Zamora, M., Miller, A., Satterfield, M., Meininger, C., Steinhauer, C., Johnson, G., Burghardt, R., Bazer, F., Li, Y., Johnson, N., Molina, M., & Zhang, R. (2019). Adverse organogenesis and predisposed long-term metabolic syndrome from prenatal exposure to fine particulate matter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(24), 11590–11595. DOI:10.1073/pnas.1902925116
- Wu, S., Zhang, Y., Wu, X., Hao, G., Ren, H., Qiu, J., Zhang, Y., Bi, X., Yang, A., Bai, L., & Tan, J. (2021). Association between exposure to ambient air pollutants and the outcomes of in vitro fertilization treatment: A multicenter retrospective study. *Environment International*, 153, 106544. DOI:10.1016/j.envint.2021.106544
- Yang, P., Wang, Y. -X., Sun, L., Chen, Y. -J., Liu, C., Huang, L. -L., Lu, W. -Q., & Zeng, Q. (2017). Urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons, sperm DNA damage and spermatozoa apoptosis. *Journal of Hazardous Materials*, 329, 241–248. DOI:10.1016/j.jhazmat.2017.01.053
- Yin, C., Cai, H., Yang, D., Jian, Y., Zhang, J., Li, Z., & Wang, D. (2021). Cigarette smoke induced neural tube defects by downregulating noggin expression. *Birth Defects Research*, 113(1), 5–13. DOI:
- Yorifuji, T., Kashima, S., Higa Diez, M., Kado, Y., Sana-da, S., & Doi, H. (2016). Prenatal Exposure to Traffic-related Air Pollution and Child Behavioral Development Milestone Delays in Japan: *Epidemiology*, 27(1), 57–65. DOI:10.1097/EDE.0000000000000361
- Yu, C., Fan, X., Sha, Q.-Q., Wang, H.-H., Li, B.-T., Dai, X.-X., Shen, L., Liu, J., Wang, L., Liu, K., Tang, F., & Fan, H.-Y. (2017). CFP1 Regulates Histone H3K4 Trimethylation and Developmental Potential in Mouse Oocytes. *Cell Reports*, 20(5), 1161–1172. DOI:10.1016/j.celrep.2017.07.011
- Zhang, M., Miao, Y., Chen, Q., Cai, M., Dong, W., Dai, X., Lu, Y., Zhou, C., Cui, Z., & Xiong, B. (2018). BaP exposure causes oocyte meiotic arrest and fertilization failure to weaken female fertility. *The FASEB Journal*, 32(1), 342–352. DOI:10.1096/fj.201700514r
- Zhang, W., Liu, Y., An, Z., Huang, D., Qi, Y., & Zhang, Y. (2011). Mediating effect of ROS on mtDNA damage and low ATP content induced by arsenic trioxide in mouse oocytes. *Toxicology in Vitro*, 25(4), 979–984. DOI:10.1016/j.tiv.2011.03.009
- Zhou, N., Cui, Z., Yang, S., Han, X., Chen, G., Zhou, Z., Zhai, C., Ma, M., Li, L., Cai, M., Li, Y., Ao, L., Shu, W., Liu, J., & Cao, J. (2014). Air pollution and decreased semen quality: A comparative study of Chongqing urban and rural areas. *Environmental Pollution*, 187, 145–152. DOI:10.1016/j.envpol.2013.12.030
- Zhu, J., Lee, R. W., Twum, C., & Wei, Y. (2019). Exposure to ambient PM2.5 during pregnancy and preterm birth in metropolitan areas of the state of Georgia. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(3), 2492–2500. DOI:10.1007/s11356-018-3746-8
- Zorrilla, G., Adonis E., Eirez, M., & Izquierdo, M. (2004). Papel de los radicales libres sobre el ADN: Carcinogénesis y terapia antioxidante. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 23(1), 51–57. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-03002004000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es