

Efecto del cadmio en la maduración espermática epididimaria

Joel Hernández-Rodríguez¹, Cristián Togno-Peirce^{1,2}, Pablo López de Jesús¹, Sonia G. Pérez-Aguirre², Edith Arenas-Ríos², Rosa M. Viguera-Villaseñor³, Sergio Montes-López⁴, Herlinda Bonilla-Jaime², Pablo Damián-Matzumura² y Marcela Arteaga-Silva²

Maestría en Biología de la Reproducción Animal – DCBS¹, Depto. de Biología de la Reproducción – DCBS², Instituto Nacional de Pediatría³, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía⁴
Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa^{1,2}
Ciudad de México, CDMX; México

[joelhr19, pldj_89, sonia85perez, sergiomontes, arteaga1967]@hotmail.com, cristiantogno@yahoo.com, [editharenas2000, rmviguera]@yahoo.com.mx, [bjh, pdm]@xanum.uam.mx

Abstract— Infertility in men has been increasing and also it has mainly associated with pathological changes, such as hypogonadotropic hypogonadism, varicocele, genital birth defects and testicular atrophy; among other. However, there is a significant percentage of infertility in men with an unknown cause, which may be associated with toxic agents in the environment such as cadmium. Cadmium can interfere with sperm quality parameters, but it's still unknown that these effects could be associated with changes in the functionality of the epididymis. This document reviews the actual situation of infertility in men by cadmium and that could be affected in the epididymal maturation.

Keyword— Epididymal maturation, cadmium, infertility.

Resumen— La infertilidad en varones se ha incrementado y se ha asociado principalmente con alteraciones patológicas, tales como hipogonadismo hipogonadotrópico, varicocele, malformaciones congénitas genitales y atrofia testicular; entre otras. Sin embargo, existe un porcentaje importante de infertilidad en varones con causa desconocida, que puede asociarse con agentes tóxicos en el ambiente como el cadmio. El cual puede interferir con parámetros de calidad espermática, pero que a la fecha se desconocen si estos efectos pudieran estar asociados a cambios en la funcionalidad del epidídimo. En este documento se revisa la situación actual de la infertilidad por cadmio en varones y aspectos en los que el cadmio puede afectar la maduración epididimaria.

Palabras claves—maduración epididimaria, cadmio, rata macho.

I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la organización mundial de la salud, la infertilidad es una “enfermedad del sistema reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas” [1]. Aproximadamente el 15% de las parejas tienen problemas de fertilidad y al no lograr un embarazo en el plazo de un año, requieren asistencia médica. El 30% de los problemas de fertilidad se debe a factores femeninos, otro 30% a factores masculinos y el 40% restante a causas mixtas, por lo cual se considera que el hombre está involucrado en el 50% de los problemas de infertilidad de la pareja. La infertilidad masculina puede ser provocada por una gran variedad de condiciones. Sin embargo, casi siempre se relaciona con alteraciones cuantitativas o cualitativas de los parámetros seminales como la concentración de espermatozoides, la movilidad y la viabilidad [2].

Varias de las causas en la infertilidad masculina se asocia a patologías que pueden identificarse e incluso ser tratadas, como el hipogonadismo hipogonadotrópico y el varicocele. Otras como las malformaciones congénitas genitales y la atrofia testicular se logran diagnosticar, pero no cuentan con un tratamiento específico. Sin embargo, aún se desconocen las causas de aproximadamente el 34% de los casos de infertilidad masculina, razón por la cual se les denomina infertilidad idiopática [3].

En la última década los problemas de fertilidad masculina han recibido la atención de diversas investigaciones, pues se sugiere que la salud reproductiva del humano y de los animales en general, ha sufrido los efectos adversos de la exposición a agentes tóxicos presentes en el ambiente [4]. Dichos contaminantes pueden interactuar con el sistema endócrino y ejercer efectos indeseables en el desarrollo de las gónadas, en la producción de espermatozoides y en las estructuras del aparato reproductor relacionadas con la capacidad fertilizante de los espermatozoides como la próstata, las vesículas seminales y el epidídimo [5 y 6]. Entre los agentes ambientales asociados a la pérdida de fertilidad en el hombre, destacan los metales pesados como el plomo (Pb) y el cadmio (Cd), entre otros [7]. Con respecto al Cd, se sabe que puede interactuar con el eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG) y ejercer efectos no deseables en los tres niveles: el hipotálamo, la hipófisis y las gónadas, trayendo como consecuencias una disminución en la concentración de testosterona (T) y en la espermatogénesis [8 y 9]. Sin embargo, se sabe poco acerca de los efectos de este metal en la función del epidídimo y los procesos de maduración espermática que tienen que llevarse a cabo en los espermatozoides para lograr la capacidad fertilizante. A la fecha, la mayoría de las investigaciones que estudian los efectos del Cd en los espermatozoides son realizados en muestras de eyaculado y se desconoce si existen afecciones de este metal por algún proceso bioquímico y/o morfológico, que dé lugar a una deficiencia fisiológica que no permita el éxito reproductor del macho. Es por ello, que es necesario seguir indagando más acerca de estos efectos en el epidídimo.

II. EFECTOS DEL CADMIO SOBRE LA INFERTILIDAD MASCULINA

Se estima que cada año se liberan al ambiente 30,000 toneladas de Cd como resultado de actividades mineras e industriales [8]. Existen varias fuentes de exposición al Cd, las cuales se suelen clasificar en dos grandes categorías: la exposición ocupacional y la exposición no ocupacional, la primera consiste en la exposición en áreas de trabajo, como es el caso de las mineras, las industrias de metales primarios, la industria automotriz y la textil [10]; así como en los procesos de galvanoplastia y extracción y quema de combustibles fósiles, entre otros. La exposición no ocupacional se refiere al contacto con el Cd del grueso de la población, que se encuentra expuesta por la contaminación del agua, los alimentos y el aire, que son afectados por los desechos de productos que contienen este metal, la quema de combustibles y el humo de tabaco [11]. Una vez que el Cd entra en contacto con los organismos, este se acumula y se mantienen por periodos prolongados [12 y 13]. El Cd es un metal pesado no esencial en la fisiología del organismo, sin embargo, por su similitud con moléculas como el calcio y el zinc, interfiere con los procesos fisiológicos de estos. Así mismo, el Cd causa estrés oxidativo por la generación de especies reactivas de oxígeno (EROs), así como un desbalance en los sistemas de enzimas antioxidantes causando daño al DNA. La intoxicación por Cd se relaciona con graves daños de órganos vitales como el hígado, el riñón, los huesos y el cerebro e incluso está clasificado como cancerígeno por el Programa Nacional de Toxicología (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) [14]. Con respecto a la pérdida de la fertilidad en el varón, el Cd se asocia con la exposición ocupacional [15-17].

Se sabe, que la producción continua y eficiente de gametos masculinos depende de la proliferación de espermatogonias y posteriormente de su diferenciación a espermatozoides anatómicamente completos [18]. Este proceso requiere de interacciones precisas en el eje HHG [19]. La intoxicación por Cd causa una marcada disminución de la concentración sérica de T, alterando la regulación del eje [9]. Los efectos del Cd sobre la concentración de T están ligados a la disminución de la actividad de las enzimas esteroideogénicas testiculares 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD) y 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 β -HSD), además de causar la muerte de las células de Leydig encargadas de la biosíntesis de la T [9 y 20].

Por otro lado, la exposición postnatal al Cd tiene graves consecuencias en el desarrollo sexual del macho, los animales expuestos a este metal antes de la pubertad presentan una reducción del desarrollo de los testículos y de la concentración de T en sangre, así como una disminución en la motivación y ejecución sexual, en comparación a los individuos sanos [21 y 22]. La disminución en la concentración de T causada por la intoxicación con Cd, no sólo afecta la función testicular, sino que también disminuye el peso de otros órganos dependientes de andrógenos como la próstata, la vesícula seminal y el epidídimo [9].

Otras de las alteraciones fisiológicas causadas por el Cd se ven reflejadas en la concentración y movilidad de los espermatozoides y se ha observado, que la concentración de Cd en la sangre de pacientes con infertilidad es inversamente proporcional a la concentración de espermatozoides en el eyaculado, lo mismo ocurre con el porcentaje de espermatozoides móviles [23]. Así, se ha sugerido que la concentración de Cd en el semen podría contribuir a la infertilidad masculina mediante la reducción de la calidad espermática [24]. De hecho, la exposición a Cd causa efectos en los espermatozoides, observándose un incremento de la fragmentación del DNA, una reacción acrosomal prematura y disminución de la movilidad [25].

III. EL EPIDÍDIMO

Este órgano está especializado para la maduración espermática y el almacenamiento de los espermatozoides maduros [26]. El epidídimo está formado por un túbulo enrollado que se extiende a partir de los conductillos eferentes del testículo, su longitud varía entre especies, siendo de 1 m en el ratón, 3 m en la rata, 6 m en el humano y hasta 80 m en el caballo [26 y 27]. Este órgano se divide en tres regiones anatómicas: cabeza, cuerpo y cola, de esta última se continua con el conducto deferente, en la cabeza y el cuerpo del epidídimo ocurre la maduración y en la cola se almacenan los gametos maduros [26] (Figura 1).

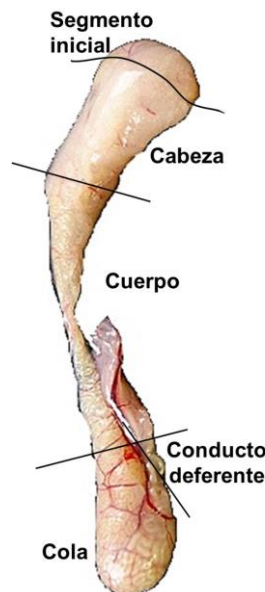


Fig. 1. Regiones epididimarias. Las tres regiones del epidídimo (cabeza, cuerpo y cola) y segmento inicial.

En el trayecto desde la cabeza al conducto deferente, el espesor del epitelio epididimario disminuye gradualmente, y el lumen se hace cada vez más amplio y lleno de espermatozoides. Este epitelio

también presenta una sucesión de microambientes y tipos celulares como, las células principales, células apicales y células estrechas, que se encargan de proporcionar la oxigenación, nutrientes, la eliminación de residuos citoplásmicos y de conferir protección a los espermatozoides durante las distintas etapas del proceso de maduración [28-31].

IV. MADURACIÓN ESPERMÁTICA EN EL EPIDÍDIMO

Se considera que cuando los espermatozoides abandonan el testículo son anatómicamente completos, sin embargo, en esta etapa son incapaces de desplazarse hacia el ovocito y fertilizarlo, para ello requieren madurar [32]. La maduración epididimaria se caracteriza por un conjunto de cambios bioquímicos, morfológicos y fisiológicos (Tablas 1, 2 y 3) que confieren al espermatozoide la capacidad de desplazarse hacia el ovocito, interactuar con el epitelio del oviducto, reconocer a la zona pelúcida y fecundar al ovocito, es decir, la capacidad fertilizante [33-35]. En las Tablas 1, 2 y 3, se representan los cambios que ocurren en los espermatozoides, así como la región del epidídimo en que se llevan a cabo.

Tabla I. Cambios bioquímicos en la maduración epididimaria

Son modificaciones a nivel molecular, las cuales dan lugar a los cambios fisiológicos y morfológicos. Durante la maduración epididimaria, la mayoría de los cambios bioquímicos son mediados por las enzimas producidas por las células del epitelio epididimario. Dentro de los cambios bioquímicos podemos mencionar:

Características y tipos de eventos	Región del epidídimo en las que ocurre	Referencias
Glicosilación de la membrana plasmática.	Principalmente en segmento inicial, cabeza y cuerpo.	36 y 52
Cambios en la carga total de la superficie celular.	Cabeza y cuerpo.	37 y 38
Cambios intracelulares de la concentración de calcio y de AMPc.	Cola.	39
Modificación del cociente fosfolípidos:colesterol.	Cabeza y cuerpo.	40
Fosforilación de proteínas.	Principalmente en cabeza y cuerpo.	37 y 39
Incremento de puentes disulfuro en protaminas.	Segmento inicial, cabeza y cuerpo.	41

Como se menciona en la Tabla 1, algunos de los cambios más importantes en la maduración epididimaria son la glicosilación de proteínas en la membrana plasmática del espermatozoide y la fosforilación de algunas proteínas. De la glicosilación depende la capacidad del espermatozoide para atravesar las mucosas cervicales, acercarse al ovocito y fertilizarlo. Mientras que la fosforilación de proteínas del espermatozoide, en particular de los residuos de tirosina da lugar a la activación de las proteínas ligadas con la movilidad en el flagelo y con la posterior reacción del acrosoma. Estos cambios son fundamentales para la adquisición de la capacidad fertilizante [36 y 37].

Tabla II. Cambios morfológicos en la maduración epididimaria

Como parte del proceso de maduración epididimaria, los espermatozoides sufren modificaciones morfológicas que facilitan su capacidad fecundativa, entre estas podemos mencionar las siguientes

Características y tipos de eventos	Región del epidídimo en las que ocurre	Referencias
Migración y eliminación de la gota citoplásmica.	Cabeza y cuerpo	37 y 38
Mantenimiento del genoma dentro de un núcleo altamente compactado y estable.	Cabeza, cuerpo y cola	41
Modificaciones en la membrana plasmática, mitocondrias, fibras y componentes microtubulares de las piezas media y principal, que darán lugar a la movilidad progresiva.	Principalmente en cabeza y cuerpo	36 a 40 y 52
Cambios en la característica y composición de la superficie de la membrana, capaces de prolongar la supervivencia dentro del microambiente del tracto genital femenino.	Principalmente en cabeza y cuerpo	42
Mantenimiento de las membranas acrosomal y plasmática como estructuras estables, hasta que se produzcan la reacción acrosomal.	Cabeza, cuerpo y cola	51
Disminución en el tamaño del acrosoma y del diámetro mitocondrial.	Cabeza y cuerpo	43

Tabla III. Cambios fisiológicos en la maduración epididimaria

Durante la maduración epididimaria los espermatozoides son adecuados para alcanzar a la zona pelúcida, interactuar con esta y fertilizar al ovocito, para ello desarrollan las siguientes cualidades:

Características y tipos de eventos	Región del epidídimo en las que ocurre	Referencias
Incrementan en el vigor de su movilidad	Cabeza y cuerpo	44 y 45
Producción eficiente de energía	Principalmente en cola	
Adquieren del potencial de liberar el contenido acrosomal al experimentar capacitación	Cuerpo y cola	
Desarrollar la capacidad para interactuar con la “zona pelúcida” y fertilizar al ovocito	Cuerpo y cola	46

Otro aspecto importante de la maduración epididimaria es la pérdida de la gota citoplásmica, la cual puede permanecer en la espermátida elongada después de la liberación del epitelio germinal, pues generalmente la mayoría del citoplasma de la espermátida es fagocitado como "cuerpo residual" por la célula de Sertoli. Sin embargo, en varias especies de mamíferos la gota citoplasmática es retirada y fagocitada por las células del epitelio del epidídimo [47]. Por lo que el proceso de maduración epididimaria depende de las células del epitelio del epidídimo, pues son estas las que producen las enzimas encargadas de los cambios bioquímicos, así como de la fagocitosis de la gota citoplasmática [26].

V. REGULACIÓN HORMONAL DEL EPIDÍDIMO

La apropiada funcionalidad del epidídimo está relacionada con los procesos de maduración y almacenamiento de los espermatozoides, regulados por la acción de los andrógenos [48]. El principal

andrógeno circulante es la T, que se sintetiza y secreta por las células de Leydig en los testículos, en las células del epidídimo la T se convierte en su metabolito 5 α -dihidrotestosterona (DHT) por medio de la enzima esteroide 5 α -reductasa (5 α -R). La DHT media sus acciones por la unión al mismo receptor de andrógenos (RA) intracelular de la T. El RA es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares, y actúa como factor de transcripción receptor-ligando, se une como un homodímero a elementos de respuesta a hormona llamados elementos de respuesta a andrógenos clásicos (ERA), para que se lleva a cabo la síntesis de proteínas que mantienen la estructura y función adecuada del epidídimo (Figura 2).

Si bien el epidídimo es dependiente de andrógenos, no solamente este tipo de hormonas esteroideas participan en su funcionamiento, pues la T no es únicamente 5 α -reducida en las células epiteliales a DHT, sino que también puede ser aromatizada en estas células a 17 β -estradiol (E₂) por la enzima aromatasa P450, la fisiología del epidídimo está regulada por andrógenos y estrógenos, a partir de la producción y secreción de T. Necesarios para regular la morfofisiología de las células epiteliales, prevenir la muerte celular y regular la secreción de proteínas, que participan en la maduración y almacenamiento de los espermatozoides [49 y 50].

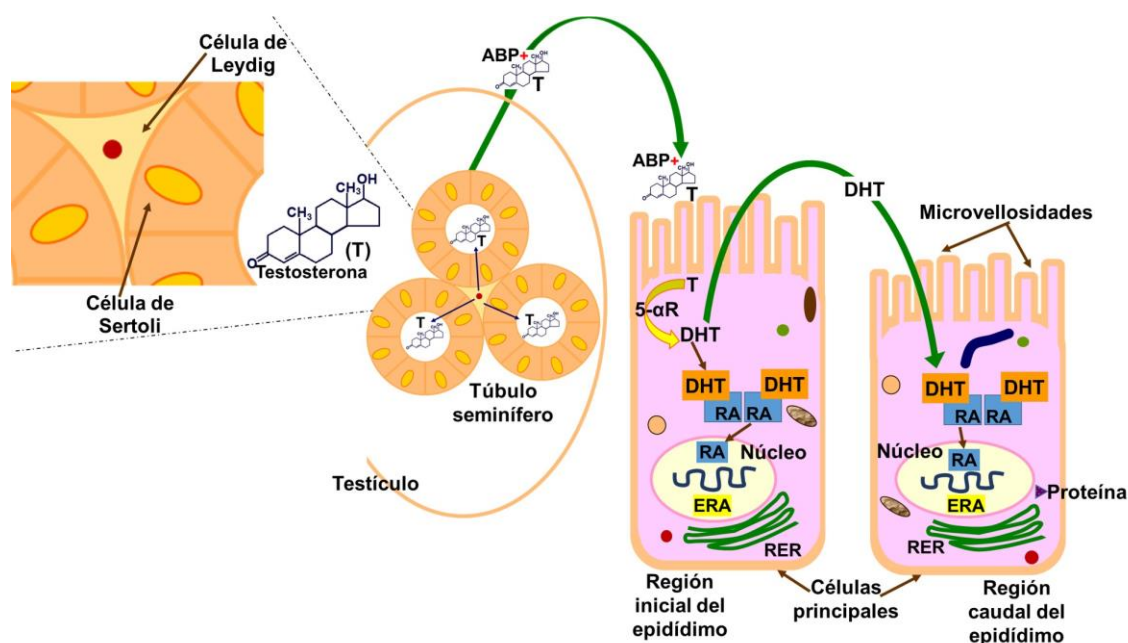


Fig. 2. Regulación hormonal del epidídimo por la T y su metabolito DHT.

VI. EFECTOS CONOCIDOS DEL CADMIO SOBRE LA FUNCIÓN EPIDIDIMARIA

La mayoría de los estudios que reportan efectos del Cd sobre la función epididimaria se centran en los parámetros de calidad espermática en muestras de eyaculados, tanto de humanos como de roedores, en estos estudios se ha reportado una disminución en la concentración de espermatozoides, así como, un bajo porcentaje de espermatozoides vivos [15-17]. Además, se ha observado un alto número de anomalías morfológicas a lo largo de todo el espermatozoide, que afectan el movimiento progresivo y posteriormente el reconocimiento y fertilización del ovocito, aunado al hecho de que el Cd causa daño en el DNA de los espermatozoides [51 y 52], a través de las EROs, que pueden causar lipoperoxidación de las membranas, lo que se ha correlacionado con azoospermia en varones infértiles [53]. Otro de los daños al DNA es la descompactación de la cromatina espermática por la pérdida de los puentes

disulfuros (S-S) entre los residuos de cisteína que unen a las protaminas y juntos estabilizan la cromatina durante los estadios finales de la maduración espermática [54]. Estas alteraciones, también se han asociado con la infertilidad. Sin embargo, en estudios con exposición de espermatozoides a CdCl_2 *in vitro*, se ha reportado que no tiene un efecto en la integridad de la cromatina espermática pero sí hay efecto en la fragmentación del DNA espermático [55].

En un estudio realizado en ratas Wistar para ver el efecto del Cd en la función epididimaria por Ribeiro [56], tras la administración en una sola dosis a diferentes concentraciones de CdCl_2 (1.1, 1.4 y 1.8 mg/kg), se observó que entre mayor es la dosis existe una menor presencia de espermatozoides en el lumen del túbulo de la región del segmento inicial, la cabeza y cola del epidídimo. En este mismo estudio, se evaluó el diámetro del epitelio y la luz del túbulo, encontrándose un aumento en el espesor del epitelio en la cabeza del epidídimo de los animales tratados con 1.1 y 1.4 mg/kg de Cd, sugiriéndose que este efecto se debe a una incapacidad por la resorción del fluido luminal. Con respecto a la luz del túbulo, se observó que en la región de la cola de los animales tratados con 1.8 mg/kg de Cd, una mayor proporción en el diámetro de la luz y una disminución en el número de espermatozoides. Así mismo, la exposición a Cd disminuye la concentración y movilidad de los espermatozoides del epidídimo [23], y se ha encontrado que la acción antioxidante del azafrán (*Crocus sativus* L.) previene estos efectos [57].

A pesar de que los estudios antes mencionados analizan los efectos del Cd sobre parámetros de calidad espermática y algunas características histológicas, falta considerar los efectos de este metal en los cambios bioquímicos propios de la maduración epididimaria, como la glicosilación de la membrana de los espermatozoides. Que involucra azúcares como la fucosa, importante en las interacciones del espermatozoide con el epitelio celular del oviducto y en la unión con el ovocito [58 y 59]; la manosa, que conforman de manera permanente la membrana de los espermatozoides y confiere flexibilidad en la membrana y de importancia para la movilidad [60]. En el caso de la N-acetil-glucosamina se considera importante para la interacción entre los gametos, además de que se ha reportado que puede inducir la reacción acrosomal [59 y 61]. Mientras que el ácido siálico se relaciona con el incremento de la carga negativa de la superficie del espermatozoide durante el tránsito epididimal, en el caso de la rata, se ha descrito que es en la cabeza del espermatozoide donde se tienen valores más altos de unión de ácido siálico a la membrana, y conforme avanzan a través del túbulo epididimario, disminuyen estos valores más, por lo que se ha sugerido que el ácido siálico está relacionado con la maduración espermática y unión del espermatozoide al ovocito [62].

En nuestro laboratorio hemos encontrado que la administración en dosis baja de CdCl_2 (0.25 mg/Kg), disminuye la concentración de N-acetil-glucosamina y del ácido siálico en la membrana plasmática de los espermatozoides en todas las regiones del epidídimo. Así mismo hemos observado una disminución de la fucosa en la membrana de los espermatozoides de las tres regiones del epidídimo. Al analizar la concentración de Cd en las diferentes regiones del epidídimo, se observó que se acumula, particularmente en el cuerpo del epidídimo de los sujetos con la administración de 0.25 mg/Kg de CdCl_2 . Estos resultados sugieren que el Cd puede influir directamente en la maduración y funcionalidad de los espermatozoides y quizá en el éxito reproductivo de los machos que estuvieron en contacto con este metal [63]. Sin embargo, es necesario indagar los mecanismos por los cuales el Cd está afectando la maduración espermática epididimaria.

VII. PERSPECTIVAS DEL CADMIO EN LA MADURACIÓN EPIDIDIMARIA

Los resultados generales de esta revisión proporcionan evidencias que la infertilidad en varones pudiera ser una respuesta a los efectos *per se* del Cd, o bien al efecto que tienen este metal sobre la disminución en la concentración de testosterona y de esta manera alterar alguna o algunas de las

funciones del epidídimo, que pudieran estar interfiriendo en la función de las células que lo conforman y con ello, en algunos cambios bioquímicos como la composición y distribución de carbohidratos en la membrana del espermatozoide, que ponga en riesgo la maduración espermática epididimaria. Por tanto, las siguientes investigaciones tendrán que considerar estos efectos del Cd y será necesario continuar con estos estudios y ampliar el conocimiento a otros cambios bioquímicos como la carga total de la superficie celular por modificaciones en las proteínas de la membrana plasmática y modificación del cociente fosfolípidos:colesterol; entre otros que puedan verse modificados por el Cd y así sustentar otras posibles causas de infertilidad masculina.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo se realizó con apoyo de las becas de la Maestría en Biología de la Reproducción Animal de la Universidad Autónoma Metropolitana de los alumnos: Joel Hernández Rodríguez y Pablo López de Jesús del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), que pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACyT, y con apoyo de una beca postdoctoral de CONACyT del Dr. Cristián Togno Peirce.

REFERENCIAS

- [1] F. Zegers-Hochschild, G. D. Adamson, J. de Mouzon, O. Ishihara, R. Mansour, K. Nygren, E. Sullivan, y S. Vanderpoel, para ICMART y WHO. (2010), “Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA)”, Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)
- [2] C. Palma y J. I. Vinay, “Infertilidad masculina”, *Revista Médica Clínica Las Condes*, vol. 25, pp. 122-128, Enero 2014.
- [3] E. Devoto, M. Madariaga, y X. Lioi, “Factores causales de infertilidad masculina. Contribución del factor endocrino”, *Revista médica de Chile*. Vol. 128, pp. 184-192, Febrero 2000.
- [4] A. C. Povey y S. J. Stocks, “Epidemiology and trends in male subfertility”, *Human Fertility (Cambridge)*, vol. 13, pp. 182-188, Diciembre 2010.
- [5] M. D. Anway, A.S. Cupp, M. Uzumcu y M. K. Skinner, “Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male infertility”, *Science*, vol. 308, pp. 1466-1469, Junio 2005.
- [6] E. W. P. Wong y C. Y. Cheng, “Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction”, *Trends pharmacology sciences*, vol. 32, pp. 290-299, Mayo 2011.
- [7] G. U. S. Wijesekara, D. M. S. Fernando, S. Wijerathna y N. Bandara, “Environmental and occupational exposures as a cause of male infertility: A caveat”, *Ceylon Medical Journal*, vol. 60(2), pp. 52-56, 2015.
- [8] L. Järup y A. Akesson, “Current status of Cd as an environmental health problem”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 238, pp. 201–208, Agosto 2009.
- [9] A. Lafuente, “The hypothalamic–pituitary–gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches”, *Food and Chemical Toxicology*, vol. 59, pp. 395-404, Septiembre 2013.
- [10] E. R. Siu, D. D. Mruk, C. S. Porto y C. Y. Cheng, “Cadmium-induced testicular injury”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 238, pp. 240–249, Agosto 2009.
- [11] B. Wang y Y. Du, “Cadmium and its neurotoxic effects”, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2013, pp. 1-12, Junio 2013.
- [12] N. Tbeileh, A. Elbetieha, H. Darmani y W. Khamas, “Effects of long term exposure to cadmium chloride on fertility in adult male mice”, *Veterinary Research*, vol. 1, pp. 40-48, 2007.
- [13] B. T. Saeed, “Effects of cadmium on sperm parameters, histological and hormonal changes in testes of mature rats”, *Iraqi Journal. Embryos and Infertility Researches*, vol. 3, pp. 45-51, 2013.

- [14] Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), "Toxicological Profile for Cadmium," Division of Toxicology and Environmental Medicine, Atlanta, G.A. Chemical Abstract Service Registry No. 7440-43-9, 2008.
- [15] L. Järup, "Hazards of heavy metal contamination", *British Medical Bulletin*, vol. 68, pp. 167-182, 2003.
- [16] Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Health and Human Services, US Department of Health and Human Services, "Interaction profile for arsenic, cadmium, chromium and lead," Public Health Service; Atlanta, GA, 2004.
- [17] S. Haouem, M. F. Najjar, A. E. Hani y R. Sakly, "Accumulation of cadmium and its effects on testis function in rats given diet containing cadmium-polluted radish bulb", *Experimental and Toxicologic Pathology*, vol. 59, pp. 307-311, Marzo 2008.
- [18] R. A. Hess, y L. Renato de Franca, "Spermatogenesis and cycle of the seminiferous epithelium", *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 636, pp. 1-15, 2008.
- [19] G. Shetty, G. Wilson, I. Huhtaniemi, H. Boettger-Tong Y M. L. Meistrich, "Testosterone inhibits spermatogonial differentiation in juvenile spermatogonial depletion mice", *Endocrinology*, vol. 142, pp. 2789-2795, Julio 2001.
- [20] Y. L. Ji, H. Wang, P. Liu, Q. Wang, X. F. Zhao, X. H. Meng, T. Yu, H. Zhang, C. Zhang, Y. Zhang, y D. X. Xu, "Pubertal cadmium exposure impairs testicular development and spermatogenesis via disrupting testicular testosterone synthesis in adult mice", *Reproductive Toxicology*, 29: 176–183, Abril 2010.
- [21] M. Arteaga-Silva, R. M. Viguera-Villaseñor, S. Retana-Márquez, M. Hernández-González, H. Bonilla-Jaime, X. Guzmán-García y J. L. Contreras-Montiel, "Testosterone levels and development of the penile spines and testicular tissue during the postnatal growth in Wistar rats", *Advances in Sexual Medicine*, vol. 3, pp. 1-9, Agosto 2013.
- [22] M. Arteaga-Silva, T. N. Mendoza-Mendoza, J. Hernández-Rodríguez, R.M. Viguera-Villaseñor, S. Montes-López, O. Limón-Morales, H. Bonilla-Jaime y G. Vázquez Palacios, "La exposición postnatal al cadmio disminuye los niveles de testosterona y provoca un déficit de la motivación y ejecución sexual en ratas macho adultas" en Sanz-Martin, A., Olvera-Cortés, M.E., Hernández González, M. and Guevara Pérez, M.A. (Eds.), *Neurodesarrollo de la cognición y la conducta*, Zapopan, Jalisco, México: Universidad de Guadalajara, 2015, pp. 69-104.
- [23] S. Benoff, R. Hauser, J. L. Marmar, I.R. Hurley, B. Napolitano y G. M. Centola, "Cadmium concentrations in blood and seminal plasma: correlations with sperm number and motility in three male populations (infertility patients, artificial insemination donors, and unselected volunteers)", *Molecular Medicine*, vol. 15, pp. 248-262, Julio-Agosto 2009.
- [24] N. Pant, G. Upadhyay, S. Pandey, N. Mathur, D. K. Saxena y S. P. Srivastava, "Lead and cadmium concentration in the seminal plasma of men in the general population: correlation with sperm quality", *Reproductive Toxicology*, vol. 17, pp. 447-450, Julio-Agosto 2003.
- [25] H. Oliveira, M. Spanò, C. Santos, y M. de L. Pereira, "Adverse effects of cadmium exposure on mouse sperm", *Reproductive Toxicology*, vol. 28, pp. 550-555, Diciembre 2009.
- [26] B. Robaire y B. T. Hinton, "The Epididymis" en: Knobil and Neill's *Physiology of Reproduction*, 4th ed, T.M. Plant y A.J. Zeleznik, Eds. USA: Elsevier, 2015, pp. 619-677.
- [27] B. T. Hinton, M. M. Galdamez, A. Sutherland, D. Bomgardner, R. Abdel-Fattah y L. Yang, "How do you get six meters of epididymis inside a human scrotum?", *Journal of Andrology*, vol. 32, pp. 558-564, Noviembre-Diciembre 2011.
- [28] M. J. Palomo-Peiró, "Efecto del tratamiento de los espermatozoides sobre la fecundación in vitro en el caprino" Tesis inédita de Doctorado. Universidad Autónoma de Barcelona, España, 1995.
- [29] S. R. Marengo, "Maturing the sperm: Unique mechanisms for modifying integral proteins in the sperm plasma membrane", *Animal Reproduction Science*, vol. 105, pp. 52-63, Abril 2008.
- [30] O. S. Damm y T. G. Cooper, "Maturation of sperm volume regulation in the rat epididymis", *Asian Journal of Andrology*, vol. 12, pp. 578-590, Julio 2010.

- [31] J. L. Dacheux y F. Dacheux, "New insights into epididymal functions in relation to sperm maturation", *Reproduction*, vol. 147, pp. R. 27-R42, Febrero 2014.
- [32] J. L. Dacheux, C. Belleannée, R. Jones, V. Labas, M. Belghazi, B. Guyonnet, X. Druart, J.L. Gatti y F. Dacheux, "Mammalian epididymal proteome", *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 306, pp. 45-50, Julio, 2009.
- [33] E. Sostaric, M. Aalberts, B. M. Gadella y T. A. Stout, "The roles of the epididymis and prostasomes in the attainment of fertilizing capacity by stallion sperm", *Animal Reproduction Science*, vol. 107, pp. 237-248, Septiembre 2008.
- [34] E. Arenas-Ríos, M.A. León-Galván y A. Rosado-García, "Espermatogénesis, maduración y almacenamiento epididimario de espermatozoides en mamíferos" en *Avances en la Biología de la Reproducción*, S. Retana-Márquez, Compiladora. México: Editorial UAM-SEP, 2012.
- [35] K. F. Arrotéia, P. Vianna-Garcia, M. Ferreira-Barbieri, M. Lopes-Justino y L.A. Violin-Pereira, "The Epididymis: Embryology, Structure, Function and Its Role in Fertilization and Infertility" en: *Embryology - Updates and Highlights on Classic Topics*, Prof. Luis Violin Pereira, Eds. InTech, 2012, pp: 41-66.
- [36] D. R. Tulsiani. "Glycan modifying enzymes in luminal fluid of rat epididymis: are they involved in altering sperm surface glycoproteins during maturation?" *Microscoph Research and Technique*. Vol. 61, pp. 18-27. 2003.
- [37] J. Seligman, Y. Zipser, N. S. Kosower. "Tyrosine phosphorylation, thiol status, and protein tyrosine phosphatase in rat epididymal spermatozoa". *Biology of reproduction*. Vol. 71. Pp. 1009-1015, 2004.
- [38] K. G. Gould, L. G. Young, B. T. Hinton. "Alteration in surface charge of chimpanzee sperm during epididymal transit and at ejaculation", *Archives of andrology*.; 12 Suppl:9-17. 1984.
- [39] H. Ecroyd, K. L. Asquith, J. R. Jones, R. J. Aitken. "The development of signal transduction pathways during epididymal maturation is calcium dependent", *Developmental biology*. Vol. 268, pp. 53-63. 2004.
- [40] D. S. Sheriff , E. F. Ali. "Perspective on plasma membrane cholesterol efflux and spermatozoal function", *Journal of Human Reproductive Sciences*, Vol. 3, pp. 68-75. 2010.
- [41] M. K. Gill-Sharma, J. Choudhuri, M. A. Ansari, S. D'Souza. "Putative molecular mechanism underlying sperm chromatin remodelling is regulated by reproductive hormones", *Clinical Epigenetics*, Vol. 4, pp. 23-28. 2012.
- [42] D. J. Miller. "Regulation of Sperm Function by Oviduct Fluid and the Epithelium: Insight into the Role of Glycans", *Reproduction in domestic animals*, Vol. 50 Supl. 2, pp. 31-39. 2015.
- [43] C. Martínez-Rodríguez, M. Alvarez, E. López-Urueña , S. Gomes-Alves , L. Anel-López , E. J. Tizado , L. Anel , P. de Paz. "Head morphology of ram spermatozoa is associated with their ability to migrate in vitro and correlates with fertility", *Reproduction, fertility, and development*, Mayo 2015.
- [44] Y. Katoh, K. Takebayashi, A. Kikuchi, A. Iki, K. Kikuchi, M. Tamba, A. Kawashima, M. Matsuda, N. Okamura. "Porcine sperm capacitation involves tyrosine phosphorylation and activation of aldose reductase", *Reproduction*, Vol. 148 pp. 389-401. 2014.
- [45] P. Kunkitti, A. S. Bergqvist, Y. Sjunnesson, E. Axner. "The ability of feline spermatozoa in different epididymal regions to undergo capacitation and acrosome reaction", *Animal reproduction science*, Vol.161, pp. 64-74. 2015.
- [46] H. R. Burkin, D. J. Miller. "Zona pellucida protein binding ability of porcine sperm during epididymal maturation and the acrosome reaction", *Developmental biology*. Vol. 222, pp. 99-109. 2000.
- [47] T. G. Cooper, "The epididymis, cytoplasmic droplets and male fertility", *Asian Journal of Andrology*, vol. 13, pp. 130-138, Enero 2011.
- [48] C. M. Ribeiro, D. B. C. Queiróz, M. T. C. C. Patrão, A. Denadai-Souza, R. M. Romano, E. J. R. Silva y M. C. W. Avellar, "Dynamic changes in the spatio-temporal expression of the β -defensin SPAG11C in the developing rat epididymis and its regulation by androgens", *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 404, pp. 141-150, Marzo 2015.

- [49] L. O'Hara, M. Welsh, P. T. K. Saunders y L. B. Smith, "Androgen receptor expression in the caput epididymal epithelium is essential for development of the initial segment and epididymal spermatozoa transit", *Endocrinology*, vol. 152, pp. 718-729, Febrero 2011.
- [50] S. Kerkhofs, V. Dubois, K. De Gendt, C. Helsen, L. Clinckemalie, L. Spans, F. Schuit, S. Boonen, D. Vanderschueren, P. T. Saunders, G. Verhoeven y F. Claessens, "A role for selective androgen response elements in the development of the epididymis and the androgen control of the 5 reductase II gene", *The FASEB Journal*, vol. 26, pp. 4360-4372, Octubre 2012.
- [51] D. X. Xu, H. M. Shen, Q. X. Zhu, L. Chua, Q. N. Wang, S. E. Chia y C. N. Ong, "The associations among semen quality, oxidative DNA damage in human spermatozoa and concentrations of cadmium, lead and selenium in seminal plasma", *Mutation Research*, vol. 534, pp. 155-163. Enero 2013.
- [52] E. A. Taha, S. K. Sayed, N. M. Ghandour, A. M. Mahran, M. A. Saleh, M. M. Amin y R. Shamloul, "Correlation between seminal lead and cadmium and seminal parameters in idiopathic oligoasthenozoospermic males", *Central European Journal of Urology*, vol. 66, pp. 84-92, Abril 2013.
- [53] O. Akinloye, A. O. Arowojolu, O. B. Shittu y J. I. Anetor, "Cadmium toxicity: a possible cause of male infertility in Nigeria", *Reproductive Biology*, vol. 6, pp.17-30, Marzo 2006.
- [54] G. A. Quintero-Vásquez, R. M. Bermúdez-Cruz y J. Castillo-Cadena, "Infertilidad masculina y fragmentación del ADN espermático: Un problema actual", *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, vol. 18, pp. 144-151, Diciembre 2015.
- [55] Y. Méndez, F. Báez y P. Villamediana, "Efecto de la exposición *in vitro* de espermatozoides humanos a cadmio (CdCl₂)", *Perinatología y Reproducción Humana*, vol. 25, pp. 198-204, Octubre-Diciembre 2011
- [56] S. P. Ribeiro, "Efeitos do cádmio, chumbo e zinco em epidídimo de ratos Wistar" Tesis inédita de Maestría. Universidade Federal de Viçosa, Brasil, Efecto de la exposición *in vitro* de espermatozoides humanos a cadmio (CdCl₂), 2013.
- [57] M. H. Asadi, F. Zafari, A. Sarveazad, M. Abbasi, M. Safa, M. Koruji, A. Yari y R. Alizadeh-Miran, "Saffron improves epididymal sperm parameters in rats exposed to cadmium", *Nephro-urology monthly*, vol. 6, pp. 1-6, Noviembre 2013.
- [58] G. G. Ignatz, M. C. Lo, C. L. Perez, T. M. Gwathmey y S. S. Suarez, "Characterization of a fucose-binding protein from bull sperm and seminal plasma that may be responsible for formation of the oviductal sperm reservoir", *Biology of Reproduction*, vol. 64, pp. 1806-1811, junio 2001.
- [59] D. R. P. Tulsiani y H. Abou-Haila, "Biological processes that prepare mammalian spermatozoa to interact with an egg and fertilize it", *Scientifica*, vol. 2012, pp. 1-12, Mayo 2012.
- [60] E. Aliabadi, F. Karimi, y T. Talaei-Khozani, "Effects of L-carnitine and pentoxifylline on carbohydrate distribution of mouse testicular sperm membrane", *Iranian Journal of Medical Sciences*, vol. 38, pp. 107-115, junio 2013.
- [61] W. D. Cardona-Maya y A. P. Cadavid, "Evaluación de la reacción acrosomal en espermatozoides humanos inducida por los monosacáridos manosa y N-acetilglucosamina", *Actas Urológicas Españolas*, vol. 29, pp. 676-684, Julio-agosto.
- [62] J. C. Hall y G. J. Killian, "Changes in rat sperm membrane glycosidase activities and carbohydrate and protein contents associated with epididymal transit", *Biology of Reproduction*, vol. 36, pp. 709-718, Abril 1987.
- [63] M. Arteaga-Silva, J. Hernández-Rodríguez, E. Arenas-Rios, S. Montes-López, R.M. Viguera-Villaseñor., C. Togno-Peirce., P. López de Jesús y S. Pérez-Aguirre, "Characterization of carbohydrates distribution in sperm membrane of the albino rat exposed to cadmium", manuscrito en preparación, 2016